

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6596595号

(P6596595)

(45) 発行日 令和1年10月23日 (2019. 10. 23)

(24) 登録日 令和1年10月4日 (2019. 10. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/04 (2006. 01)

C O 7 D 237/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/50 (2006. 01)

A 6 1 K 31/50

請求項の数 9 (全 196 頁)

(21) 出願番号 特願2018-544577 (P2018-544577)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月2日 (2017. 3. 2)
 (65) 公表番号 特表2019-506432 (P2019-506432A)
 (43) 公表日 平成31年3月7日 (2019. 3. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2017/008246
 (87) 国際公開番号 W02017/150654
 (87) 国際公開日 平成29年9月8日 (2017. 9. 8)
 審査請求日 平成30年8月23日 (2018. 8. 23)
 (31) 優先権主張番号 特願2016-42535 (P2016-42535)
 (32) 優先日 平成28年3月4日 (2016. 3. 4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000206956
 大塚製薬株式会社
 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (72) 発明者 加藤 孝博
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内
 (72) 発明者 飯田 正俊
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内

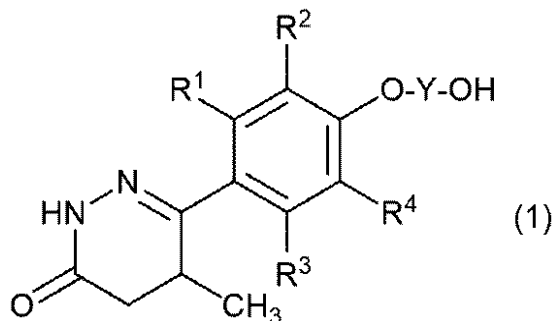
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-メチル-6-フェニル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：



[式中、

$R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基であり（ただし、 $R^1 \sim R^4$ のうち、1つまたは2つは水素原子であるが、3つまたは4つが同時に水素原子ではない）、

Y は、 C_{1-6} アルキレン基もしくは C_{2-6} アルケニレン基であり、

Y におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上

の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい]

で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

$R^1 \sim R^4$ のうちのいずれか2つが水素原子である、請求項1の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

$R^1 \sim R^4$ がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基である、請求項1または請求項2の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

$R^1 \sim R^4$ がそれぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、OH、CN、 C_{1-4} アルキル基、ビニル基、または C_{1-4} アルコキシ基である、請求項1または請求項2の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

Yにおけるアルキレン基もしくはアルケニレン基が、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-4} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換され、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい、請求項1～4のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

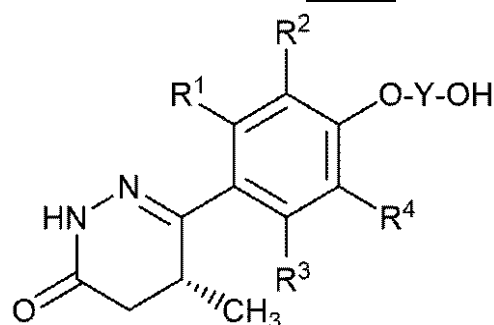
Yにおけるアルキレン基もしくはアルケニレン基の1つの炭素原子上に、 C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化 C_{1-4} アルキル基から独立して選択される1または2の置換基を有し、2つの置換基を有する場合は、該2つの置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい、請求項1～4のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

Yにおけるアルキレン基もしくはアルケニレン基が無置換である、請求項1～4のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

式(1)の化合物が下式：



で表される化合物である請求項1～7のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

下記の化合物から選択される請求項1の化合物またはその医薬的に許容される塩：

実施例1：6-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例2：6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フ

エニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 7 : 6 - [3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル
 プロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン
 、
 実施例 12 : 6 - [3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェ
 ニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 19 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェ
 ニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 22 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5
 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、 10
 実施例 24 : 6 - [3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ
 ポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 26 : 6 - [3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ
 ポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 31 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 -
 メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 36 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ
 ポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン -
 3 - オン、
 実施例 40 : 6 - { 3 - クロロ - 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 5 - メ
 チルフェニル } - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、 20
 実施例 44 : 6 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) メトキシ] -
 5 - メチルフェニル } - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 47 : 6 - { 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル
) メトキシ] フェニル } - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン
 、
 実施例 48 : 6 - [3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ
 ニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 53 : 6 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] -
 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、 30
 実施例 54 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ
 ニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 55 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - メチルフェニ
 ル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 57 : 6 - [3 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニ
 ル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 59 : 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 3 - ビニルフ
 ェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 64 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニ
 ル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、 40
 実施例 69 : 6 - [3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチ
 ルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン
 、
 実施例 72 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ)
 - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン
 、
 実施例 99 : 6 - [3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチ
 ルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン
 、
 実施例 100 : 6 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロ
 ポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 50

キシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 109: 6- [3, 5-ジクロロ-4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 112: 6- [3-ブromo-4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) -2-フルオロフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 113: 6- [3-クロロ-4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) -5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 118: (5R) - (-) - 6- [3-クロロ-2-フルオロ-4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 120: (5R) - (-) - 6- [4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 124: (5R) - (-) - 6- [2, 3-ジフルオロ-4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 125: (5R) - (-) - 6- [3-フルオロ-4- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) -5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 127: (5R) - (-) - 6- [3-ブromo-5-クロロ-4- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 131: 6- [3-クロロ-2, 5-ジフルオロ-4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 137: 6- [3-クロロ-2-フルオロ-4- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) -5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 140: 6- [3-クロロ-2, 5-ジフルオロ-4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 142: 6- [3-クロロ-4- (3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 148: 6- [3-クロロ-2-フルオロ-4- (2-ヒドロキシプロポキシ) -5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 151: 6- {3-クロロ-2-フルオロ-4- [(Z) - 4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ] -5-メチルフェニル} - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 155: 6- (3-クロロ-4- { [(1S*, 2R*) - 2- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ} -5-メチルフェニル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 159: 6- [3-クロロ-4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 160: 6- [4- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ) -2-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル] - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、
 実施例 167: 6- {3-クロロ-2-フルオロ-4- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) メトキシ] -5-メチルフェニル} - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダ

10

20

30

40

50

ジン-3-オン、

実施例168：6-{3-プロモ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例170：6-{3,5-ジクロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、および

実施例184：6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗腫瘍活性、特に抗脳腫瘍活性を有する5-メチル-6-フェニル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

1940年代に、世界で初めてナイトロジェンマスタードが抗悪性腫瘍剤として臨床で使用されて以来、これまでに数々の制癌剤が開発されて来た。これらの制癌剤は、正常細胞にも細胞毒性を示す為に、消化器障害、骨髄抑制、脱毛などの重篤な副作用を示す場合が多く、この副作用の為に使用も限られ効果自体も部分的、短期的である場合が殆どである。また、近年は分子生物学の進歩に伴い、より腫瘍選択性の高い分子標的を同定し、効果と副作用を改善する試みがなされてきており、一定の成果を上げている。しかしながら標的分子の発現、寄与が低い腫瘍では効果自身も期待できない場合も多く、副作用も決して低いとは言い切れず更なる薬剤の開発が望まれている。

20

【0003】

本発明化合物に含まれるフェニルジヒドロピリダジノン部位を有する抗腫瘍剤はいくつか知られているが、いずれも本発明の化合物とは構造が異なっている（特許文献1および特許文献2）。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】WO 2009/114993

【特許文献2】WO 2014/164704

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、強力な制癌作用を示し、かつ副作用が少なく、良好な水溶解性が期待できる化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

40

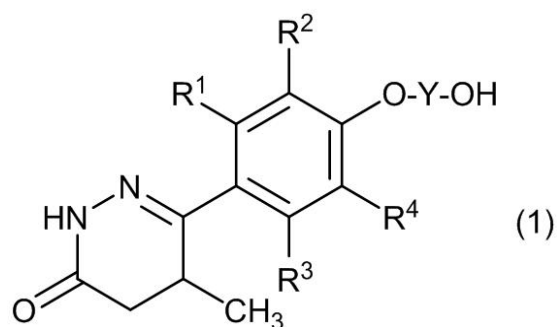
【0006】

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記式(1)で表される新規化合物が強力な抗腫瘍活性、特に抗脳腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成させた。本発明によれば、下記式(1)で表される5-メチル-6-フェニル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン誘導体又はその医薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある）が提供される。すなわち、本発明は以下のとおりである。

【0007】

[項1] 式(1)：

【化 1】



10

〔式中、

$R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基であり（ただし、 $R^1 \sim R^4$ のうち、1つまたは2つは水素原子であるが、3つまたは4つが同時に水素原子ではない）、

Y は、 C_{1-6} アルキレン基もしくは C_{2-6} アルケニレン基であり、

Y におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい]

20

で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0008】

〔項2〕 $R^1 \sim R^4$ のうちのいずれか2つが水素原子である、〔項1〕の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0009】

〔項3〕 $R^1 \sim R^4$ がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基である、〔項1〕または〔項2〕の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

30

【0010】

〔項4〕 $R^1 \sim R^4$ がそれぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、OH、CN、 C_{1-4} アルキル基、ビニル基、または C_{1-4} アルコキシ基である、〔項1〕または〔項2〕のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0011】

〔項5〕 Y におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基が、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-4} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換され、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい、〔項1〕～〔項4〕のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

40

【0012】

〔項6〕 Y におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基の1つの炭素原子上に、 C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化 C_{1-4} アルキル基から独立して選択される1または2の置換基を有し、2つの置換基を有する場合は、該2つの置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい、〔項1〕～〔項4〕のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0013】

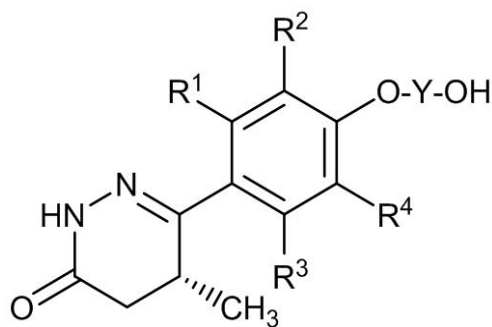
〔項7〕 Y におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基が無置換である、〔項1〕～〔項4〕のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

50

【0014】

[項8] 式(1)の化合物が

【化2】



10

で表される[項1]～[項7]のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0015】

[項9] 下記の化合物から選択される[項1]の化合物またはその医薬的に許容される塩：

実施例1：6-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例2：6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

20

実施例7：6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例12：6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例19：6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例22：6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例24：6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

30

実施例26：6-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例31：6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例36：6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例40：6-{3-クロロ-4-[(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

40

実施例44：6-{3-クロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例47：6-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例48：6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例53：6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

実施例54：6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン、

50

ニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 55 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 57 : 6 - [3 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 59 : 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 3 - ビニルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 64 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシブトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 69 : 6 - [3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 72 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 99 : 6 - [3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルブトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 100 : 6 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルブトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 109 : 6 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 112 : 6 - [3 - ブロモ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 113 : 6 - [3 - クロロ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 118 : (5 R) - (-) - 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 120 : (5 R) - (-) - 6 - [4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 124 : (5 R) - (-) - 6 - [2, 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 125 : (5 R) - (-) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 127 : (5 R) - (-) - 6 - [3 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 131 : 6 - [3 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 137 : 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 140 : 6 - [3 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ

10

20

30

40

50

シ) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 142: 6 - [3 - クロロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 -
 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 148: 6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) -
 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 151: 6 - {3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [(Z) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ブ
 テニルオキシ] - 5 - メチルフェニル} - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダ
 ジン - 3 - オン、
 実施例 155: 6 - (3 - クロロ - 4 - {[(1S*, 2R*) - 2 - (ヒドロキシメチ
 ル) シクロプロピル] メトキシ} - 5 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒド
 ロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 159: 6 - [3 - クロロ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキ
 シ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピ
 リダジン - 3 - オン、
 実施例 160: 6 - [4 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フ
 ルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジ
 ン - 3 - オン、
 実施例 167: 6 - {3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピ
 ル) メトキシ] - 5 - メチルフェニル} - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダ
 ジン - 3 - オン、
 実施例 168: 6 - {3 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピ
 ル) メトキシ] フェニル} - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、
 実施例 170: 6 - {3, 5 - ジクロロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) メト
 キシ] フェニル} - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、およ
 び
 実施例 184: 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) -
 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダ
 ジン - 3 - オン。

【0016】

[項10] [項1] ~ [項9] に記載のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許
 容される塩を含有する医薬組成物。

【0017】

[項11] [項1] ~ [項9] に記載のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許
 容される塩を含有する悪性腫瘍治療剤。

【0018】

[項12] [項1] ~ [項9] に記載のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許
 容される塩の有効量を患者に投与することを含む、悪性腫瘍を治療又は予防するための方
 法。

【0019】

[項13] 悪性腫瘍の治療又は予防に使用する、[項10] に記載の医薬組成物。

【0020】

[項14] 悪性腫瘍治療剤を製造するための、[項1] ~ [項9] に記載のいずれかに記
 載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【0021】

上記 [項11] ~ [項14] の悪性腫瘍においては、特に脳腫瘍が好ましい。

【発明の効果】

【0022】

本発明化合物は、腫瘍に対して、特に悪性腫瘍に対して有効な治療剤となり、具体的
 は、星細胞腫、悪性の髄芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫及び上衣腫からなる群から選ばれ

10

20

30

40

50

る小児の脳腫瘍；グリオーマ、髄膜腫、下垂体腺腫及び神経鞘腫からなる群から選ばれる成人の脳腫瘍；上顎洞癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）、喉頭癌、口腔癌（例えば、口唇癌、舌癌）及び唾液腺癌（例えば、耳下腺癌）からなる群から選ばれる頭頸部癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺腫及び中皮腫からなる群から選ばれる胸部癌及び腫瘍；食道癌、肝臓癌、原発性肝癌、胆嚢癌、胆管癌、胃癌、大腸癌（例えば、直腸癌、肛門癌）、膵癌及び膵内分泌腫瘍からなる群から選ばれる消化器癌及び腫瘍；陰茎癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、精巣腫瘍（睪丸腫瘍とも称される）、前立腺癌、膀胱癌、ウィルムス腫瘍及び尿路上皮癌からなる群から選ばれる泌尿器癌及び腫瘍；外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、絨毛癌、膣癌、乳癌、卵巣癌及び卵巣胚細胞腫瘍からなる群から選ばれる婦人科癌及び腫瘍；成人及び小児の軟部肉腫；骨肉腫及びユーイング腫瘍からなる群から選ばれる骨の腫瘍；副腎皮質癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる内分泌組織の癌及び腫瘍；悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、形質細胞性腫瘍、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ性白血病からなる群から選ばれる悪性リンパ腫及び白血病；又は、慢性骨髄増殖性疾患、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌及び菌状息肉症からなる群から選ばれる皮膚の癌及び腫瘍の新規な治療剤として有用である。特に、本発明化合物は例えば、従来の抗悪性腫瘍剤の副作用に多くみられる骨髄抑制等も認められておらず、高い安全性が期待できる。更に良好な水溶解性を有することから、様々な投与方法での治療が期待できる化合物である。

10

【発明を実施するための形態】

20

【0023】

本発明の化合物は、水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

【0024】

本発明において、1個または場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があります、特に断りがなければ、いずれの立体異性体も包含される。

式(1)の化合物は、4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン部分の5位のメチル基において不斉炭素を有し得る。ここで特に断りが無い場合は、式(1)の化合物はいずれの立体異性体も包含され得るが、好ましくは5位がR配置である化合物である。

【0025】

30

また、一般式(1)で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体も一般式(1)で表される化合物に包含される。

結晶として得られる一般式(1)で表される化合物及びその医薬的に許容される塩には、結晶多形が存在する場合があります、その結晶多形も本発明に包含される。

【0026】

つぎに、本明細書における用語について以下に説明する。

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。中でも好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

【0027】

「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、「C₁₋₄アルキル」または「C₁₋₆アルキル」とは炭素原子数が1～4または1～6のアルキルを意味する。その具体例として、「C₁₋₄アルキル」の場合には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の場合には、前記のC₁₋₄アルキルに加え、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

40

【0028】

「ハロゲン化アルキル基」とは、アルキル基の置換可能な1または2以上の水素原子を、1または2以上の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、例えば、「ハロゲン化C₁₋₆アルキル基」とは炭素原子数が1～6のアルキルの置換可能な1または2以上の水素原子を、1または2以上の同一または異なるハロゲン原子で置換

50

されたアルキル基を意味する。その具体例として、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、ヘプタフルオロプロピル、3-プロモプロピル、ノナフルオロブチル、トリデカフルオロヘキシル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1, 1-ジフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルなどが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルが挙げられる。

【0029】

「 C_{2-6} アルケニル基」とは、1～3個の炭素-炭素二重結合を含有する、炭素数2～6個を有する直鎖状もしくは分枝状の不飽和炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_{2-4} アルケニル基」である。「 C_{2-6} アルケニル基」の具体例としては、例えば、エテニル（すなわち、ビニル基）、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

10

【0030】

「アルコキシ基」とは、「アルキル- O -基」を意味し、例えば「 C_{1-6} アルコキシ基」とは「 C_{1-6} アルキル- O -基」であり、「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。好ましくは、「 C_{1-4} アルコキシ基」である。「 C_{1-6} アルコキシ基」の具体例としては、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、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

【0031】

「アルキレン基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の二価の飽和炭化水素基を意味し、例えば「 C_{1-6} アルキレン基」とは炭素数1～6個を有するアルキレン基である。「 C_{1-6} アルキレン基」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、1-メチル-プロピレン、2-メチル-プロピレン、ペンチレン、1-メチル-ブチレン、2-メチル-ブチレン、ヘキシレン、2-エチル-ブチレン、1, 3-ジメチル-ブチレン等が挙げられる。

20

【0032】

「アルケニレン基」とは、1または2以上の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の二価の不飽和炭化水素基を意味し、例えば「 C_{2-6} アルケニレン基」とは、1～3個の炭素-炭素二重結合を含む炭素数2～6個を有するアルケニレン基である。「 C_{2-6} アルケニレン基」の具体例としては、例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等が挙げられる。

30

【0033】

Yでの「置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成」において、「置換基上の置換可能な炭素原子」とは、Yにおける置換基が C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化 C_{1-6} アルキル基におけるアルキル基の置換可能な炭素原子を意味し、「3～6員の炭素環」とはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびこれらのハロゲン化物が例示される。

【0034】

「医薬的に許容される塩」とは、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、又はグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられ、各種の塩基と塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩等が挙げられる。

40

【0035】

本発明化合物の一般的製造方法

上記一般式(1)で表される4, 5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン化合物又

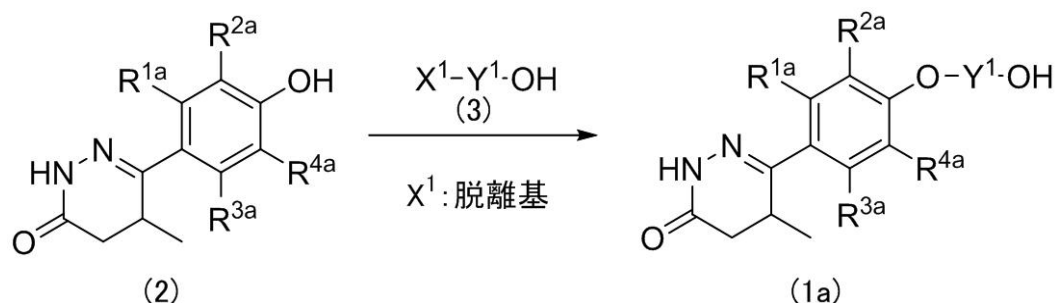
50

はその塩は、通常の有機合成手段、例えば以下に示す方法により製造することができるが、本発明の一般式（１）であらわされる化合物の製造法はこれらに限定されるものではない。製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、又は必要に応じて常法により製造してもよい。

【００３６】

反応式－１

【化３】



[式中、 $R^{1a} \sim R^{4a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基を示す（ただし、 $R^{1a} \sim R^{4a}$ のうち、1つまたは2つは水素原子であるが、3つまたは4つが同時に水素原子ではない）。 X^1 は脱離基を示す。 Y^1 は、 C_{1-6} アルキレン基もしくは C_{2-6} アルケニレン基を示す。 Y^1 におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素基、およびフッ素化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい。]

【００３７】

反応式－１に示す方法によれば、化合物（１ａ）は、化合物（２）と化合物（３）とを、無溶媒又は適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて反応させることにより製造される。

【００３８】

X^1 によって表される脱離基としては、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換スルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基；ベンジルスルホニルオキシなどの C_{7-16} アラルキルスルホニルオキシ基）、アシルオキシ基（例えば、アセトキシ、ベンゾイルオキシ）、ヘテロ環あるいはアリール基（例えば、コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニル）で置換されたオキシ基、ヘテロ環（例えば、イミダゾール）などが用いられる。

【００３９】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【００４０】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸物；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等；ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属低級アルコキシド類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を使用できる。これらの塩基性化合物は、1 種単独で又は 2 種以上混合して使用される。

【0041】

また上記反応には、必要に応じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属化合物を用いることができる。

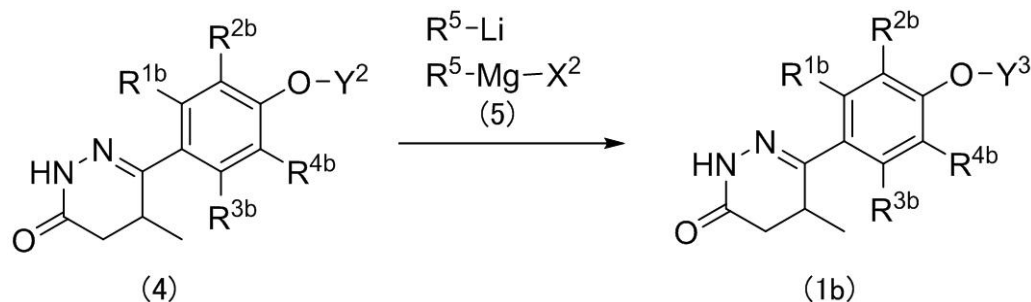
【0042】

化合物 (3) は、化合物 (2) 1 モルに対して、通常少なくとも 0. 5 モル程度、好ましくは 0. 5 ~ 10 モル程度使用される。塩基性化合物は、化合物 (2) 1 モルに対して、通常 0. 5 ~ 10 モル程度、好ましくは 0. 5 ~ 6 モル程度使用される。上記反応は、通常 0 °C ~ 250 °C、好ましくは 0 °C ~ 200 °C の温度条件下、常圧下または加圧下で実施され、1 ~ 80 時間程度にて終了する。また、反応はマイクロウェーブ照射下で実施し得る。

【0043】

反応式-2

【化4】



[式中、 $\text{R}^{1b} \sim \text{R}^{4b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基を示す (ただし、 $\text{R}^{1b} \sim \text{R}^{4b}$ のうち、1 つまたは 2 つは水素原子であるが、3 つまたは 4 つが同時に水素原子ではない)。 Y^2 はオキシ基を有する C_1 アルキル基もしくは C_m アルケニル基を示す。 Y^2 におけるアルキル基もしくはアルケニル基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される 1 または 2 以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキル基もしくはアルケニル基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3 ~ 6 員の炭素環を形成してもよい (ただし、オキシ基に結合する炭素原子が、ハロゲン原子またはベンゼン環と Y^2 との間の酸素原子に隣接するものを除く。またオキシ基がオレフィン炭素原子に結合するものを除く。)。 R^5 は C_n アルキル基を示す。 X^2 はハロゲン原子を示す。 Y^3 は水酸基を有する C_{3-6} アルキル基もしくは C_{4-6} アルケニル基を示す。 Y^3 におけるアルキル基もしくはアルケニル基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される 1 または 2 以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキル基もしくはアルケニル基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可

能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい（ただし、水酸基に結合する炭素原子が、ハロゲン原子またはベンゼン環とY³との間の酸素原子に隣接するものを除く。また水酸基がオレフィン炭素原子に直接結合するものを除く。また第1級アルコールとなるものを除く）。lは2～5の整数であり、mは3～5の整数であり、nは1から4の整数であり、 $l+n \leq 6$ および $m+n \leq 6$ を満たす。]

【0044】

反応式-2に示す方法によれば、Y³に水酸基を有する化合物(1b)は化合物(4)をグリニャール(Grignard)試薬(R⁵MgX²)又はリチウム試薬(R⁵Li)とジエチルエーテルまたはTHFなどの適当な不活性溶媒中反応させることにより製造される。

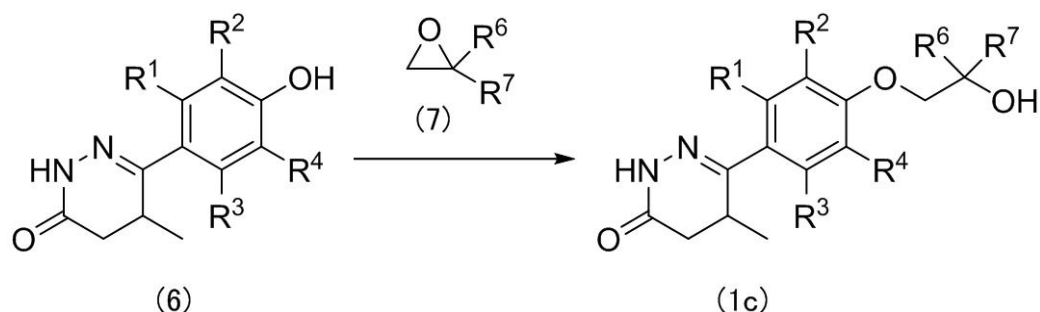
【0045】

式5で表されるグリニャール(Grignard)試薬(R⁵MgX²)またはリチウム試薬(R⁵Li)は、化合物(4)1モルに対して、通常少なくとも0.5モル、好ましくは3モル～10モル程度使用される。上記反応は、通常-78℃～室温、好ましくは0℃～室温の温度条件下、1～24時間程度にて終了する。

【0046】

反応式-3

【化5】



[式中、R¹～R⁴は前記に同じ。R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素原子、C₁～6アルキル基またはハロゲン化C₁～6アルキル基を示す。R⁶及びR⁷の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい。]

【0047】

反応式-3に示す方法によれば、化合物(1c)は、化合物(6)と化合物(7)を適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下反応させることにより製造される。

【0048】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリル等の極性溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル溶媒；これらの混合溶媒等が挙げられる。

【0049】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、反応式-1に挙げた塩基性化合物を使用できる。

【0050】

化合物(7)は、化合物(6)1モルに対して、通常0.5～5モル、好ましくは0.5～3モル程度使用される。塩基性化合物は、化合物(6)1モルに対して、通常0.1～5モル、好ましくは1～2モル程度使用される。

【0051】

上記反応は、例えば、化合物(6)を反応溶媒に溶解し、攪拌しながら氷冷下又は室温で塩基性化合物を加え、室温～80℃で30分間～1時間攪拌した後、化合物(7)を加え、通常室温～100℃、好ましくは50～80℃で30分間～60時間、好ましくは1

10

20

30

40

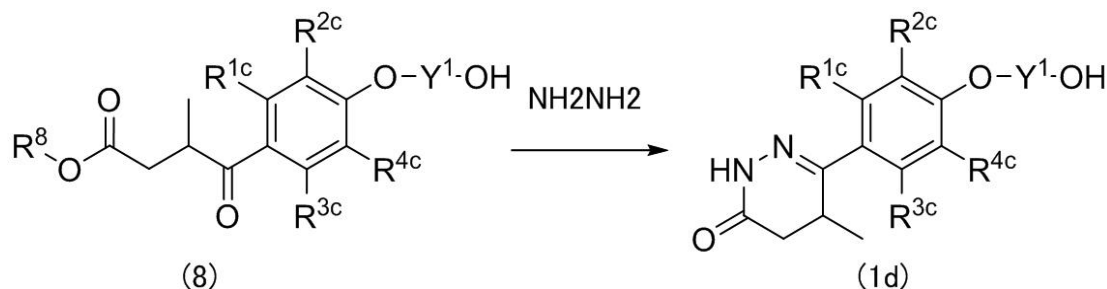
50

～50時間攪拌を続けることにより行われる。

【0052】

反応式－4

【化6】



10

[式中、 $R^{1c} \sim R^{4c}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-6} アルキル基、フッ素化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはフッ素化 C_{1-6} アルコキシ基を示す（ただし、 $R^{1c} \sim R^{4c}$ のうち、1つまたは2つは水素原子であるが、3つまたは4つが同時に水素原子ではない）。 R^8 は C_{1-6} アルキル基を示す。 Y^1 は前記に同じ。]

【0053】

反応式－4に示す方法によれば、化合物(1d)は、化合物(8)とヒドラジンを適当な溶媒中、酸性化合物の存在下又は非存在下にて反応させることにより製造される。

20

【0054】

溶媒としては、不活性溶媒中で行なわれるが、そのような溶媒としては、例えばメタノール、エタノールまたは2-プロパノールのようなアルコール類、酢酸または水があげられ、ことにエタノールが好ましい。

【0055】

本反応に使用されるヒドラジンは、通常その水和物または塩酸塩もしくは硫酸塩等の鈹酸塩の形で用いられ、ヒドラジンの量は、化合物(8)1モルに対して、通常1モル以上あればよく、好ましくは1～3モル程度である。

【0056】

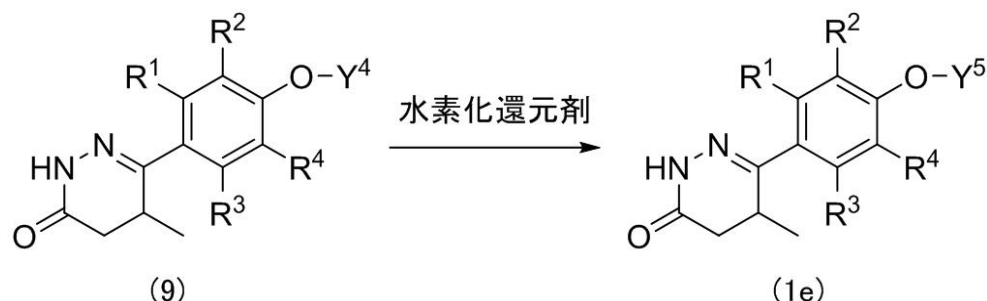
反応温度は特に限定はなく、室温以上、溶媒の還流温度以下であるが、反応を促進するために加温することが好ましい。反応時間は通常0.1～100時間である。

30

【0057】

反応式－5

【化7】



40

[式中、 $R^1 \sim R^4$ は前記に同じ。 Y^4 はオキシ基を有する C_{1-6} アルキル基もしくは C_{2-6} アルケニル基を示す。 Y^4 におけるアルキル基もしくはアルケニル基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキル基もしくはアルケニル基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい（ただし、オキシ基が、ハロゲン原子またはベンゼン環と Y^4 との間の酸素原子に炭素原子を介して結合するものを除く。またオキシ基がオレフィン炭素原子に直接結合するもの

50

を除く。)。Y⁵はY⁴のオキシ基部分が還元された置換基を示す。]

【0058】

反応式-5に示す方法によれば、Y⁵に水酸基を有する化合物(1e)は、Y⁴にオキシ基を有する化合物(9)とを、水素化還元剤で適当な溶媒中反応させることにより製造される。

【0059】

水素化還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛等が挙げられ、これらは1種単独で、又は2種以上混合して用いられる。この水素化還元剤を用いる還元法は、通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば水；メタノール、2-プロパノール等のアルコール類；THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグリイム等のエーテル類を用いることができる。これら溶媒は1種単独又は2種以上で用いることができる。

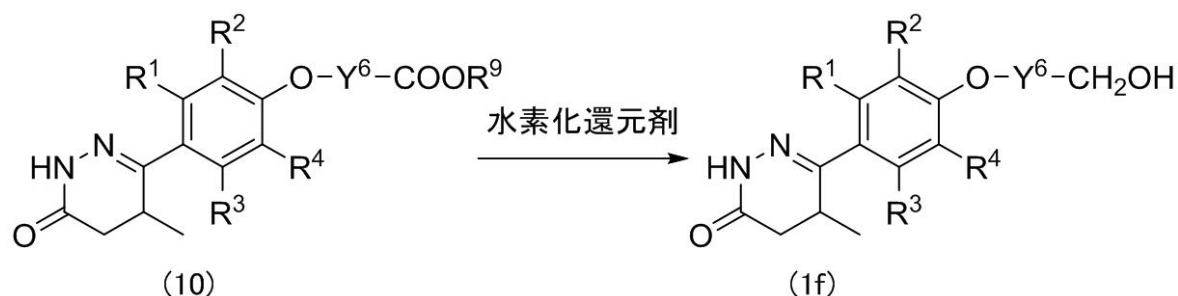
【0060】

反応温度は、特に限定されないが、通常-60~150℃、好ましくは-30~100℃である。反応時間は、一般的に10分~15時間である。

【0061】

反応式-6

【化8】



[式中、R¹~R⁴は前記に同じ。Y⁶は、C₁-5アルキレン基もしくはC₂-5アルケニレン基を示す。Y⁶におけるアルキレン基もしくはアルケニレン基は、C₁-6アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化C₁-6アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルキレン基もしくはアルケニレン基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3~6員の炭素環を形成してもよい。R⁹はC₁-6アルキル基を示す。]

【0062】

反応式-6に示す方法によれば、化合物(1f)は化合物(10)と水素化還元剤とを適当な溶媒中反応させることにより製造される。

【0063】

用いられる水素化還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム-トリメトキシボラン等が挙げられる。これらの還元剤は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。水素化還元剤の使用量は、化合物(1f)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~15倍モルの範囲である。

【0064】

この還元反応は、通常、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグリイム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合物等を用い、約-60~150℃、好ましくは-30~100℃にて、一般に10分~40時間程度で行われる。

【0065】

反応式-7

10

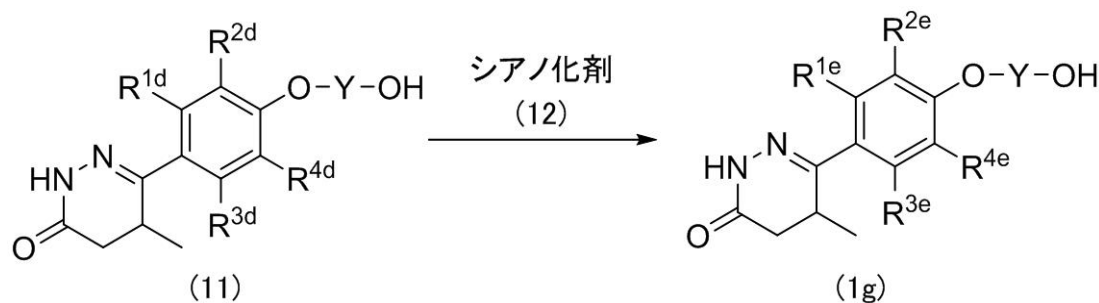
20

30

40

50

【化 9】



〔式中、 $R^{1d} \sim R^{4d}$ は、それぞれ独立して、脱離基、水素原子、ハロゲン、OH、C
N、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6}
アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基を示す（ただし、 $R^{1d} \sim R^{4d}$
のうち、少なくとも 1 つは脱離基であり、1 つまたは 2 つは水素原子であるが、3 つ
または 4 つが同時に水素原子ではない）。脱離基としては、塩素、臭素、ヨウ素や置換ス
ルホニルオキシ基等があげられる。Y は前記に同じ。 $R^{1e} \sim R^{4e}$ は、それぞれ独立し
て、水素原子、ハロゲン、OH、CN、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキ
ル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコ
キシ基を示す（ただし、 $R^{1e} \sim R^{4e}$ のうち、少なくとも 1 つは CN であり、1 つまた
は 2 つは水素原子であるが、3 つまたは 4 つが同時に水素原子ではない）。また、化合物
(11) の $R^{1d} \sim R^{4d}$ の脱離基は、化合物 (1g) の対応する位置の $R^{1e} \sim R^{4e}$
で CN に置換される。〕

【0066】

反応式 7 に示す方法によれば、化合物 (1g) は、化合物 (11) とシアノ化剤を適
当な溶媒中、パラジウム化合物の存在下に反応させることにより製造される。

【0067】

反応に用いられる溶媒としては、例えば THF、エチレングリコールジメチルエーテル
、tert-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、ヘ
プタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メ
タノール、エタノール等のアルコール類、DMF、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)
等の酸アミド類、DMSO 等のスルホキシド類及びこれらの混合物が挙げられ、好まし
くは DMF が挙げられる。

【0068】

反応に用いられるシアノ化剤としては、例えばシアン化亜鉛が挙げられ、パラジウム化
合物としては、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム等が挙げられる。反
応には、化合物 (11) 1 モルに対して、シアノ化剤が通常 1 ～ 5 モルの割合、パラジウ
ム化合物が通常 0.01 ～ 0.5 モルの割合で用いられる。

【0069】

反応の反応温度は、通常 50 ～ 200 °C の範囲である。該反応の反応時間は通常 0.5
～ 24 時間の範囲である。また、本反応はマイクロウェーブ照射下でも実施可能である。

【0070】

反応式 8

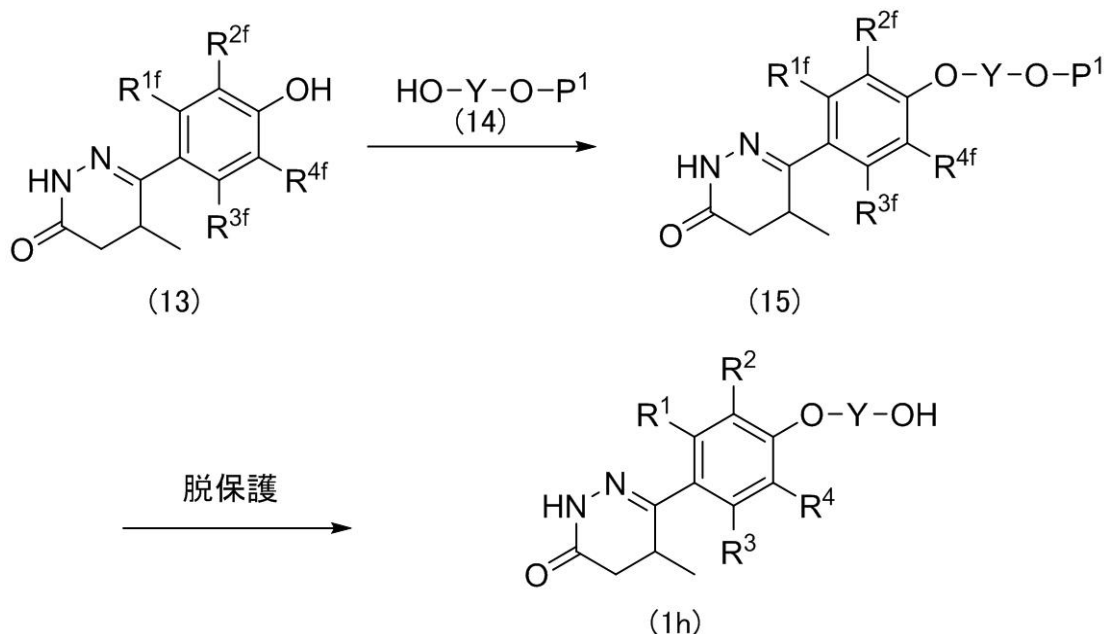
10

20

30

40

【化 10】



[式中、 $R^{1f} \sim R^{4f}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、OH、水酸基保護基で保護された水酸基（以下、「保護水酸基」と略す）、 CN 、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、またはハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基を示す（ただし、 $R^{1f} \sim R^{4f}$ のうち、1つまたは2つは水素原子であるが、3つまたは4つが同時に水素原子ではない）。 P^1 は水酸基保護基を示す。 $R^{1f} \sim R^{4f}$ において保護水酸基を有する場合、脱保護反応で、 P^1 の保護基と同時に $R^{1f} \sim R^{4f}$ の保護基も脱保護される。 $R^1 \sim R^4$ 、 Y は前記に同じ。]

【0071】

水酸基保護基としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定はなく、例えば、シリル系保護基（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル）、アセタール系保護基（例えば、テトラヒドロピラニル（THP）、メトキシメチル（MOM）、メチルチオメチル、エトキシエチル、ベンジルオキシメチル）、アシル系保護基（例えば、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、tert-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイルまたは4-ニトロベンゾイル）等が挙げられる。

【0072】

反応式-8に示す方法によれば、化合物（15）は化合物（13）と化合物（14）を適当な溶媒中、光延試薬とホスフィンの存在下に反応させることにより製造される。

【0073】

光延試薬は、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）等が例示できる。光延試薬の使用量は、反応式-8で表される化合物（13）1モルに対して1～10モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。化合物（14）は、反応式-8で表される化合物（13）1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。ホスフィン試薬は、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチホスフィンが例示できる。ホスフィン試薬は、反応式-8で表される化合物（13）1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。

【0074】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、ベンゼン、THF、1,4-ジオキサン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、NMP、DMSO等又はその混合溶媒等が好適である。

【0075】

反応温度は、通常、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは10分～10時間である。

【0076】

反応式－8に示す方法によれば、化合物（1h）は化合物（15）の脱保護により製造される。

【0077】

水酸基保護基がシリル系保護基の場合、脱保護反応は酸性条件下加水分解あるいはフッ化物イオンによる方法が用いられる。例えばtert-ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基の場合、当該脱保護反応は、フッ素イオンで行われる。適したフッ素イオンには、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素－ピリジン、好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリドが挙げられる。フッ素化合物は、反応式－8で表される化合物（15）1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。

10

【0078】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、THF、アセトニトリル又は塩化メチレン等を用いることができる。

【0079】

当該脱保護反応は、 0°C ～加熱還流の温度にて行うことができ、好ましくは 0°C ～室温である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは10分～10時間である。

20

【0080】

水酸基保護基がメトキシメチル基のようなアセタール系保護基の場合、脱保護反応は一般に酸加水分解条件が用いられる。本反応で使用する「酸」としては、例えば、酢酸、塩酸又はリン酸を挙げることができる。かかる酸の使用量は、反応式－8で表される化合物（15）1モルに対して、1～1000モルの範囲内が適当であり、好ましくは1～10モルである。

【0081】

用いられる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、メタノール、水を挙げることができる。

【0082】

また、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

30

【0083】

水酸基保護基がアシル系保護基の場合、脱保護反応は一般に塩基性条件が用いられる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、DMSO、DMF、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

40

【0084】

加水分解反応は、通常 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ にて好適に進行し、一般に10分～50時間程度で終了する。

【0085】

なお、 $R^{1f} \sim R^{4f}$ および P^1 における水酸基保護基はそれぞれ同一もしくは異なっても良く、異なる場合は、それぞれに適した脱保護条件を組み合わせることにより脱保護

50

【 0 0 8 6 】

【化 1 1】



30

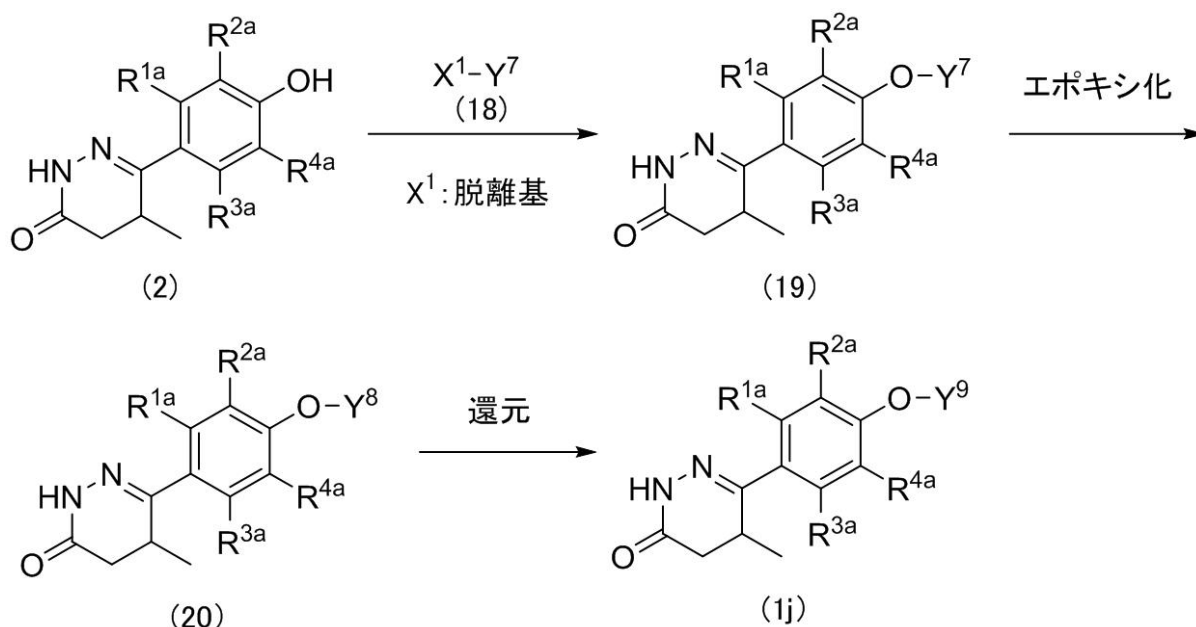
【 0 0 8 7 】

【 0 0 8 8 】

【 0 0 8 9 】

反応式-10

【化 1 2】



[式中、 $R^{1a} \sim R^{4a}$ 、 X^1 は前記に同じ。 Y^7 は、 C_{2-6} アルケニル基を示す。 Y^7 におけるアルケニル基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から独立して選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよく、また該置換基上の置換可能な炭素原子と前記アルケニル基上の置換可能な炭素原子が結合し、または該置換基上の置換可能な炭素原子同士が結合し、3～6員の炭素環を形成してもよい。 Y^8 は、 Y^7 のアルケニル基の二重結合部分がエポキシ基に変換された基を示す。 Y^9 は、 Y^8 のエポキシ基が開環した基を示す。]

【0090】

化合物(2)と化合物(18)の反応は反応式-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0091】

反応式-10に示す方法によれば、化合物(20)は、化合物(19)と酸化剤とを、無溶媒又は適当な溶媒中、反応させることにより製造される。反応に用いる酸化剤としては、例えば、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、オキシソ、過酸化水素等が挙げられる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、ブチロニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、酢酸ブチル、ギ酸メチルなどのエステル化合物、DMF、N、N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、及びこれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0092】

酸化剤は、化合物(19)1モルに対して、通常1～5モル程度使用される。上記反応は、通常 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温の温度条件下で実施され通常0.5～24時間程度にて終了する。

【0093】

反応式-10に示す方法によれば、化合物(1j)は水素化反応条件下、適当な溶媒中、パラジウム化合物の存在下、化合物(20)を開環することで製造される。

【0094】

反応に用いられる還元剤としては、例えば、水素、ギ酸アンモニウムなどが挙げられ、これらの還元剤は1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

【0095】

反応に用いられるパラジウム化合物としては、例えばパラジウム炭素（１０％ｗ／ｗ）が挙げられる。パラジウム化合物は、化合物（２０）１モルに対して、通常０．０１～０．５モル使用される。

【００９６】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、ジオキサン、ＴＨＦ、ジエチルエーテル、ジグライム、エチレングリコール等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、アセトニトリル等の極性溶媒、これらの混合溶媒等が挙げられる。

10

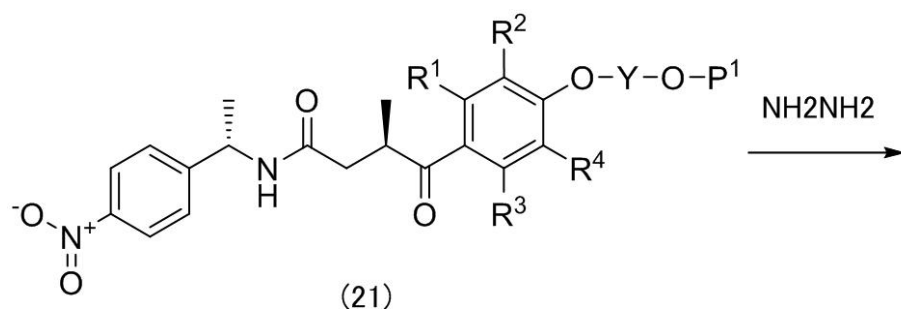
【００９７】

上記反応は、通常０℃～７０℃、好ましくは、０℃～室温の温度条件下で実施され、通常０．５～２４時間程度にて終了する。

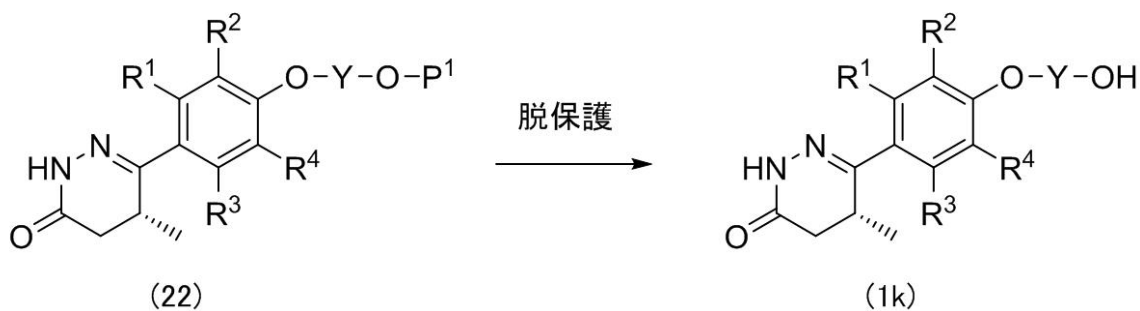
【００９８】

反応式－１１

【化１３】



20



30

[式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 Y 、 P^1 は前記に同じ。]

【００９９】

化合物（２１）とヒドラジンの反応は、反応式－４と同様の反応条件下で行うことができる。化合物（２２）の脱保護は反応式－８と同様の反応条件下で行うことができる。

【０１００】

本発明による式（１）の化合物は、上記の合成方法により製造することができ、また、本明細書の参考例及び実施例に記載された合成方法に基づき本出願時に既知又は公知の技術を参酌して製造することもできる。

40

【０１０１】

上記で言及した反応式の各々に示した出発化合物及び中間化合物を、反応に適用する前に必要な場合は、公知の方法によって適切な保護基で官能基を保護し、反応の完了後に公知の方法によって保護基を脱保護に供することができる。

【０１０２】

上記の反応式に従って得られた目的化合物の各々を、例えば、反応混合物を冷却した後、粗製反応生成物を分離するためのろ過、濃縮、抽出などの単離手順を行い、次いで粗製反応生成物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶などの一般的な精製手順に供することによって、単離し、反応混合物から精製することができる。

50

【0103】

各反応式に示す出発原料化合物及び目的化合物には、付加的な形態として、例えば、水和物、エタノレートのような溶媒和物も含まれる。

【0104】

各反応式によって表される出発原料化合物及び目的化合物は、好適な塩の形態において用いられ得る。各ステップにおいて得られる目的化合物は、単離せずに次のステップにおいて用いることができる。

【0105】

本発明による式(1)の化合物、上記各反応式において得られる中間体化合物及びその出発原料化合物には、幾何異性体、立体異性体、互変異性体及び光学異性体が含まれる。

10

【0106】

各種の異性体は公知の分離法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法(例えば、結晶化による光学分割、クロマトグラフィーによる直接光学分割する方法等)により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、光学的に純粋な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0107】

本発明の化合物は、腫瘍に対して、特に悪性腫瘍に対して有効な治療剤となり、具体的には、星細胞腫、悪性の髄芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫及び上衣腫からなる群から選ばれる小児の脳腫瘍；グリオーマ、髄膜腫、下垂体腺腫及び神経鞘腫からなる群から選ばれる成人の脳腫瘍；上顎洞癌、咽頭癌(例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)、喉頭癌、口腔癌(例えば、口唇癌、舌癌)及び唾液腺癌(例えば、耳下腺癌)からなる群から選ばれる頭頸部癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺腫及び中皮腫からなる群から選ばれる胸部癌及び腫瘍；食道癌、肝臓癌、原発性肝癌、胆嚢癌、胆管癌、胃癌、大腸癌(例えば、直腸癌、肛門癌)、膵癌及び膵内分泌腫瘍からなる群から選ばれる消化器癌及び腫瘍；陰茎癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、精巣腫瘍(睾丸腫瘍とも称される)、前立腺癌、膀胱癌、ウイルス腫瘍及び尿路上皮癌からなる群から選ばれる泌尿器癌及び腫瘍；外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、絨毛癌、膣癌、乳癌、卵巣癌及び卵巣胚細胞腫瘍からなる群から選ばれる婦人科癌及び腫瘍；成人及び小児の軟部肉腫；骨肉腫及びユーイング腫瘍からなる群から選ばれる骨の腫瘍；副腎皮質癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる内分泌組織の癌及び腫瘍；悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、形質細胞性腫瘍、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ性白血病からなる群から選ばれる悪性リンパ腫及び白血病；又は、慢性骨髄増殖性疾患、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌及び菌状息肉症からなる群から選ばれる皮膚の癌及び腫瘍の新規な治療剤及び／又は予防剤となり得る。本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01 μ g～10mg、更に好ましくは約1 μ g～5mgを1～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01 μ g～10mg、更に好ましくは約1 μ g～5mgを投与することができる。

20

30

40

【0108】

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、点眼剤、軟膏剤、塗布剤、貼付剤、吸入剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時、水、適当な水溶液又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また、錠剤及び顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。更に、これらの製剤は治療上価値ある他の成分を含有してもよい。

【0109】

本発明の化合物が単一の製剤で調製される場合、これに限らないが、例えば本発明の化

50

化合物がその製剤の組成物全体に対して0.1～70重量%含まれ得る。好ましくは、本発明の化合物がその製剤の組成物全体に対して5～40重量%である。

【実施例】

【0110】

以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

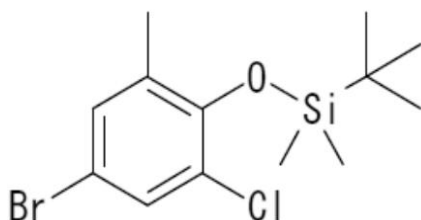
【0111】

(参考例1)

(4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェノキシ)-tert-ブチルジメチルシランの製造

【化14】

10



4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェノール(13.3 g)のDMF(120 mL)溶液にイミダゾール(6.1 g)およびtert-ブチルクロロジメチルシラン(10.9 g)を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→99：1)にて精製して、無色油状の表題化合物(20.0 g)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.24 (6H, s), 1.03 (9H, s), 2.22 (3H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m).

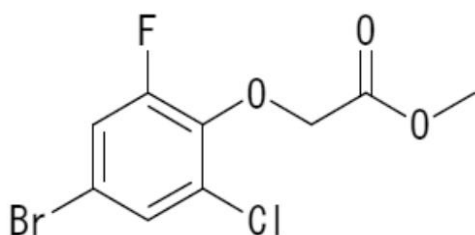
【0112】

(参考例2)

2-(4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)酢酸メチルの製造

【化15】

30



4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノール(2.0 g)、炭酸カリウム(1.47 g)のDMF(15 mL)溶液に、ブromo酢酸メチル(0.924 mL)を加えて室温にて2時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=80：20→60：40)にて精製し、無色油状の表題化合物(2.53 g)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz), 7.33-7.37 (1H, m).

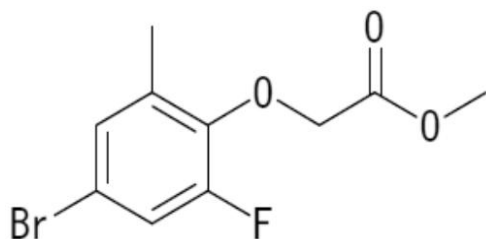
【0113】

適当な出発原料を用い、参考例2と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例3)

2-(4-ブromo-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)酢酸メチル

【化 1 6】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.06-7.11 (2H, m).

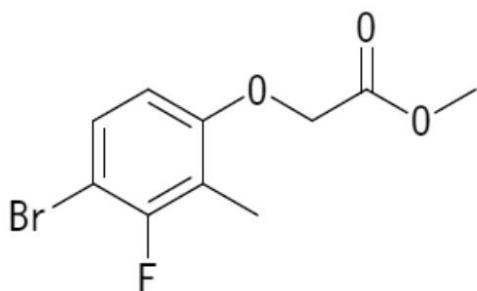
10

【 0 1 1 4】

(参考例 4)

2-(4-ブromo-3-フルオロ-2-メチルフェノキシ)酢酸メチル

【化 1 7】



20

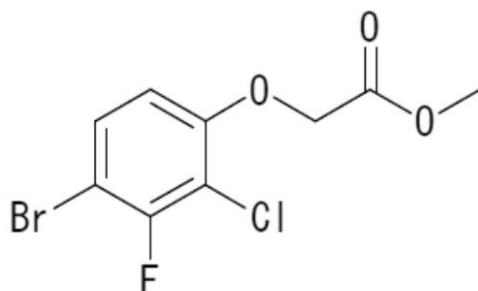
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.9$ Hz).

【 0 1 1 5】

(参考例 5)

2-(4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロフェノキシ)酢酸メチルの製造

【化 1 8】



30

2-クロロ-3-フルオロフェノール(2.6 g)の酢酸(30 mL)溶液にピリジニウムブロミドペルブロミド(6.0 g)を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、トルエン抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して黄色油状物(3.4 g)を得た。これをDMF(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.9 g)およびブromo酢酸メチル(2.0 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→84：16)にて精製して、無色油状の表題化合物(2.3 g)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 9.0, 7.4$ Hz).

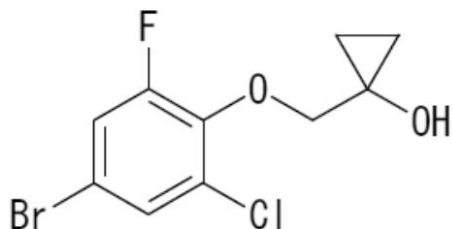
【 0 1 1 6】

(参考例 6)

1-[(4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オールの製造

50

【化 1 9】



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)酢酸メチル(参考例 2、2.53 g)のTHF (30 mL)溶液に、0℃でオルトチタン酸テトライソプロピル(2.49 mL)を加えた。続けて、エチルマグネシウムブロミド(3.0Mジエチルエーテル溶液、7.65 mL)を0℃でゆっくりと加えた後、室温にて1時間攪拌した。0℃で、1M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→80：20)にて精製後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：0→90：10)にて精製する事で、無色油状の表題化合物(1.15 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60-0.66 (2H, m), 0.89-0.95 (2H, m), 2.95 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz), 7.33-7.37 (1H, m).

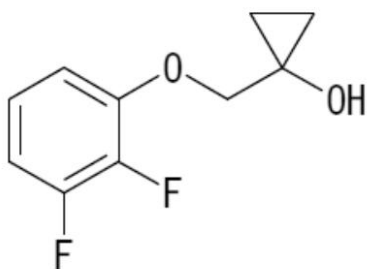
【0 1 1 7】

適当な出発原料を用い、参考例6と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例7)

1-[(2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール

【化 2 0】



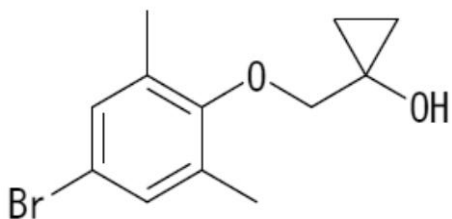
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68-0.74 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 2.78 (1H, s), 4.08 (2H, s), 6.71-6.84 (2H, m), 6.93-7.02 (1H, m).

【0 1 1 8】

(参考例8)

1-[(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール

【化 2 1】

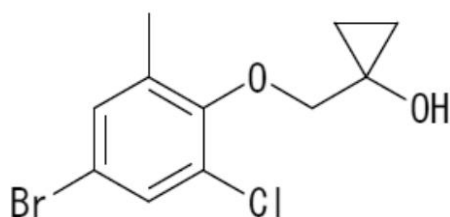


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66-0.71 (2H, m), 0.93-0.98 (2H, m), 2.26-2.28 (6H, m), 2.77 (1H, s), 3.78 (2H, s), 7.13-7.16 (2H, m).

【0 1 1 9】

(参考例9)

1-[(4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール
【化 2 2】

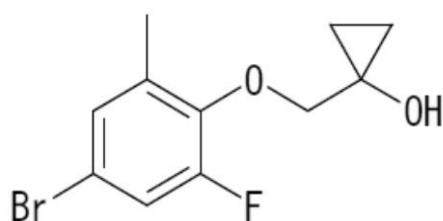


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66-0.73 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.90 (1H, s), 3.95 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0 1 2 0】

(参考例 1 0)

1-[(4-ブロモ-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール
【化 2 3】

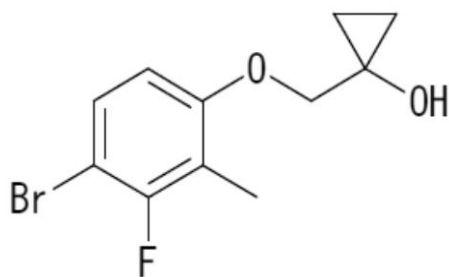


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62-0.68 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.76 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.07-7.13 (2H, m).

【0 1 2 1】

(参考例 1 1)

1-[(4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール
【化 2 4】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69-0.75 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 2.22 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.59 (1H, s), 4.00 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz), 7.25-7.32 (1H, m).

【0 1 2 2】

(参考例 1 2)

1-[(4-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール

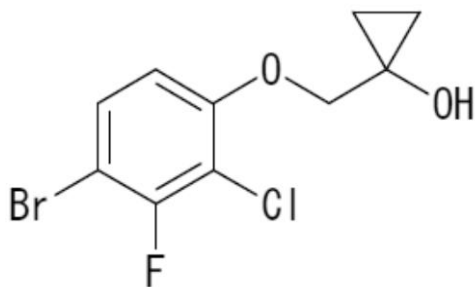
10

20

30

40

【化 2 5】



10

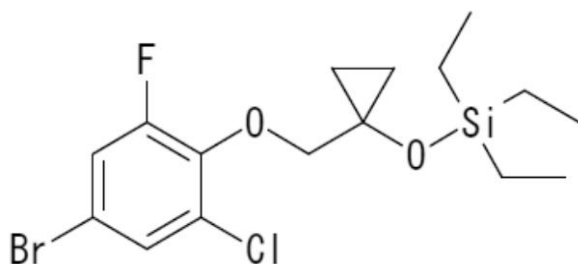
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70-0.76 (2H, m), 0.96-1.03 (2H, m), 2.81 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz).

【0 1 2 3】

(参考例 1 3)

{1-[(4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシランの製造

【化 2 6】



20

1-[(4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロパン-1-オール(参考例 6、1.15 g)の塩化メチレン(15 mL)溶液に、0 °Cで2,6-ルチジン(0.544 mL)およびトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル(0.968 mL)を加えた。室温にて終夜攪拌した。水を加えた後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→85：15)にて精製することで無色油状の表題化合物(1.08 g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (6H, q, $J = 7.8$ Hz), 0.77-0.84 (2H, m), 0.84-0.91 (2H, m), 0.95 (9H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.05 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz), 7.30-7.33 (1H, m).

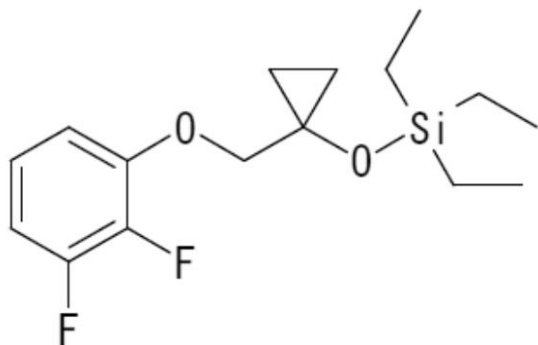
【0 1 2 4】

適当な出発原料を用い、参考例 1 3 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 4)

{1-[(2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

【化 2 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62-0.70 (6H, m), 0.73-0.78 (2H, m), 0.86-0.99 (11H, m), 4.0

50

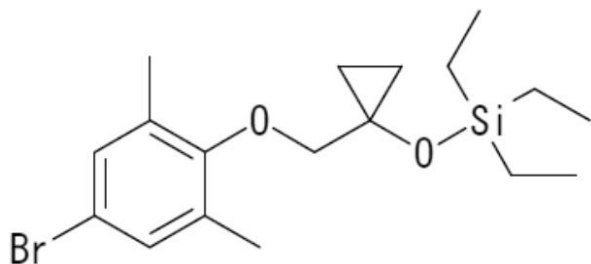
2 (2H, s), 6.67-6.81 (2H, m), 6.91-7.00 (1H, m).

【0125】

(参考例15)

{1-[(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

【化28】



10

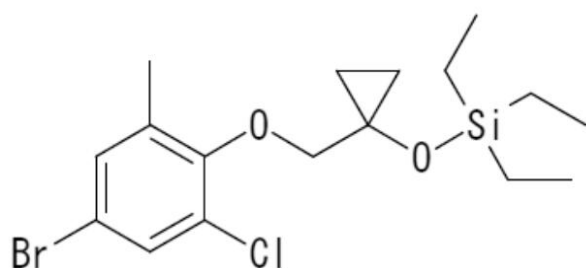
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.74-0.79 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 0.96 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.25 (6H, s), 3.73 (2H, s), 7.12 (2H, s).

【0126】

(参考例16)

{1-[(4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

【化29】



20

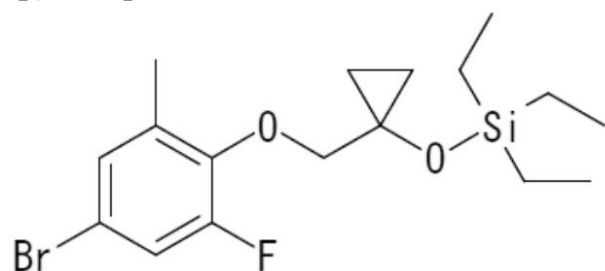
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60-0.68 (6H, m), 0.77-0.81 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 0.92-0.98 (9H, m), 2.32 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz).

【0127】

(参考例17)

{1-[(4-ブromo-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

【化30】



30

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (6H, q, $J = 8.0$ Hz), 0.68-0.74 (2H, m), 0.83-0.89 (2H, m), 0.94 (9H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.04-7.09 (2H, m).

【0128】

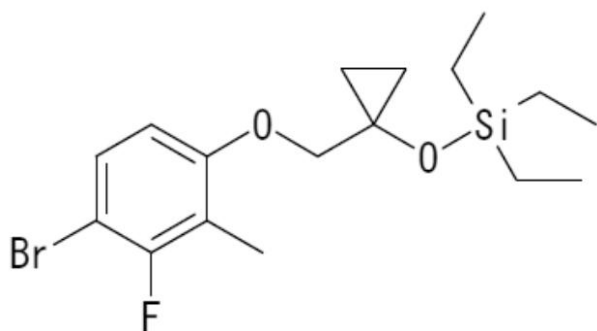
(参考例18)

{1-[(4-ブromo-3-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

50

ルシラン

【化 3 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59-0.68 (6H, m), 0.73-0.78 (2H, m), 0.85-0.90 (2H, m), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.20 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.96 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m).

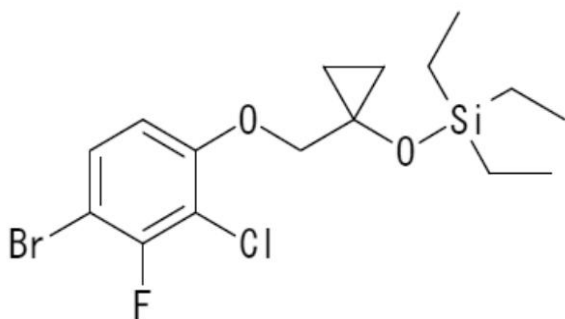
【0 1 2 9】

(参考例 1 9)

{1-[(4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン

【化 3 2】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61-0.71 (6H, m), 0.75-0.98 (13H, m), 4.03 (2H, s), 6.63 (1H, dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 9.0, 7.6$ Hz).

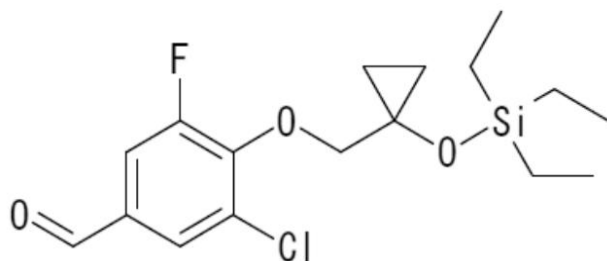
30

【0 1 3 0】

(参考例 2 0)

3-クロロ-5-フルオロ-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒドの製造

【化 3 3】



40

アルゴン雰囲気下、{1-[(4-ブromo-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン(参考例 1 3、1.08 g)のTHF(10 mL)溶液に、 -78°C にてn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、1.73 mL)を加えてそのまま30分攪拌した。 -78°C にてDMF(0.224 mL)を加えて、そのまま30分攪拌した後、室温にて30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→90：10)にて精

50

製し、無色油状の表題化合物(873 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.78-0.85 (2H, m), 0.86-0.99 (2H, m), 0.94 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.23 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 9.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0131】

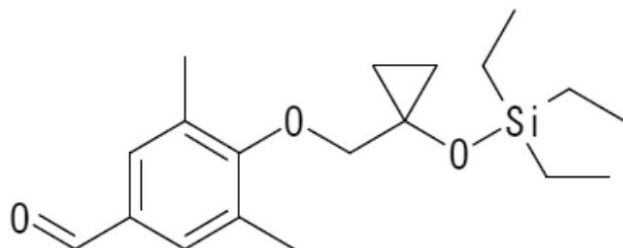
適当な出発原料を用い、参考例20と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例21)

3,5-ジメチル-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド

【化34】

10



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.76-0.80 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 0.96 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.36 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.55 (2H, s), 9.87 (1H, s).

20

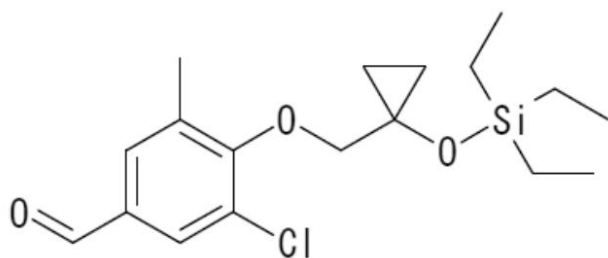
【0132】

(参考例22)

3-クロロ-5-メチル-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド

【化35】

30



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59-0.70 (6H, m), 0.76-1.01 (13H, m), 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, s), 7.61 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.86 (1H, s).

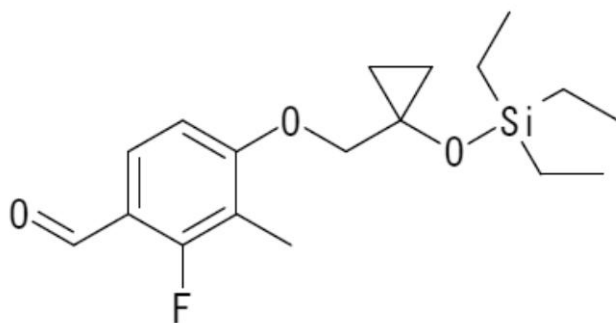
【0133】

(参考例23)

2-フルオロ-3-メチル-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド

40

【化36】



50

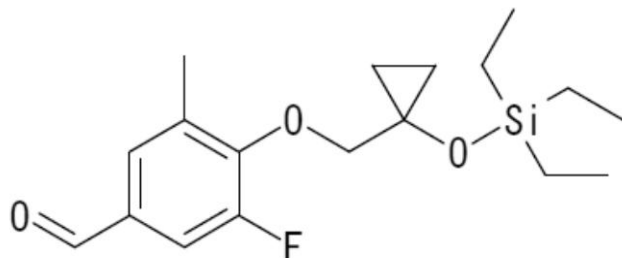
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.75-0.80 (2H, m), 0.87-0.98 (11H, m), 2.20 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.08 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.22 (1H, s).

【0134】

(参考例24)

3-フルオロ-5-メチル-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド

【化37】



10

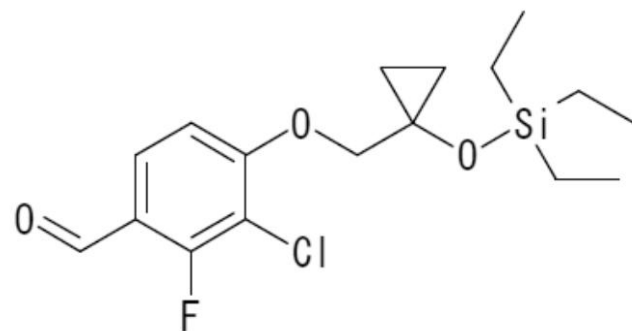
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.71-0.76 (2H, m), 0.85-0.90 (2H, m), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.39 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 9.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0135】

(参考例25)

3-クロロ-2-フルオロ-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド

【化38】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.78-0.84 (2H, m), 0.89-0.98 (11H, m), 4.14 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz), 10.22 (1H, s).

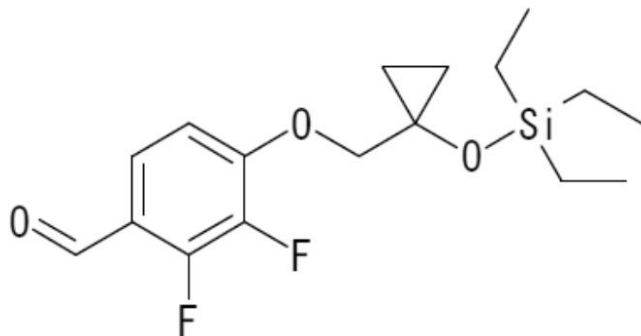
【0136】

(参考例26)

2,3-ジフルオロ-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒドの製造

40

【化 3 9】



10

アルゴン雰囲気下、{1-[(2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピルオキシ}トリエチルシラン(参考例 1 4、1.4 g)および2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.8 mL)のTHF(10 mL)溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液, 2.9 mL)を加えた。-78℃にて30分間攪拌後、DMF(0.4 mL)を加えた。-78℃にて30分間攪拌後、室温にて30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を0℃で加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=94：6→76：24)にて精製して、無色油状の表題化合物(1.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60-0.69 (6H, m), 0.74-0.79 (2H, m), 0.86-0.96 (11H, m), 4.11 (2H, s), 6.79-6.86 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 10.20 (1H, s).

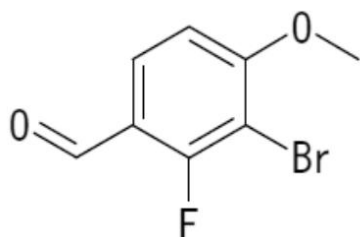
20

【0 1 3 7】

(参考例 2 7)

3-ブromo-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒドの製造

【化 4 0】



30

2-ブromo-3-フルオロアニソール(25 g)、ヘキサメチレンテトラミン(34.2 g)およびトリフルオロ酢酸(150 mL)の混合溶液を90℃にて27時間攪拌した。室温まで放冷後、1M塩酸を加えた。酢酸エチルにて抽出後、有機層を半分程度まで濃縮した。水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取し、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=94：6→73：27)にて精製して、白色固体の表題化合物(22.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.8$, 7.7 Hz), 10.22 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

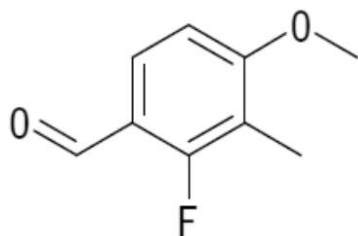
40

【0 1 3 8】

(参考例 2 8)

2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒドの製造

【化 4 1】



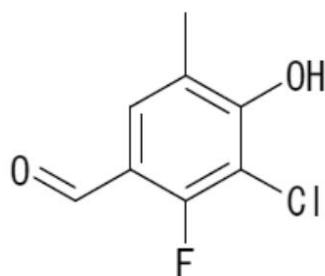
3-ブromo-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(参考例 27、6.0 g)の1,2-ジメトキシエタン(90 mL)溶液にメチルボロン酸(4.6 g)、リン酸三カリウム(16.4 g)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド・塩化メチレン付加物(1.1 g)を加えた。反応液をアルゴン下、加熱還流下にて24時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチルを加え、セライトのパッドを通して濾過した後、ろ液に塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取後、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→73：27)にて精製して、白色固体の表題化合物(3.8 g)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.15 (3H, d, J = 2.2 Hz), 3.92 (3H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (1H, t, J = 8.7 Hz), 10.22 (1H, s).

【0139】

(参考例 29)

3-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドの製造

【化 4 2】



2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド(2.7 g)の酢酸(5 mL)溶液に塩化スルフリル(2.8 mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。塩化スルフリル(0.7 mL)を追加し、室温にて更に1時間攪拌した。0℃で反応液に氷水を加え、析出物を濾取した。これを酢酸エチル溶液とした後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=88：12→67：33)にて精製して、白色固体の表題化合物(1.3 g)を得た。

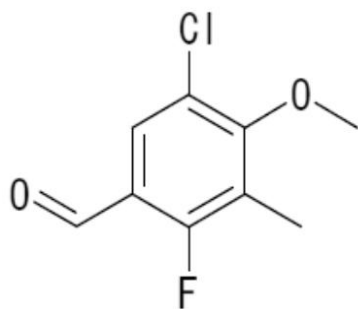
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：2.23 (3H, s), 7.56 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 10.02 (1H, s), 10.98 (1H, brs).

【0140】

(参考例 30)

5-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒドの製造

【化 4 3】



10

アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン(2.6 g)の塩化メチレン(30 mL)溶液に、0℃で四塩化チタン(8.1 mL)およびジクロロメチルメチルエーテル(2.7 mL)を加えた。0℃で1.5時間攪拌した後、反応系を氷水に注いだ。室温にて1時間攪拌した後、この混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→90：10)にて精製して、白色固体の表題の化合物(2.6 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.75 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 10.24 (1H, s).

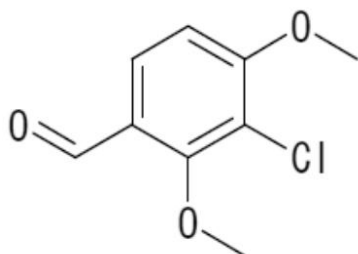
【 0 1 4 1】

20

(参考例 3 1)

3-クロロ-2,4-ジメトキシベンズアルデヒドの製造

【化 4 4】



30

3-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(3.35 g)、ヨウ化メチル(12.1 mL)、炭酸カリウム(26.8 g)のアセトン(70 mL)懸濁液を40℃にて終夜攪拌した。反応液をセライトのパッドを通して濾過後、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=85：15)にて精製し、淡黄色固体の表題化合物(2.57 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.79-7.82 (1H, m), 10.24 (1H, s).

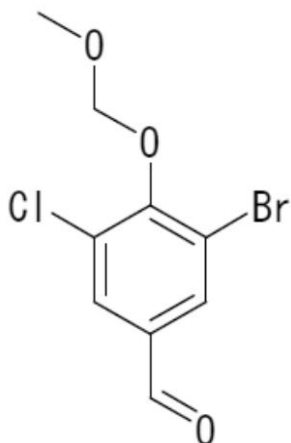
【 0 1 4 2】

(参考例 3 2)

40

3-ブromo-5-クロロ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒドの製造

【化 4 5】



10

3-ブromo-5-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.00 g)のジクロロエタン(20 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.23 mL)、クロロメチルメチルエーテル(0.645 mL)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮した残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝83：17→67：33）で精製して、白色固体の表題化合物(920 mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.87 (1H, s).

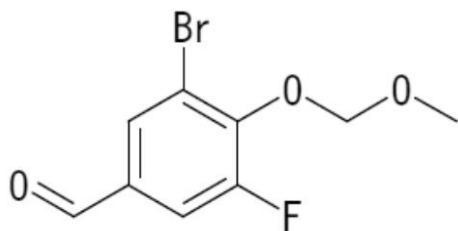
【0143】

適当な出発原料を用い、参考例32と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例33)

3-ブromo-5-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド

【化 4 6】



30

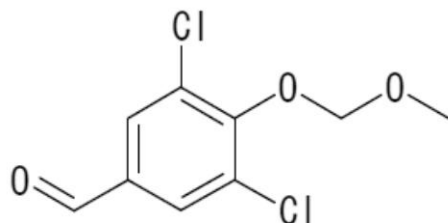
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.63 (3H, s), 5.34 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 1.9, 1.3$ Hz), 9.86 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0144】

(参考例34)

3,5-ジクロロ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド

【化 4 7】



40

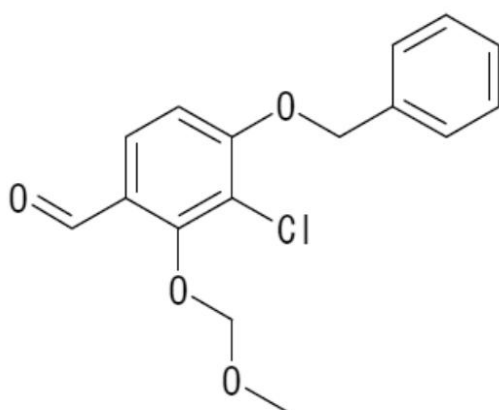
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.70 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.84 (2H, s), 9.87 (1H, s).

【0145】

(参考例35)

50

4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド
【化48】



10

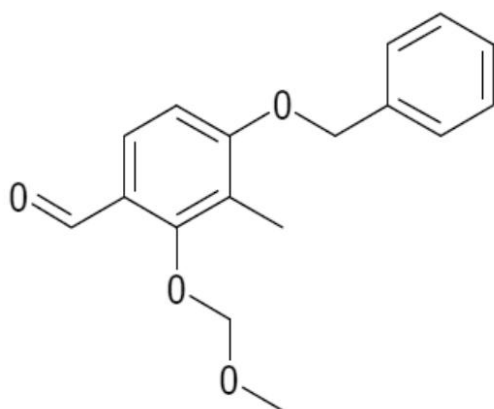
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.63 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.23 (1H, s).

【0146】

(参考例36)

4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルベンズアルデヒド
【化49】

20



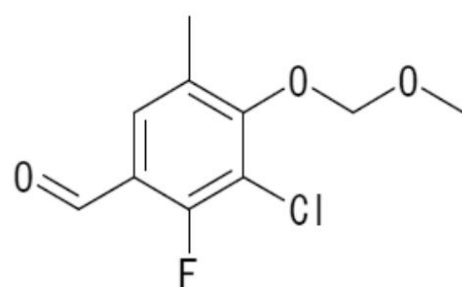
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 3.61 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.19 (1H, s).

【0147】

(参考例37)

3-クロロ-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルベンズアルデヒド
【化50】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34-2.36 (3H, m), 3.65 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz), 10.26 (1H, s).

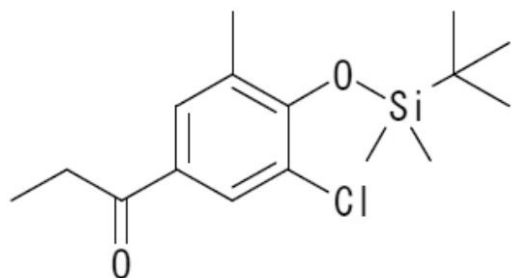
【0148】

(参考例38)

50

1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5-メチルフェニル]プロパン-1-オンの製造

【化 5 1】



10

アルゴン雰囲気下、(4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェノキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(参考例 1、10.0 g)の THF (100 mL) 溶液に -78℃ にて n-ブチルリチウム (2.65M n-ヘキサン溶液、11.8 mL) を滴下した。同温で 30 分間攪拌後、N,N-ジメチルプロパンアミド (3.9 mL) を加えた。同温で 30 分間攪拌後、室温にて 2 時間攪拌した。-78℃ にて塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了した。酢酸エチルにて抽出した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=100：0→91：9) にて精製して、淡黄色油状の表題化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.28 (6H, s), 1.04 (9H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz).

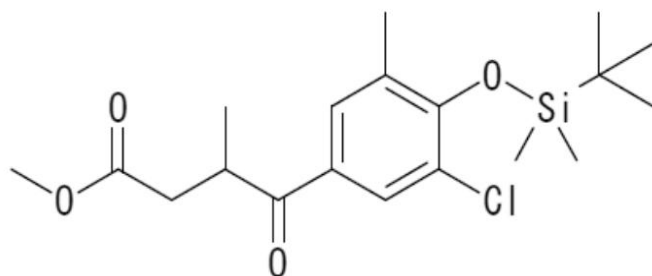
20

【0 1 4 9】

(参考例 3 9)

4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチルの製造

【化 5 2】



30

アルゴン雰囲気下、1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5-メチルフェニル]プロパン-1-オン(参考例 3 8、6.3 g)の THF (100 mL) 溶液に -78℃ にてリチウムジイソプロピルアミド (2.0M THF/ヘプタン/エチルベンゼン混合溶液、15.0 mL) を滴下した。同温で 1 時間攪拌後、ブromo酢酸メチル (2.9 mL) を加えた。-78℃ にて 15 分間攪拌後、室温にて終夜攪拌した。反応液を氷-メタノール浴にて冷却後、塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=100：0→82：18) にて精製して、淡黄色油状の表題化合物 (2.7 g) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.28 (6H, s), 1.04 (9H, s), 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 16.8, 5.7 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 16.8, 8.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz).

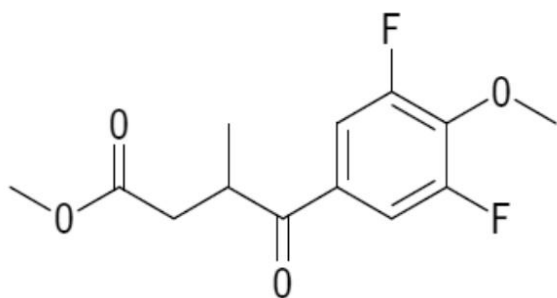
【0 1 5 0】

適当な出発原料を用い、参考例 3 9 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 4 0)

50

4-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル
【化 5 3】



10

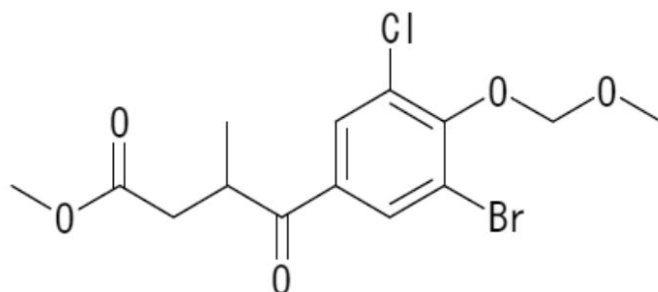
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.73-3.85 (1H, m), 4.11 (3H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.52-7.60 (2H, m).

【0 1 5 1】

(参考例 4 1)

4-[3-ブromo-5-クロロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチルの製造

【化 5 4】



20

アルゴン雰囲気下、3-ブromo-5-クロロ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド(参考例 3 2、885 mg)に、塩化リチウム(7 mg)、トリメチルシリルシアニド(0.509 mL)を加えた後、50℃にて2時間攪拌した。THF(30 mL)を加え溶解後、-78℃に冷却した。この溶液にリチウムジイソプロピルアミド(2.0M THF/ヘプタン/エチルベンゼン混合溶液、1.90 mL)をゆっくり加えた後、-78℃にて30分間攪拌した。クロトン酸メチル(0.369 mL)を加えた後、同温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=83：17→67：33)で精製し淡黄色油状の表題化合物(1.15 g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 17.1, 5.1$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 17.1, 9.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.74-3.87 (1H, m), 5.26 (2H, s), 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0 1 5 2】

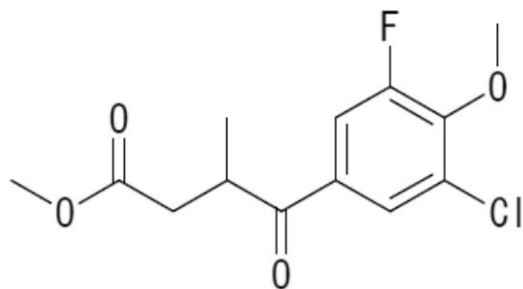
適当な出発原料を用い、参考例 4 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 4 2)

4-(3-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

40

【化 5 5】



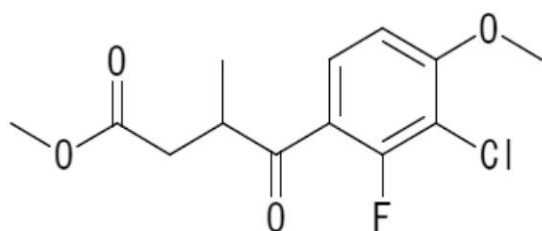
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 17.0, 5.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.0, 8.9$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.75-3.86 (1H, m), 4.08 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 11.8, 2.1$ Hz), 7.80-7.83 (1H, m).

【0 1 5 3】

(参考例 4 3)

4-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 5 6】



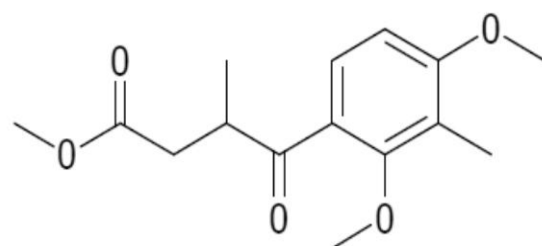
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 2.96 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.8, 1.8$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz).

【0 1 5 4】

(参考例 4 4)

4-(2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 5 7】



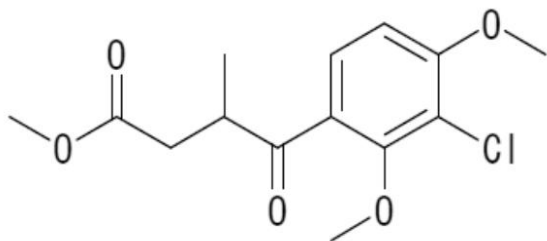
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 16.6, 5.7$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 16.6, 8.3$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88-3.98 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0 1 5 5】

(参考例 4 5)

4-(3-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 5 8】



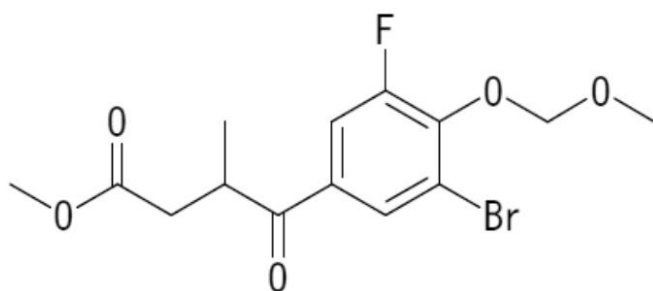
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 16.9, 8.8$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.84-3.95 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). 10

【0 1 5 6】

(参考例 4 6)

4-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 5 9】



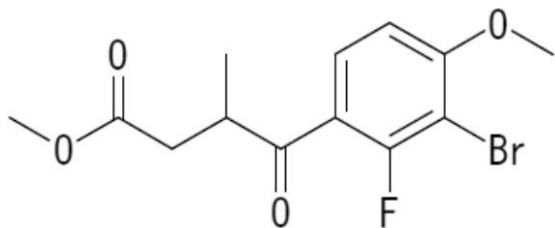
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.75-3.86 (1H, m), 5.31 (2H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 11.5, 2.1$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 2.1$ Hz). 20

【0 1 5 7】

(参考例 4 7)

4-(3-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 0】



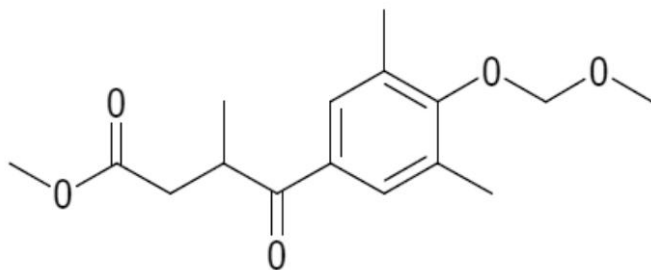
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 16.7, 5.4$ Hz), 2.95 (1H, ddd, $J = 16.7, 8.7, 1.8$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 9.0, 8.2$ Hz). 40

【0 1 5 8】

(参考例 4 8)

4-[4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 1】



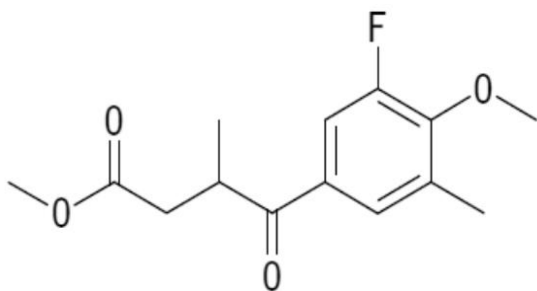
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (6H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 16.7, 5.9$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.7, 8.3$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.85-3.96 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.68 (2H, s).

【0159】

(参考例 49)

4-(3-フルオロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 2】



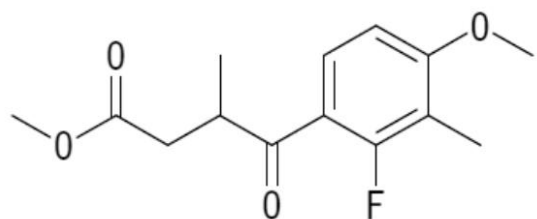
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 16.9, 5.6$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.9, 8.5$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.79-3.90 (1H, m), 4.01 (3H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.54-7.62 (2H, m).

【0160】

(参考例 50)

4-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 3】



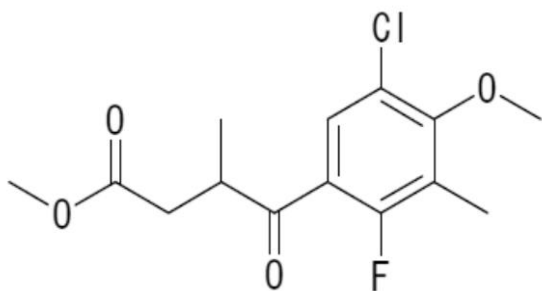
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 2.15 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 16.6, 5.8$ Hz), 2.94 (1H, ddd, $J = 16.6, 8.3, 1.7$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.76-3.86 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 8.8$ Hz).

【0161】

(参考例 51)

4-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 4】



10

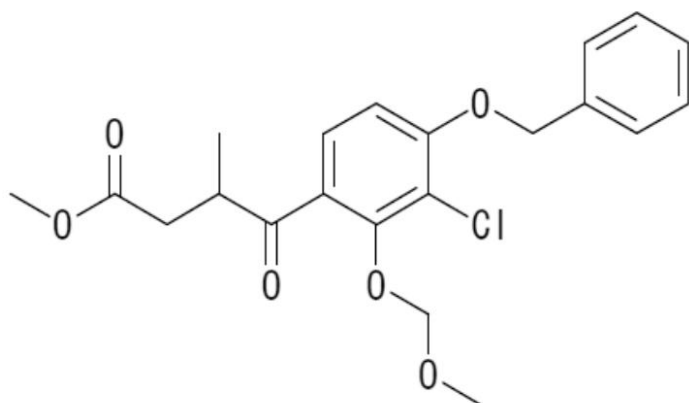
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 2.27 (3H, dd, $J = 2.7, 0.5$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz), 2.95 (1H, ddd, $J = 16.9, 8.7, 1.7$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.71-3.80 (1H, m), 3.88 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 7.6, 0.6$ Hz).

【0162】

(参考例 5 2)

4-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 5】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 16.6, 5.9$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 16.6, 8.1$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.84-3.96 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.49 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

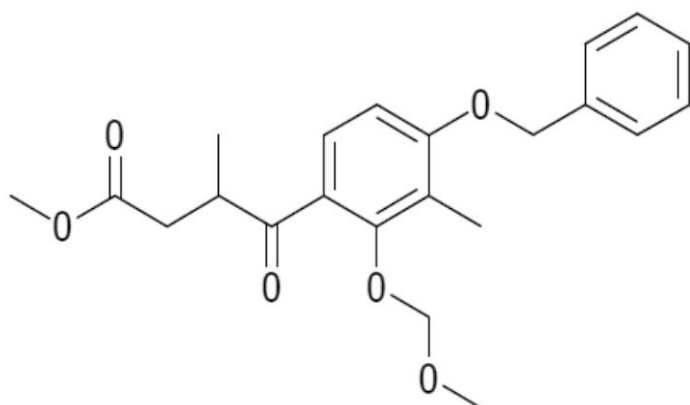
30

【0163】

(参考例 5 3)

4-[4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 6 6】



40

50

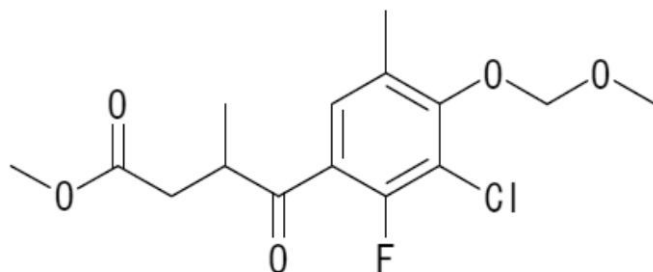
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J = 16.6, 6.1$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 16.6, 7.8$ Hz), 3.54 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.55 (6H, m).

【0164】

(参考例54)

4-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化67】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz), 2.96 (1H, ddd, $J = 16.9, 8.8, 1.6$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.71-3.81 (1H, m), 5.15-5.19 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz).

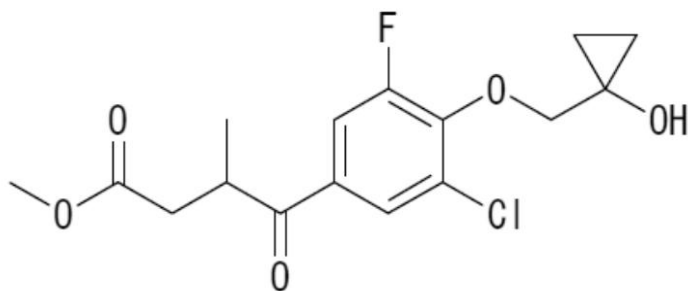
20

【0165】

(参考例55)

4-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチルの製造

【化68】



30

アルゴン雰囲気下、3-クロロ-5-フルオロ-4-{[1-(トリエチルシリルオキシ)シクロプロピル]メトキシ}ベンズアルデヒド(参考例20、873 mg)にトリメチルシリルシアニド(0.391 mL)、塩化リチウム(6 mg)を加えて50℃にて2時間攪拌した。室温まで放冷後、THF(10 mL)を加えて-78℃にて攪拌した。同温にてリチウムジイソプロピルアミド(2.0M THF/ヘプタン/エチルベンゼン混合溶液)(1.34 mL)を加えて30分間攪拌した。-78℃にてクロトン酸メチル(0.284 mL)を加えて2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。この混合物のTHF(10 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液, 2.92 mL)を加えて室温にて1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=90：10→60：40)にて精製し、淡黄色油状の表題化合物(352 mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63-0.69 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 17.1, 5.1$ Hz), 2.95 (1H, s), 2.98 (1H, dd, $J = 17.1, 9.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.76-3.86 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz), 7.83-7.85 (1H, m).

50

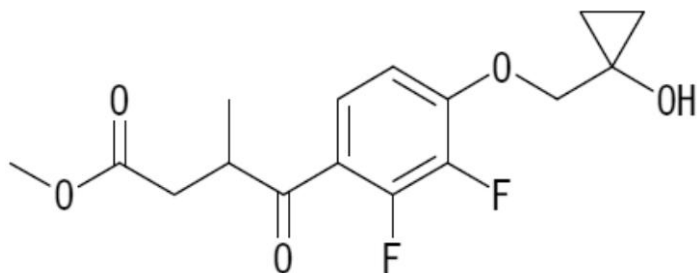
【0166】

適当な出発原料を用い、参考例55と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例56)

4-{2,3-ジフルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化69】



10

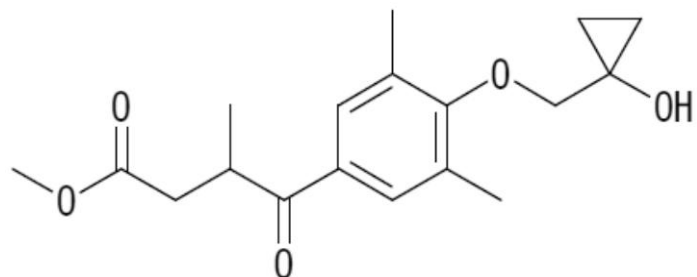
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72-0.78 (2H, m), 0.98-1.04 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 16.8, 5.4$ Hz), 2.77 (1H, s), 2.96 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.8, 1.6$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.70-3.81 (1H, m), 4.15 (2H, s), 6.78-6.86 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m).

【0167】

(参考例57)

4-{4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3,5-ジメチルフェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化70】



30

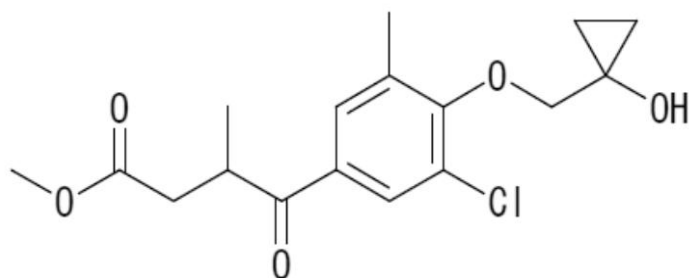
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68-0.73 (2H, m), 0.94-1.00 (2H, m), 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.35 (6H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz), 2.79 (1H, s), 2.95 (1H, dd, $J = 16.8, 8.5$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.86-3.96 (1H, m), 7.68 (2H, s).

【0168】

(参考例58)

4-{3-クロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化71】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69-0.74 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 17.0, 5.4$ Hz), 2.92 (1H, s), 2.96 (1H, dd, $J = 17.0, 8.9$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.79-3.90 (1H, m), 4.03 (2H, s), 7.74 (1H, d, $J =$

50

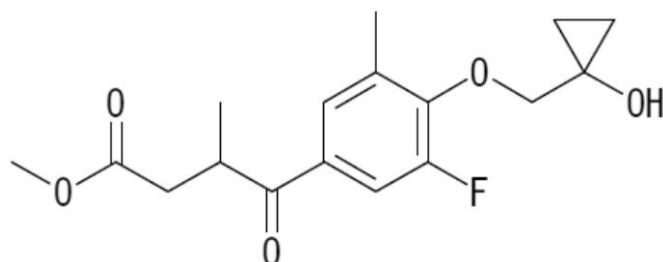
2.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0169】

(参考例59)

4-{3-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化72】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65-0.73 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 2.45 (1H, dd, J = 17.0, 5.5 Hz), 2.73 (1H, s), 2.96 (1H, dd, J = 17.0, 8.7 Hz), 3.65 (3H, s), 3.79-3.91 (1H, m), 4.16-4.18 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.0, 1.8 Hz), 7.61-7.64 (1H, m).

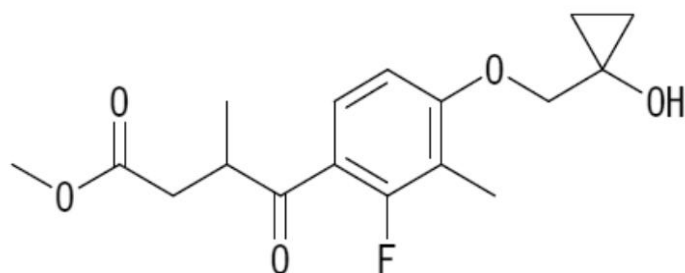
【0170】

(参考例60)

4-{2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3-メチルフェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

20

【化73】



30

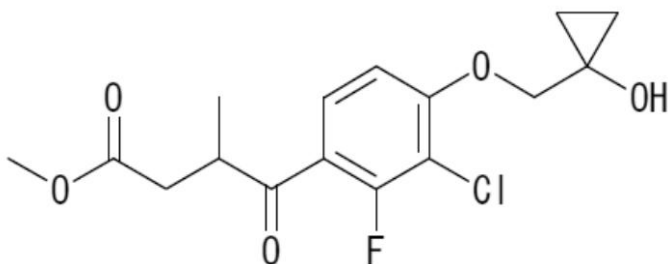
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71-0.77 (2H, m), 0.96-1.02 (2H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.21 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 16.7, 5.7 Hz), 2.59 (1H, s), 2.94 (1H, ddd, J = 16.7, 8.5, 1.7 Hz), 3.65 (3H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 8.8 Hz).

【0171】

(参考例61)

4-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化74】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.74-0.79 (2H, m), 0.99-1.05 (2H, m), 1.22 (3H, dd, J = 7.1, 0.9 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 16.8, 5.3 Hz), 2.82 (1H, s), 2.96 (1H, ddd, J = 16.8, 8.8, 1.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.72-3.83 (1H, m), 4.15 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J =

50

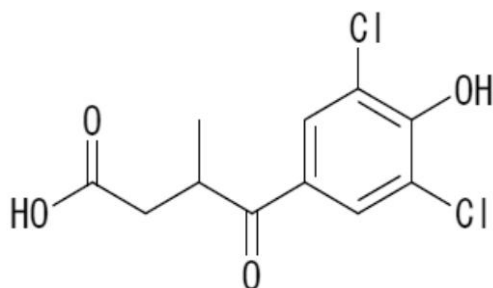
9.0, 1.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9.0, 8.1 Hz).

【0172】

(参考例62)

4-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸の製造

【化75】



10

アルゴン雰囲気下、3,5-ジクロロ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド(参考例34、3.28 g)にトリメチルシリルシアニド(2.25 mL)、塩化リチウム(30 mg)を加えて50℃にて2時間撹拌した。室温まで放冷後、THF(40 mL)を加えた。リチウムジイソプロピルアミド(2.0M THF/ヘプタン/エチルベンゼン混合溶液, 7.67 mL)を-78℃で加えて、同温度にて30分間撹拌した。-78℃にてクロトン酸メチル(1.63 mL)を加えて2時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を留去した残渣をTHF(40 mL)に溶解後、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液, 16.7 mL)を加えた。室温にて1時間撹拌した後、水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=90：10→70：30)にて精製後、得られた濃縮残渣に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて洗浄した。水層に6M塩酸を加えて酸性とした後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して白色固体の表題化合物(1.16 g)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 17.2, 5.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 17.2, 8.9 Hz), 3.72-3.85 (1H, m), 7.92 (2H, s)

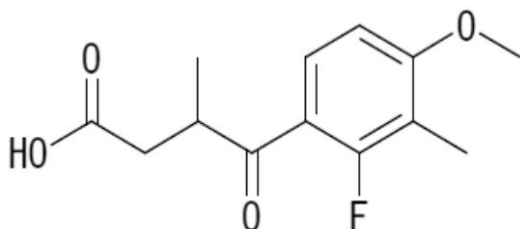
20

【0173】

(参考例63)

4-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸の製造

【化76】



40

4-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル(参考例50、7.8 g)のエタノール(60 mL)溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液(17.5 mL)を加えた。室温にて1時間撹拌した。反応液を水で希釈後、0℃で6M塩酸を用いて酸性にした。酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して白色固体の表題化合物(7.9 g)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 16.8, 5.2 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 8.9 Hz), 3.58-3.70 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.8 Hz), 12.13 (1H, s).

【0174】

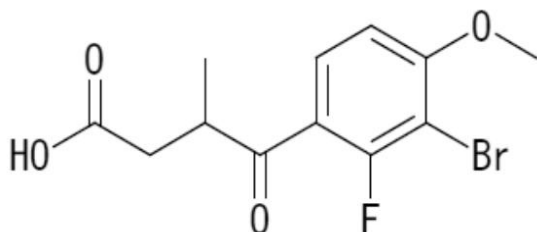
適当な出発原料を用い、参考例63と同様にして以下の化合物を製造した。

50

(参考例 6 4)

4-(3-ブromo-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 7 7】



10

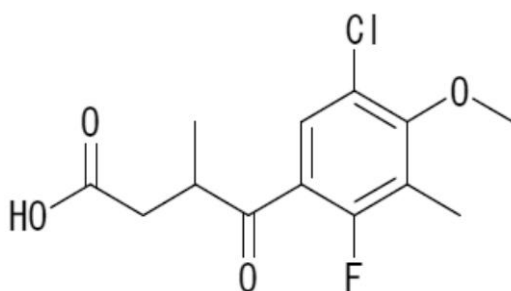
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz), 2.71 (1H, ddd, $J = 17.0, 8.9, 1.3$ Hz), 3.58-3.69 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz), 7.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 12.17 (1H, brs).

【0 1 7 5】

(参考例 6 5)

4-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 7 8】



20

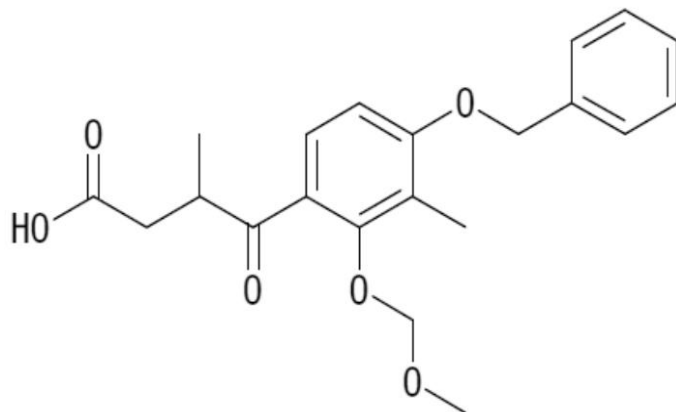
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz), 2.70 (1H, ddd, $J = 17.0, 8.9, 1.3$ Hz), 3.56-3.67 (1H, m), 3.84 (3H, s), 7.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 12.21 (1H, brs).

【0 1 7 6】

(参考例 6 6)

4-[4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 7 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 16.6, 5.7$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 16.6, 7.8$ Hz), 3.52 (3H, s), 3.85-3.97 (1H, m), 4.95-5.02 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31-7.53 (6H, m).

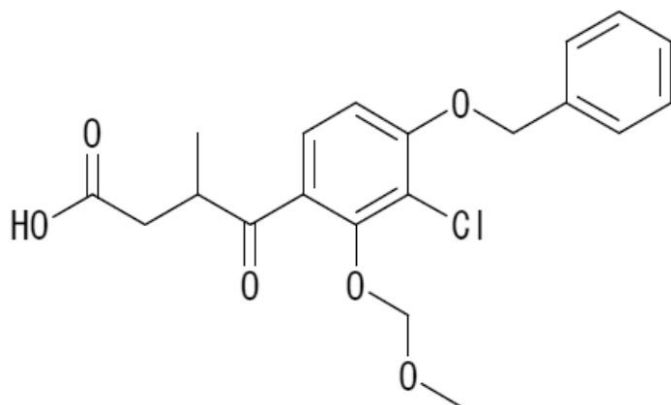
【0 1 7 7】

(参考例 6 7)

50

4-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-3-メチル-4-オキソ
ブタン酸

【化 8 0】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 16.7, 7.9$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.86-3.95 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.49 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

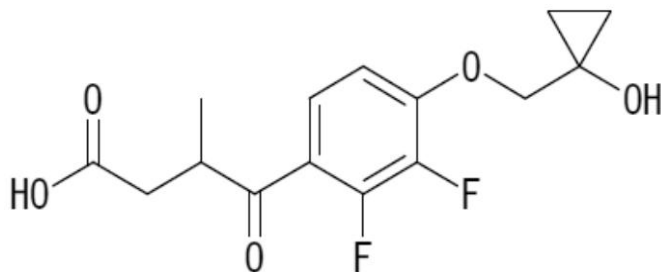
【0 1 7 8】

(参考例 6 8)

20

4-{2,3-ジフルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-
オキソブタン酸

【化 8 1】



30

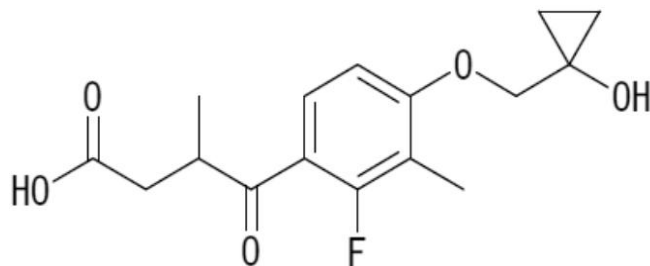
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.63-0.76 (4H, m), 1.10 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 17.0, 8.5$ Hz), 3.56-3.69 (1H, m), 4.18 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.14-7.21 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 12.17 (1H, brs).

【0 1 7 9】

(参考例 6 9)

4-{2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3-メチルフェニル}-3-メチル-4-
オキソブタン酸

【化 8 2】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.61-0.76 (4H, m), 1.08 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.15 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 16.9, 5.3$ Hz), 2.69 (1H, ddd, $J = 16.9, 8.9, 1.2$ Hz), 3.59-3.70 (1H, m), 4.09 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.6

50

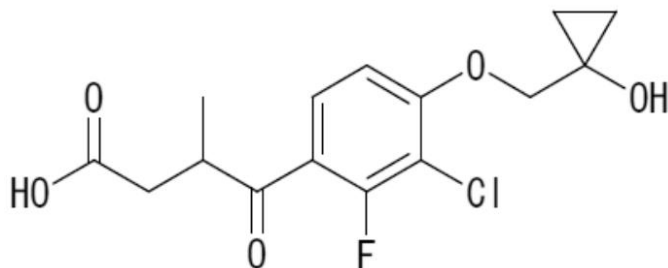
6 (1H, t, J = 8.9 Hz), 12.12 (1H, s).

【0180】

(参考例70)

4-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化83】



10

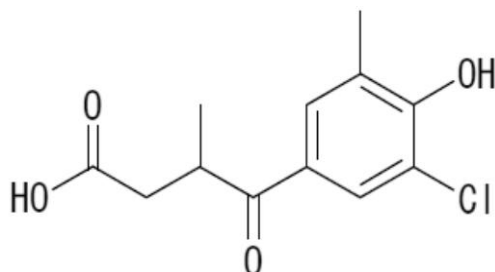
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.64-0.77 (4H, m), 1.09 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 17.0, 5.1 Hz), 2.70 (1H, ddd, J = 17.0, 8.9, 1.1 Hz), 3.58-3.68 (1H, m), 4.21 (2H, s), 5.64 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 9.1, 1.0 Hz), 7.79 (1H, t, J = 9.1 Hz), 12.18 (1H, brs).

【0181】

(参考例71)

4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸の製造

【化84】



20

30

4-[4-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)-3-クロロ-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル(参考例39、500 mg)のメタノール(10 mL)溶液に、5M水酸化ナトリウム水溶液(0.520 mL)を加えた。室温で終夜攪拌した後、5M水酸化ナトリウム水溶液(0.260 mL)を追加した。室温で3時間攪拌した後、50℃にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え水で逆抽出した。分取した水層に6M塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して淡黄色固体の表題化合物(317 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.27 (3H, s), 2.36 (1H, dd, J = 17.1, 4.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 17.1, 9.5 Hz), 3.75-3.88 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.12 (1H, brs), 12.13 (1H, brs).

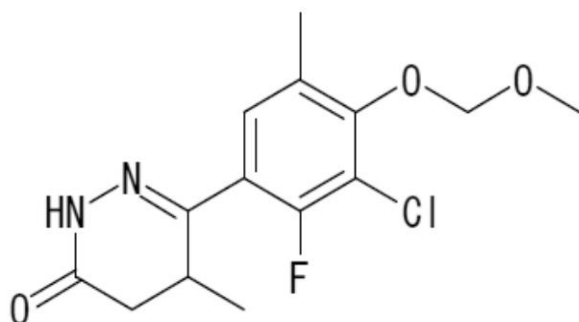
40

【0182】

(参考例72)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 8 5】



10

4-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル(参考例 5 4、2.91 g)のエタノール(35 mL)溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液(4.37 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。0℃で6M塩酸を用いて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して黄色油状物(2.96 g)を得た。これをエタノール(30 mL)に溶解し、ヒドラジーン水和物(1.3 mL)および酢酸(1.5 mL)を加えた後、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=77：23→47：53)にて精製して、白色固体の表題化合物(1.65 g)を得た。

20

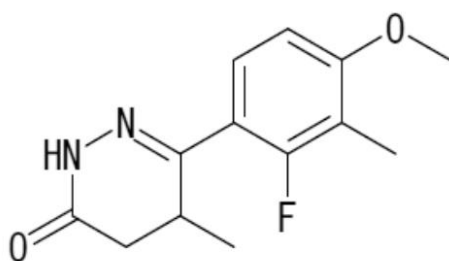
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.7, 3.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.7, 6.8 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.56 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 11.08 (1H, s).

【0183】

(参考例 7 3)

6-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 8 6】



30

4-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸(参考例 6 3、4.6 g)のエタノール(60 mL)溶液にヒドラジーン水和物(1.3 mL)および酢酸(1.6 mL)を加えた後、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、析出物を濾取して、白色固体の表題化合物(2.4 g)を得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.08 (3H, d, J = 2.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.8 Hz), 10.92 (1H, s).

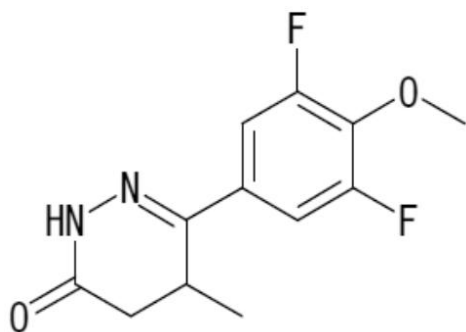
【0184】

適当な出発原料を用い、参考例 7 3と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 7 4)

6-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 8 7】



10

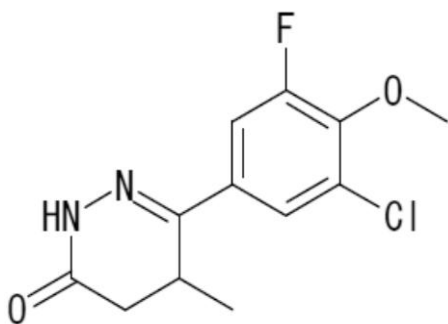
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.33-3.44 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.47-7.57 (2H, m), 11.05 (1H, s).

【0185】

(参考例 7 5)

6-(3-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 8 8】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.36-3.45 (1H, m), 3.94 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.62-7.71 (2H, m), 11.07 (1H, s).

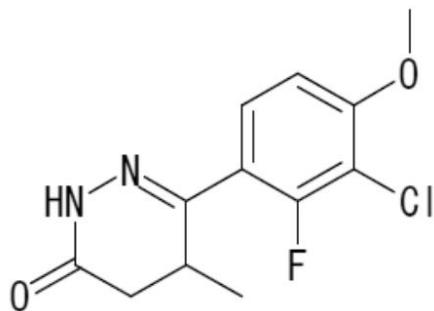
30

【0186】

(参考例 7 6)

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 8 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.6$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 11.03 (1H, s).

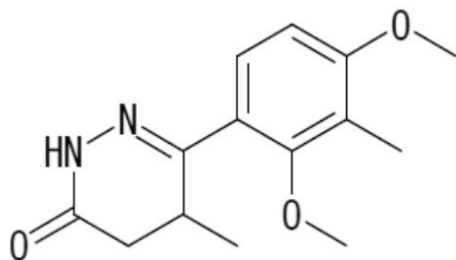
【0187】

(参考例 7 7)

6-(2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 9 0】



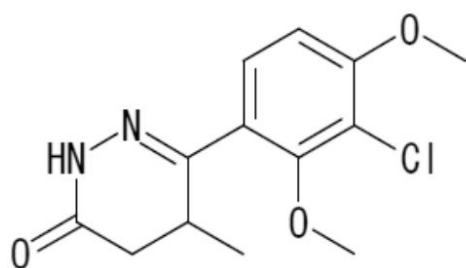
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 16.9, 4.5$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.48 (1H, brs). 10

【0188】

(参考例 78)

6-(3-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 1】



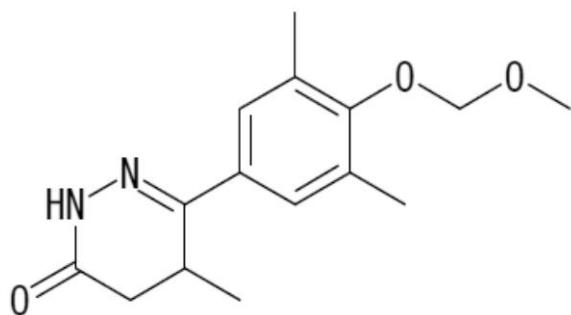
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz), 3.26-3.36 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.45 (1H, brs). 20

【0189】

(参考例 79)

6-[4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン 30

【化 9 2】



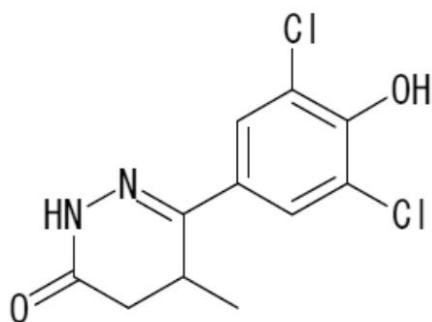
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.26 (6H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.46 (2H, s), 10.88 (1H, s). 40

【0190】

(参考例 80)

6-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 3】



10

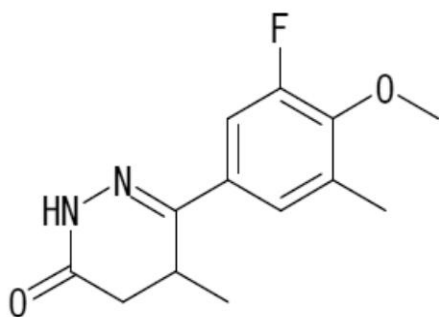
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.21 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.26-3.46 (1H, m), 7.73 (2H, s), 10.57 (1H, s), 10.97 (1H, s).

【0 1 9 1】

(参考例 8 1)

6-(3-フルオロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 4】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.27 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.9, 6.9 Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 3.86 (3H, d, J = 1.7 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 10.96 (1H, s).

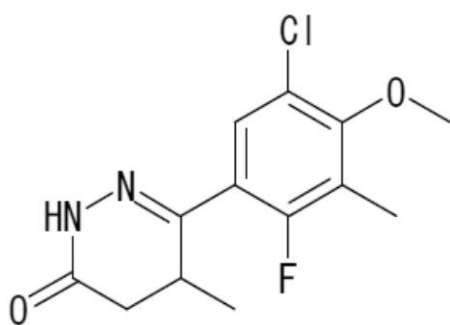
30

【0 1 9 2】

(参考例 8 2)

6-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 5】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21-2.29 (1H, m), 2.21 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.80 (3H, s), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.07 (1H, s).

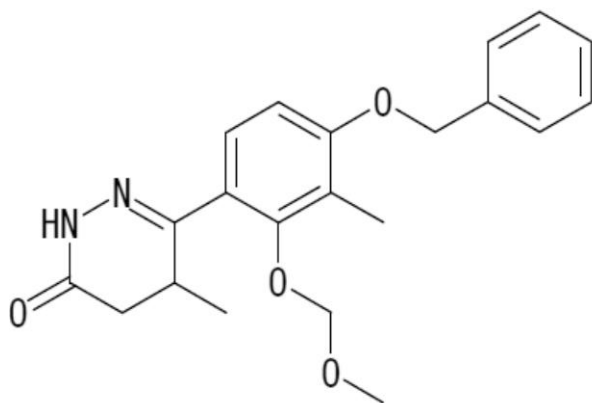
【0 1 9 3】

(参考例 8 3)

50

6-[4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 9 6】



10

4-[4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸(参考例 6 6、3.20 g)、ヒドラジン-水合物(0.626 mL)のエタノール(30 mL)溶液を室温にて3日間攪拌した。析出物を濾取して白色固体の表題化合物(1.56 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 16.9, 4.6$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.31-3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.92 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 8.42 (1H, s).

20

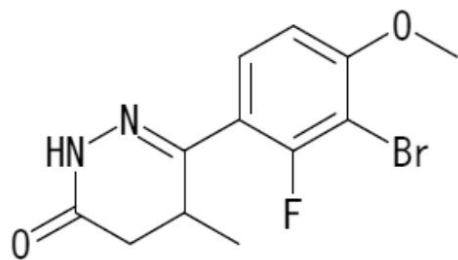
【0 1 9 4】

適当な出発原料を用い、参考例 8 3と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 8 4)

6-(3-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 7】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (1H, s).

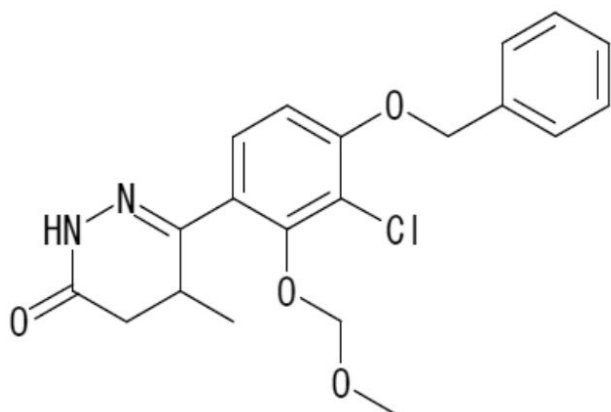
【0 1 9 5】

40

(参考例 8 5)

6-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 9 8】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.30-3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 5.03 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.15-5.22 (3H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31-7.49 (5H, m), 8.45 (1H, s).

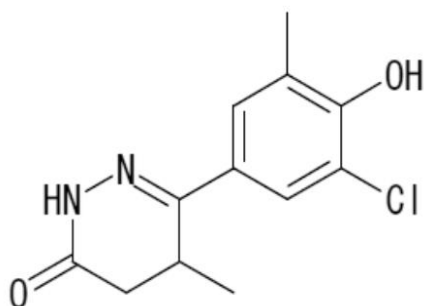
【0196】

(参考例 86)

6-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

20

【化 9 9】



30

4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソプタン酸メチル(参考例 39、2.7 g)のエタノール(35 mL)溶液にヒドラジーン水和物(1.0 mL)及び酢酸(1.2 mL)を加えた後、5時間加熱還流した。室温まで放冷後、0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗固形物をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後、濾取して、白色固体の表題化合物(1.5 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.20 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.27-3.40 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.47 (1H, brs), 10.86 (1H, s).

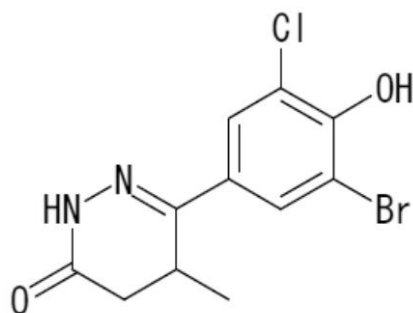
40

【0197】

(参考例 87)

6-(3-ブロモ-5-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 1 0 0】



10

4-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル(参考例 4 1、1.15 g)のエタノール(15 mL)溶液に酢酸(0.518 mL)、ヒドラジン一水和物(0.440 mL)を加えた後、13時間加熱還流した。反応液を濃縮した残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘプタン/酢酸エチルから再結晶して淡黄色固体の表題化合物(713 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.18-2.24 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.50 (1H, brs), 10.98 (1H, s).

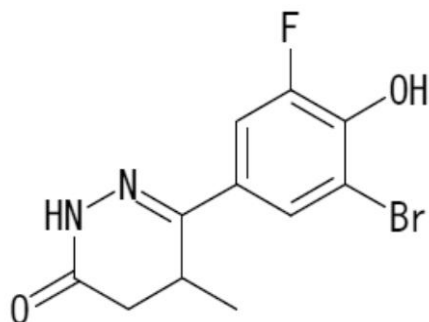
【 0 1 9 8】

20

適当な出発原料を用い、参考例 8 7 と同様にして以下の化合物を製造した。
(参考例 8 8)

6-(3-ブロモ-5-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 0 1】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.32-3.41 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 10.85 (1H, brs), 10.95 (1H, s).

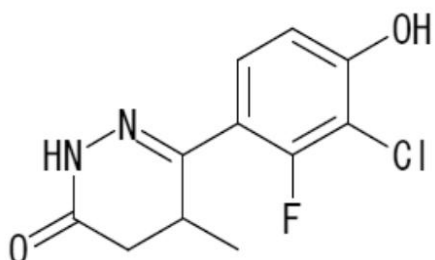
【 0 1 9 9】

(参考例 8 9)

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

40

【化 1 0 2】



50

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例76、1.4 g)の塩化メチレン(50 mL)溶液に、0℃で塩化アルミニウム(14.2 g)を加えた。アルゴン雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応液を0℃に冷却後、氷水および5M水酸化ナトリウム水溶液を加えた。分取した水層に0℃で6M塩酸を加えた後、酢酸エチル/THF混合溶液にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた固体をエタノールにて分散洗浄後、濾取して、淡黄色固体の表題化合物(0.9 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.8, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 8.8, 1.3 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.8 Hz), 10.98 (1H, s), 11.04 (1H, s).

10

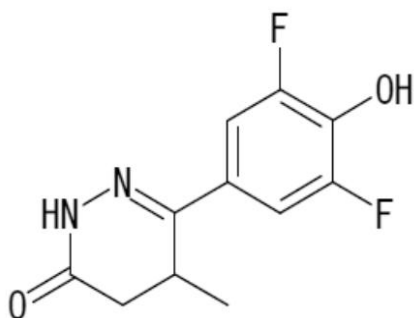
【0200】

適当な出発原料を用い、参考例89と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例90)

6-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化103】



20

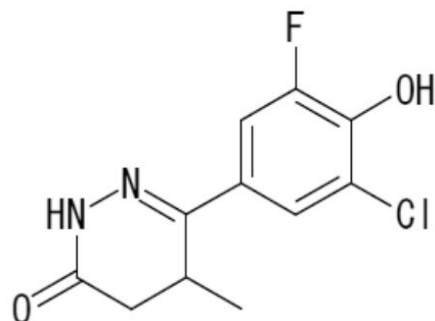
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.29-3.41 (1H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 10.63 (1H, brs), 10.95 (1H, s).

【0201】

(参考例91)

6-(3-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化104】



40

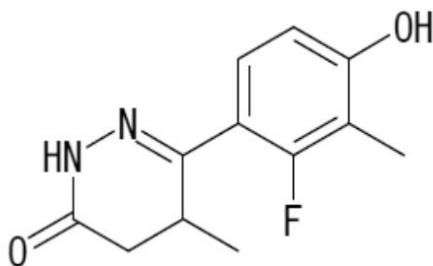
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.21 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.30-3.43 (1H, m), 7.51-7.65 (2H, m), 10.83 (1H, brs), 10.96 (1H, s).

【0202】

(参考例92)

6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 1 0 5】



アルゴン雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 7 3、3.6 g)の塩化メチレン(80 mL)溶液に、0 °Cで三臭化ホウ素(1M塩化メチレン溶液、100 mL)を滴下した後、室温にて3日間攪拌した。反応液に氷水を注入した後、室温にて30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル/THF混合溶液にて抽出後、溶媒を留去した。得られた残渣を1M水酸化ナトリウム水溶液に溶解させた後、塩化メチレンにて洗浄した。分取した水層に0 °Cで6M塩酸を用いて酸性にした後、酢酸エチル/THF混合溶液にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後、濾取して、灰色固体の表題化合物(2.7 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.05 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 16.7, 3.4$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 16.7, 6.6$ Hz), 3.05-3.16 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 10.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.86 (1H, s).

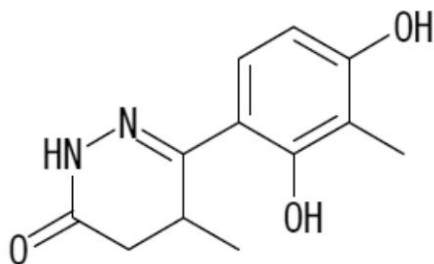
【0 2 0 3】

適当な出発原料を用い、参考例 9 2 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 9 3)

6-(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 0 6】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.21-2.28 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.41-3.51 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.80 (1H, s), 10.97 (1H, s), 12.48 (1H, s).

【0 2 0 4】

(参考例 9 4)

6-(3-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

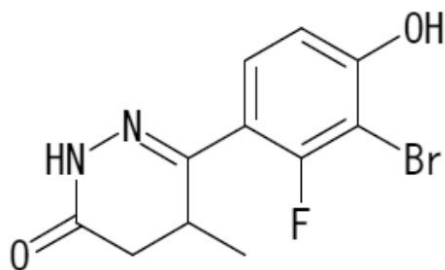
10

20

30

40

【化 1 0 7】



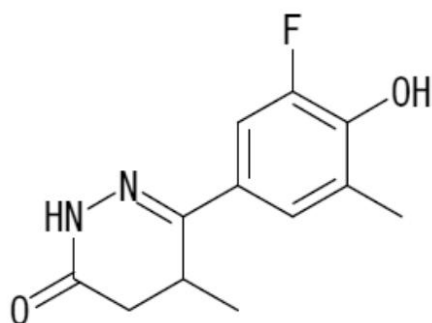
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.8, 3.5$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.96 (1H, s), 11.07 (1H, d, $J = 1.7$ Hz). 10

【 0 2 0 5】

(参考例 9 5)

6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 0 8】



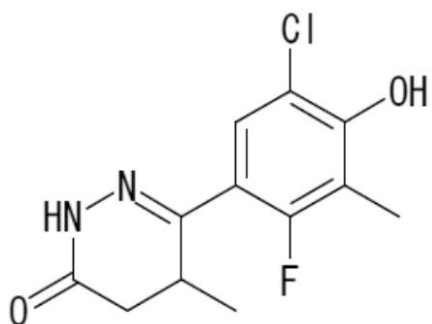
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.20 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.29-3.39 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 9.79 (1H, s), 10.85 (1H, s). 20

【 0 2 0 6】

(参考例 9 6)

6-(5-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 0 9】



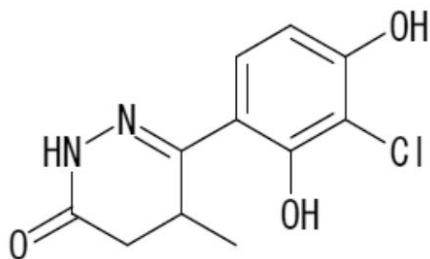
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.14 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.00 (1H, s), 10.96 (1H, s). 40

【 0 2 0 7】

(参考例 9 7)

6-(3-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造 50

【化 1 1 0】



アルゴン雰囲気下、6-(3-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 7 8、2.55 g)の塩化メチレン(100 mL)溶液に、0℃で三臭化
 10
 ホウ素(1M塩化メチレン溶液、45.1 mL)を滴下して加えた。この混合物を室温にて3日間攪拌した。0℃でメタノールをゆっくりと加えて反応停止後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈したものを、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。この混合物のDMF(15 mL)溶液に塩化リチウム(1.91 g)を加えた後、マイクロウェーブ照射下、240℃にて30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=67：33→33：67)で精製後、エタノールから再結晶して白色固体の表題化合物(1.21 g)を得た。

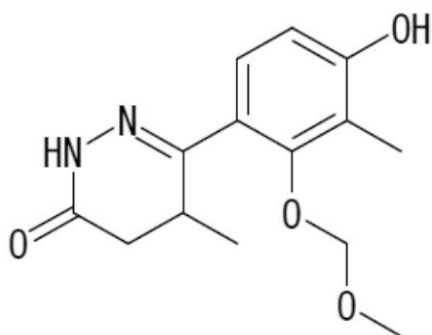
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.27 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.41-3.56 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.67 (1H, brs), 11.07 (1H, s), 13.03 (1H, s).

【0 2 0 8】

(参考例 9 8)

6-[4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 1 1 1】



6-[4-ベンジルオキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 8 3、1.55 g)、パラジウム-炭素(10重量%, 100 mg)のエタノール/THF(1:1, 40mL)混合溶液を水素置換した。室温にて2時間攪拌後、40℃にて2時間攪拌した。セライトのパッドを通して濾過後、ろ液を濃縮した。残渣の固体
 40
 をジエチルエーテルで分散洗浄後、濾取して白色固形物(1.13 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.07 (3H, s), 2.21 (1H, dd, J = 16.7, 4.8 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 16.6, 6.8 Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.87-4.92 (2H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.73 (1H, s), 10.76 (1H, s).

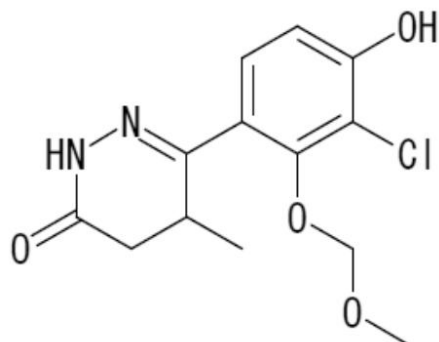
【0 2 0 9】

適当な出発原料を用い、参考例 9 8と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 9 9)

6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 1 2】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.27-3.39 (1H, m), 3.54 (3H, s), 5.02 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.84 (1H, brs), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.47 (1H, s).

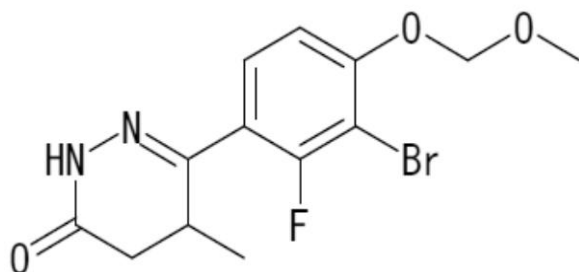
【0 2 1 0】

(参考例 1 0 0)

6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 1 3】

20



6-(3-ブromo-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 9 4、2.37 g)の塩化メチレン(30 mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.06 mL)、クロロメチルメチルエーテル(1.16 mL)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=80：20→67：33)で精製して白色固体の表題化合物(1.97 g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.08-3.20 (1H, m), 3.42 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.05 (1H, brs).

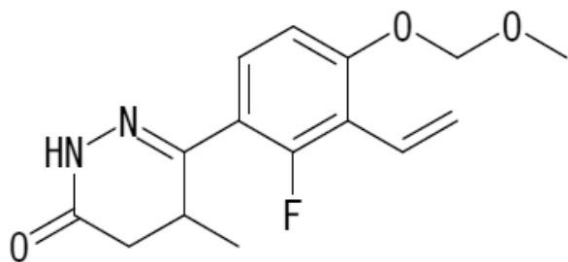
【0 2 1 1】

(参考例 1 0 1)

6-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

40

【化 1 1 4】



6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 1 0 0、4.87 g)の1,2-ジメトキシエタン/水(3:1, 32 mL)に溶液にカリウムビニルトリフルオロボラート(3.78 g)、炭酸カリウム(4.87 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・塩化メチレン付加物(1.15 g)を加えた後、マイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに注いだ後、この混合物をセライトのパッドを通して濾過後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=80:20→67:33)で精製して、淡黄色固体の表題化合物(3.01 g)を得た。

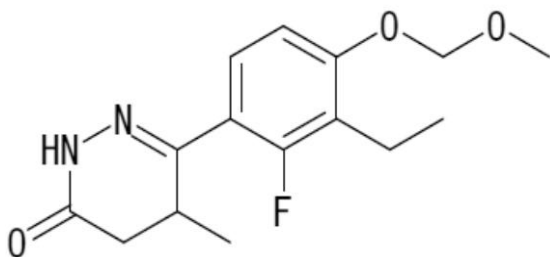
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.50 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.54-5.60 (1H, m), 5.98-6.08 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.60 (1H, brs).

【0 2 1 2】

(参考例 1 0 2)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 1 1 5】



6-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3-エチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 1 0 1、292 mg)のエタノール(10 mL)溶液に白金-炭素(1重量%, 195 mg)を加えた。反応系を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトのパッドを通して濾過後、ろ液を濃縮して白色固体の表題化合物(280 mg)を得た。

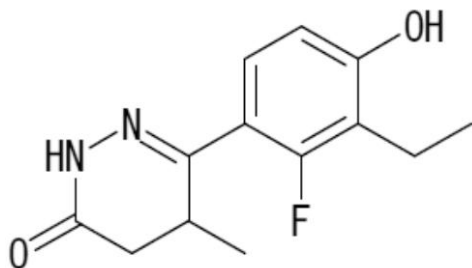
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.66-2.79 (3H, m), 3.21-3.34 (1H, m), 3.49 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, brs).

【0 2 1 3】

(参考例 1 0 3)

6-(3-エチル-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 1 1 6】



6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 1 0 2、280 mg)のエタノール(10 mL)に溶液に、6M塩酸(0.476 mL)を加えた後、60℃にて7時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=33：67→17：83)で精製して、白色固体の表題化合物(151 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.08 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.20 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.52-2.68 (3H, m), 3.04-3.18 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.09 (1H, brs), 10.87 (1H, brs).

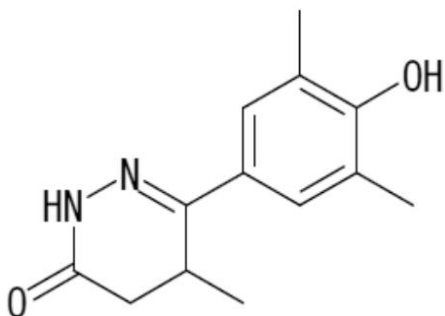
【 0 2 1 4】

適当な出発原料を用い、参考例 1 0 3 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 0 4)

6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 1 7】



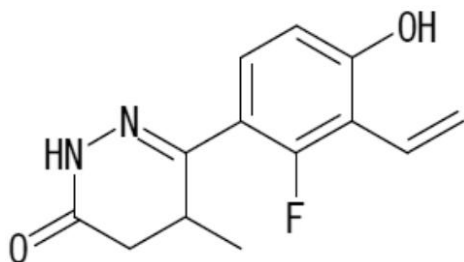
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.19 (6H, s), 2.19 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.27-3.38 (1H, m), 7.36 (2H, s), 8.59 (1H, s), 10.75 (1H, s).

【 0 2 1 5】

(参考例 1 0 5)

6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-ビニルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 1 8】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.04-3.16 (1H, m), 5.45-5.53 (1H, m), 5.96-6.05 (1H, m), 6.71-6.81 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz)

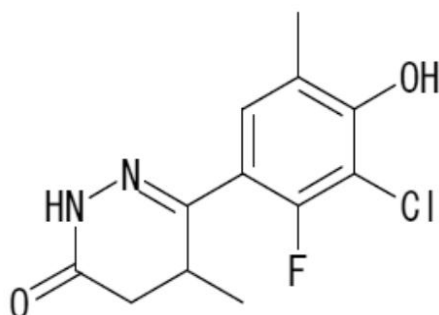
, 10.91 (1H, s).

【0216】

(参考例106)

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化119】



10

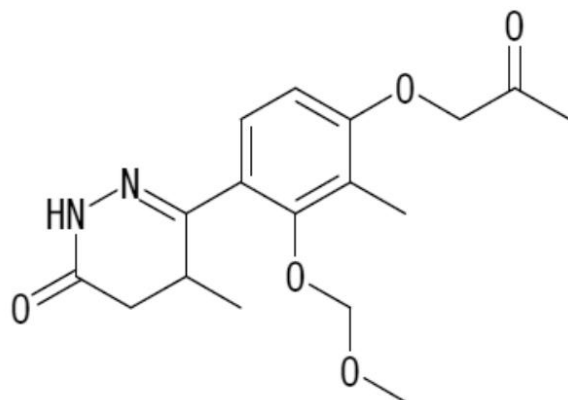
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.02 (1H, s), 10.97 (1H, s).

【0217】

(参考例107)

6-[2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化120】



20

30

6-[4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例98、140 mg)、炭酸カリウム(83 mg)のDMF(3 mL)混合液に、0℃でブロモアセトン(0.052 mL)を加え同温にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=60：40→40：60)で精製した。得られた固体にジエチルエーテル

40

を加え分散洗浄後、濾取して白色固体の表題化合物(120 mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.42 (1H, s).

【0218】

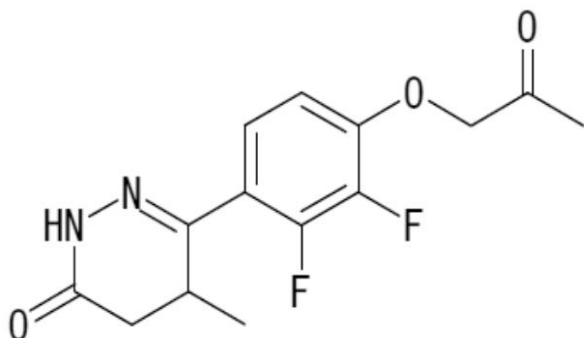
適当な出発原料を用い、参考例107と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例108)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 1 2 1】



10

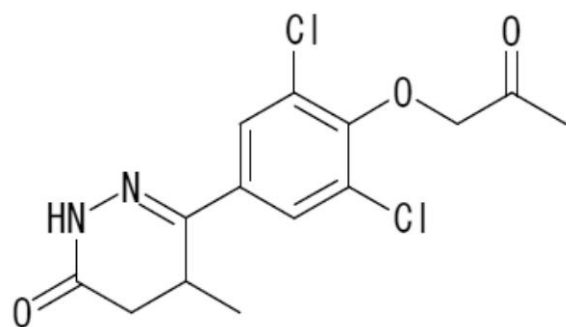
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.91-7.01 (1H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 11.03 (1H, s).

【0 2 1 9】

(参考例 1 0 9)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 2】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.37-3.49 (1H, m), 4.73 (2H, s), 7.84 (2H, s), 11.10 (1H, s).

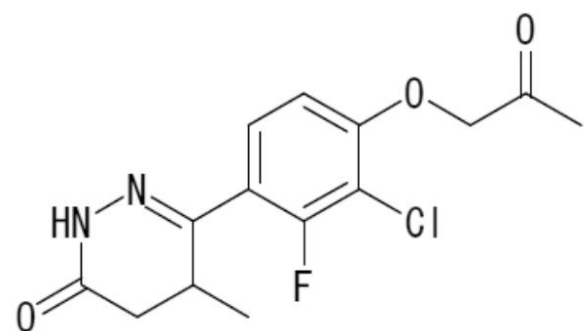
30

【0 2 2 0】

(参考例 1 1 0)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 3】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.6, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.6, 6.8$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.03 (1H, s).

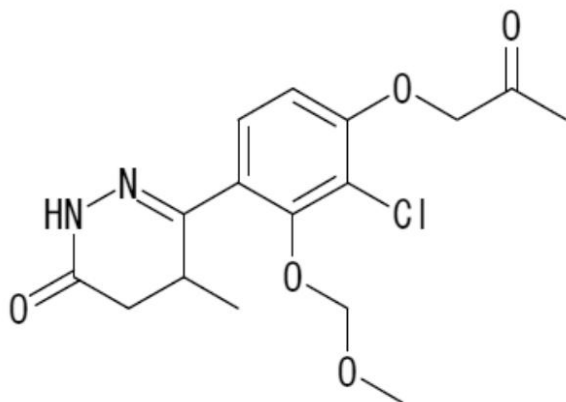
【0 2 2 1】

(参考例 1 1 1)

50

6-[3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 4】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.54 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.04 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (1H, s).

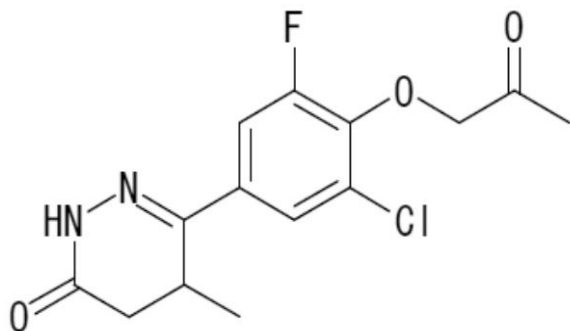
【0 2 2 2】

(参考例 1 1 2)

20

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 5】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.24 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 4.95 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 13.2, 2.1$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 11.06 (1H, s).

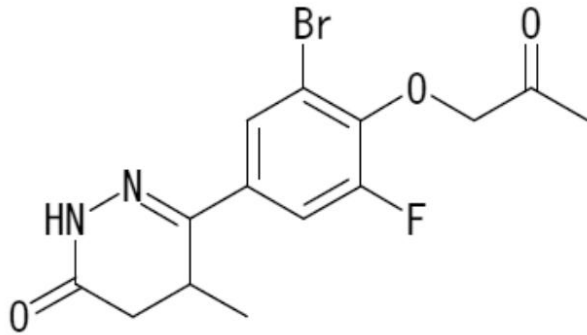
【0 2 2 3】

(参考例 1 1 3)

6-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 1 2 6】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.34-3.45 (1H, m), 4.92 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 13.4, 2.1$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 11.06 (1H, s).

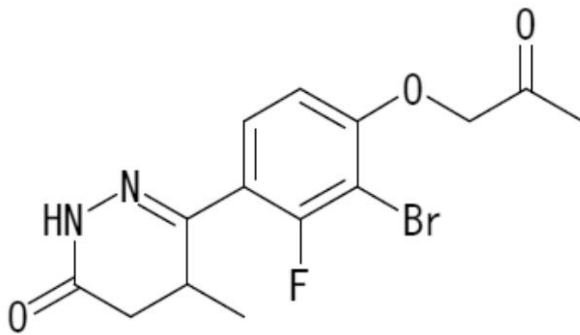
【0 2 2 4】

(参考例 1 1 4)

6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 7】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (1H, s).

30

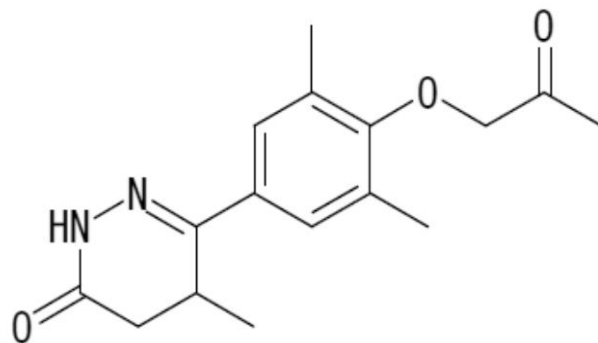
【0 2 2 5】

(参考例 1 1 5)

6-[3,5-ジメチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 2 8】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.22 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.24 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.31-3.42 (1H, m), 4.52 (2H, s), 7.45 (2H, s), 10.88 (1H, s).

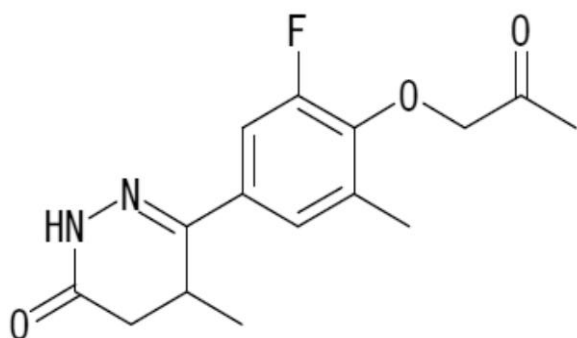
50

【0226】

(参考例116)

6-[3-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化129】



10

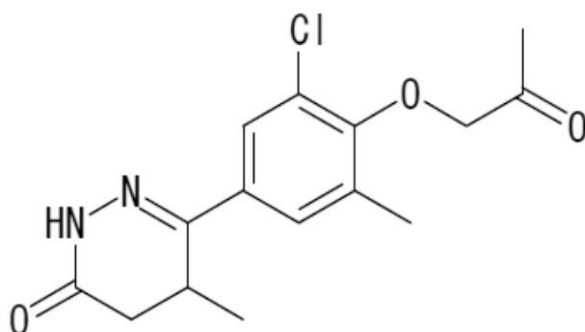
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 4.84 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 10.95 (1H, s).

【0227】

(参考例117)

6-[3-クロロ-5-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化130】



30

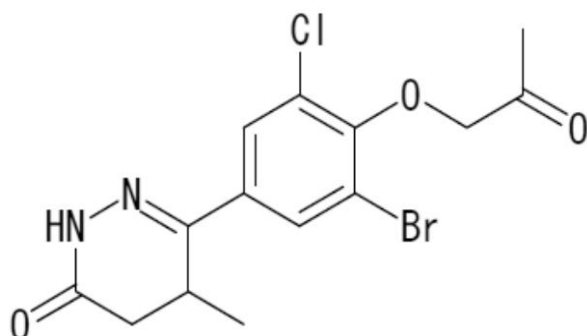
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.23-3.33 (1H, m), 4.51 (2H, s), 7.50 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.73 (1H, brs).

【0228】

(参考例118)

6-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化131】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.45-2.55 (1H, m), 2. 50

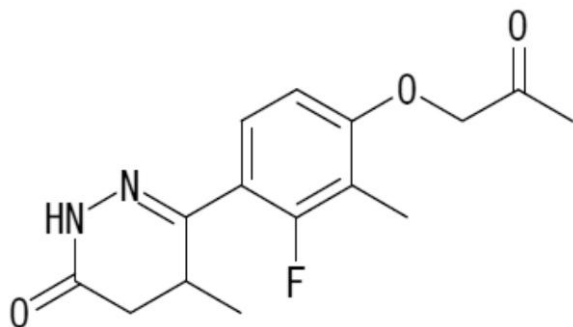
70 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.20-3.31 (1H, m), 4.54 (2H, s), 7.75 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.58 (1H, brs).

【0 2 2 9】

(参考例 1 1 9)

6-[2-フルオロ-3-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 2】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.14 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.23 (1H, dd, $J = 16.9, 3.6$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 4.92 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.93 (1H, s).

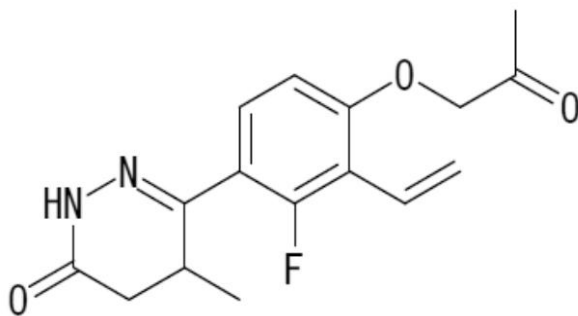
20

【0 2 3 0】

(参考例 1 2 0)

6-[2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 3】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 4.63 (2H, s), 5.59-5.66 (1H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, brs).

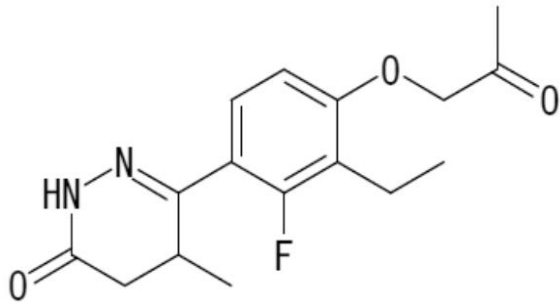
【0 2 3 1】

(参考例 1 2 1)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 1 3 4】



10

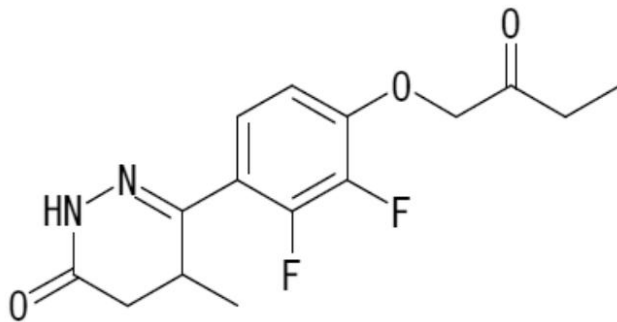
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.24 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.69-2.83 (3H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 4.58 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, brs).

【0 2 3 2】

(参考例 1 2 2)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソプロトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 5】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz), 2.48-2.58 (2H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.09-3.22 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.89-7.01 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 11.03 (1H, s).

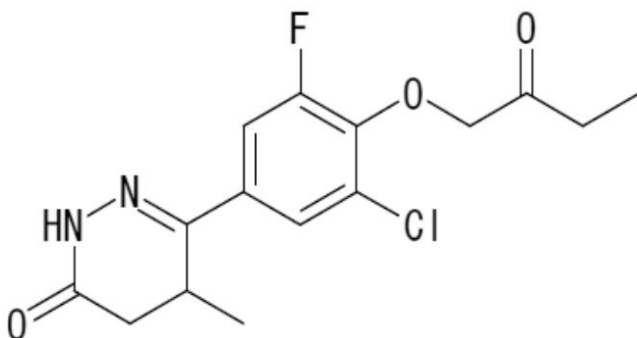
30

【0 2 3 3】

(参考例 1 2 3)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(2-オキソプロトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 6】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.54 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz), 3.34-3.45 (1H, m), 4.96 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58-7.64 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 11.06 (1H, s).

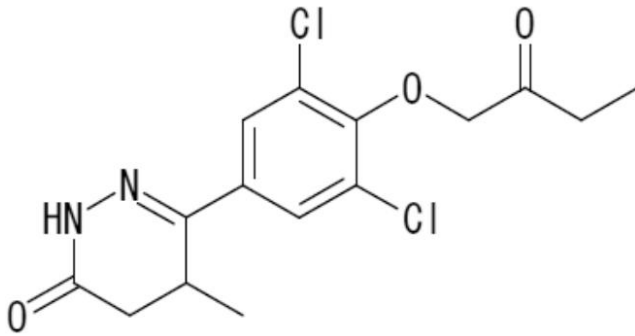
【0 2 3 4】

50

(参考例 1 2 4)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2-オキソブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 7】



10

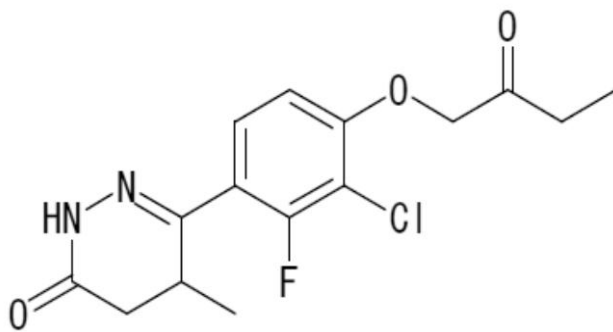
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz), 3.38-3.49 (1H, m), 4.75 (2H, s), 7.84 (2H, s), 11.10 (1H, s).

【 0 2 3 5】

(参考例 1 2 5)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-オキソブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 8】



30

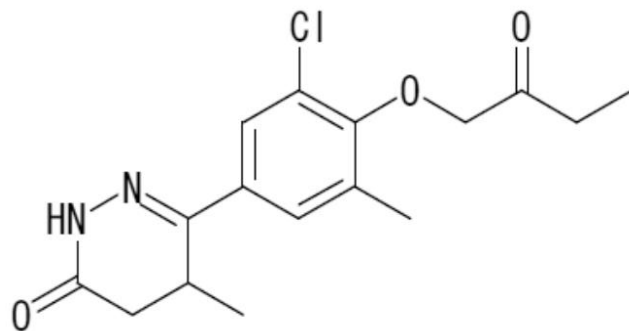
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.03 (1H, s).

【 0 2 3 6】

(参考例 1 2 6)

6-[3-クロロ-5-メチル-4-(2-オキソブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 3 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz), 2.65-2.80 (3H, m), 3.23-3.33 (1H, m), 4.53

50

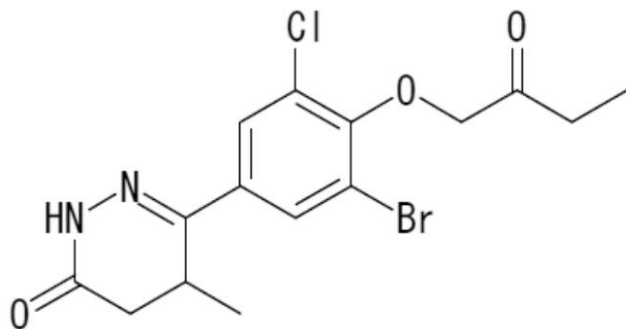
(2H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.76 (1H, br s).

【0 2 3 7】

(参考例 1 2 7)

6-[3-ブromo-5-クロロ-4-(2-オキソプロキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 4 0】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 16.9, 1.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 2.83 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.20-3.31 (1H, m), 4.57 (2H, s), 7.75 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.77 (1H, brs).

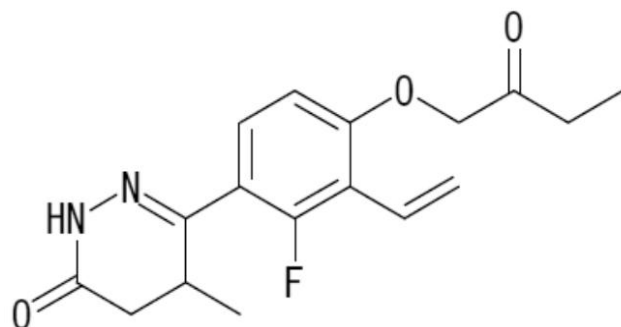
20

【0 2 3 8】

(参考例 1 2 8)

6-[2-フルオロ-4-(2-オキソプロキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 4 1】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 4.65 (2H, s), 5.59-5.66 (1H, m), 6.06-6.15 (1H, m), 6.54-6.59 (1H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.64 (1H, brs).

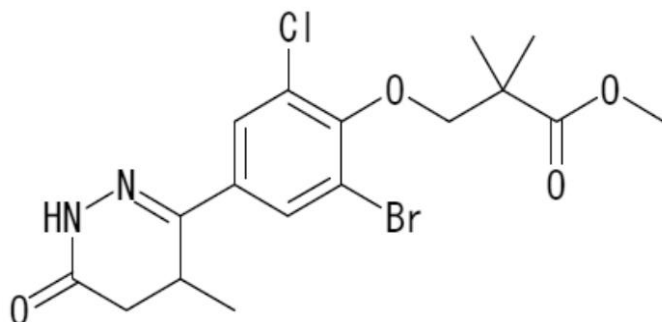
【0 2 3 9】

(参考例 1 2 9)

3-[2-ブromo-6-クロロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルの製造

40

【化 1 4 2】



10

6-(3-ブロモ-5-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 8 7、500 mg)、2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニルオキシ)プロパン酸メチル(430 mg)、炭酸セシウム(769 mg)のNMP(4 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=50：50→33：67)で精製して淡黄色固体の表題化合物(342 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.41 (6H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 17.1$, 1.0 Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 17.1$, 6.8 Hz), 3.20-3.30 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.67 (1H, brs).

20

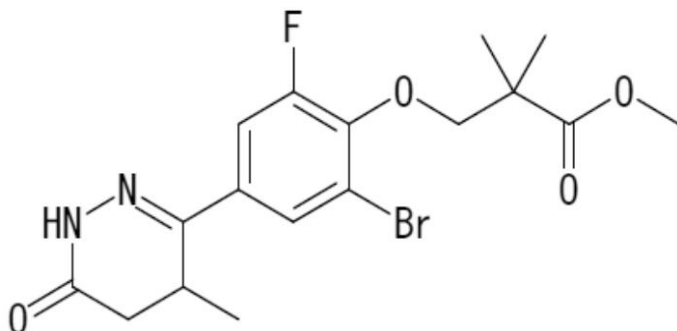
【0 2 4 0】

適当な出発原料を用い、参考例 1 2 9と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 3 0)

3-[2-ブロモ-6-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

【化 1 4 3】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (6H, s), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8$, 6.9 Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.16 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 12.8$, 2.1 Hz), 7.80 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 11.07 (1H, s).

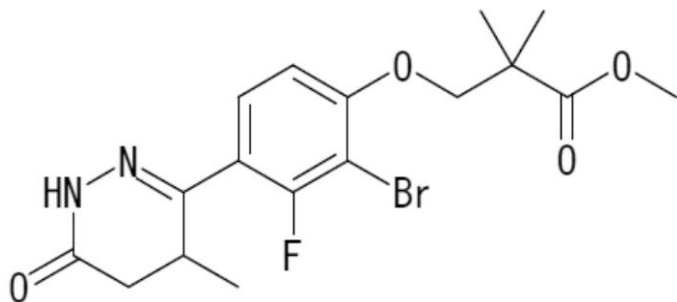
【0 2 4 1】

40

(参考例 1 3 1)

3-[2-ブロモ-3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

【化 1 4 4】



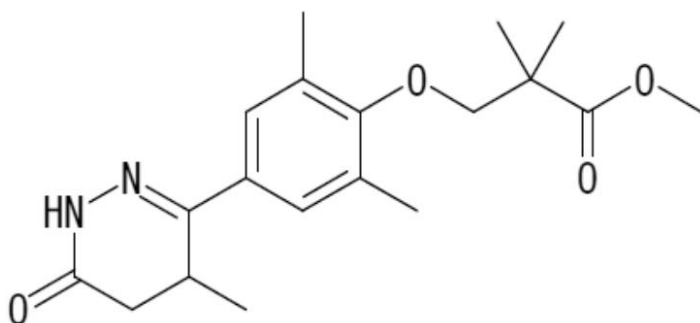
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (6H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (1H, s).

【0 2 4 2】

(参考例 1 3 2)

3-[2,6-ジメチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

【化 1 4 5】



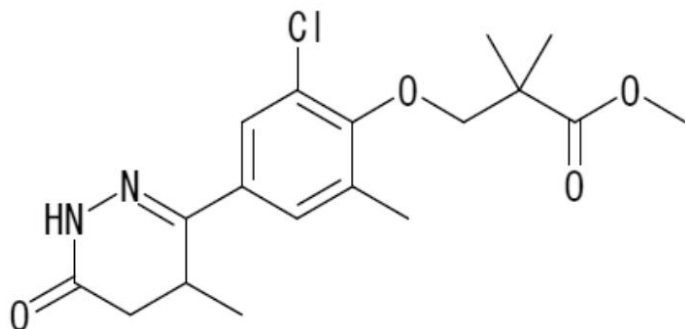
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (6H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.44 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0 2 4 3】

(参考例 1 3 3)

3-[2-クロロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

【化 1 4 6】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 16.8, 1.0$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.23-3.33 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.95 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.73 (1H, brs).

【0 2 4 4】

(参考例 1 3 4)

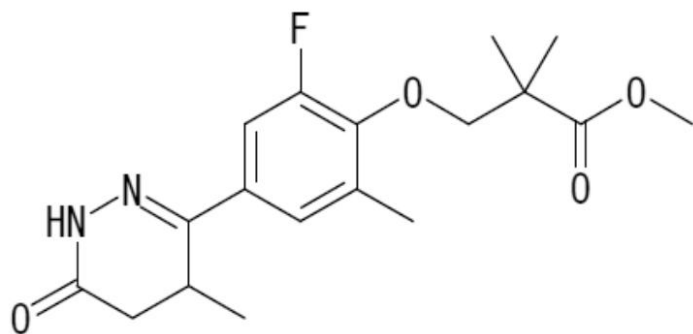
20

30

40

50

3-[2-フルオロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル
【化147】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.34 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.46 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz), 3.23-3.32 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 8.53 (1H, s).

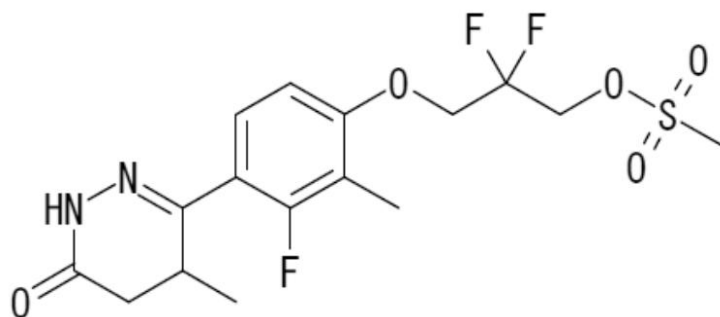
【0245】

(参考例135)

メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピルの製造

【化148】

20



6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例92、500 mg)、メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニルオキシ)プロピル(1.70 g)、炭酸セシウム(2.07 g)のNMP(4 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=65：35→45：55)で精製して、淡黄色非晶質の表題化合物(324 mg)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.13 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 16.7, 3.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.04-3.19 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.54 (2H, t, $J = 12.6$ Hz), 4.73 (2H, t, $J = 13.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.96 (1H, s).

40

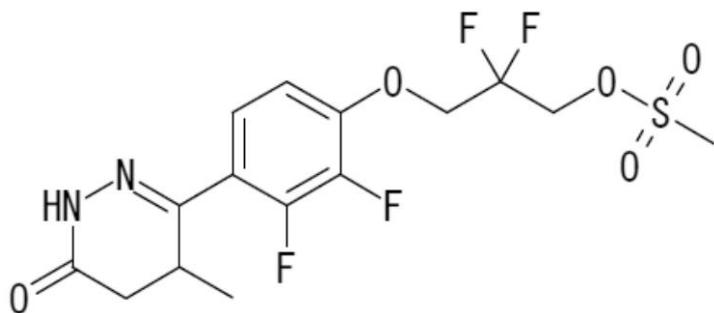
【0246】

適当な出発原料を用い、参考例135と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例136)

メタンスルホン酸 3-[2,3-ジフルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 4 9】



10

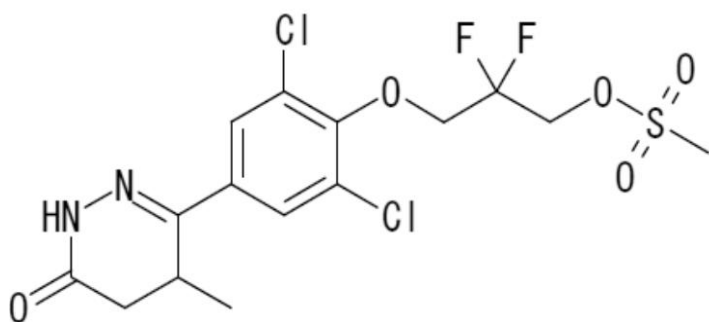
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz), 3.13-3.22 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.60-4.76 (4H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 7.38-7.47 (1H, m), 11.06 (1H, s).

【0 2 4 7】

(参考例 1 3 7)

メタンスルホン酸 3-[2,6-ジクロロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 5 0】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.39-3.51 (1H, m), 4.49 (2H, t, $J = 13.1$ Hz), 4.76 (2H, t, $J = 13.6$ Hz), 7.81-7.90 (2H, m), 11.12 (1H, s).

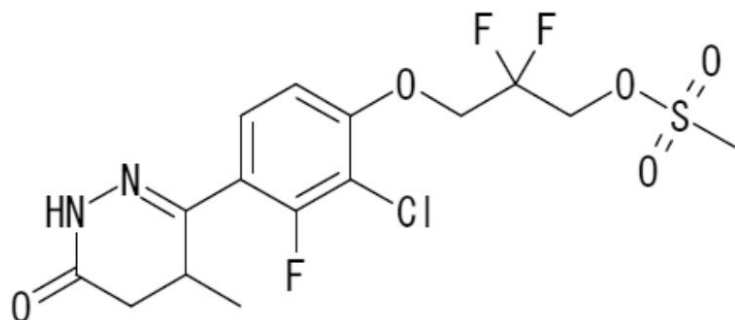
30

【0 2 4 8】

(参考例 1 3 8)

メタンスルホン酸 3-[2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 5 1】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.07-3.21 (1H, m), 3.33 (3H, s), 4.58-4.78 (4H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 11.06 (1H, s).

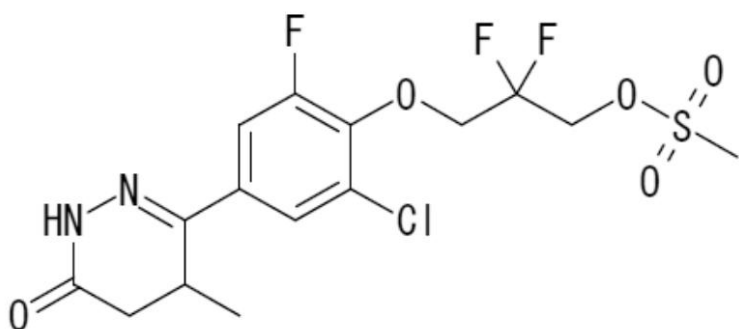
【0 2 4 9】

(参考例 1 3 9)

メタンスルホン酸 3-[2-クロロ-6-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピ

50

リダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル
【化 1 5 2】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.37-3.49 (1H, m), 4.58 (2H, t, $J = 13.1$ Hz), 4.73 (2H, t, $J = 13.6$ Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 11.10 (1H, s).

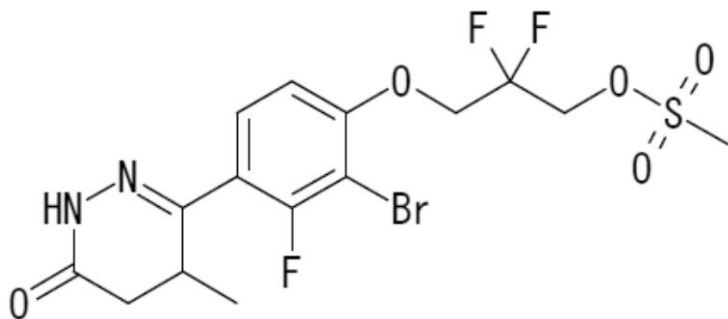
【0 2 5 0】

(参考例 1 4 0)

メタンスルホン酸 3-[2-ブロモ-3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピ
リダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 5 3】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 16.6, 3.8$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.6, 6.8$ Hz), 3.07-3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.55-4.81 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.06 (1H, s).

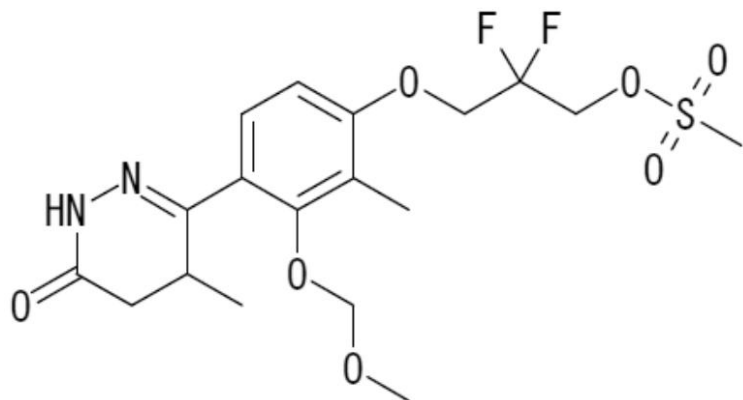
30

【0 2 5 1】

(参考例 1 4 1)

メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-(メトキシメチルオキシ)-2-メチル-4-(4-メチル
-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル

【化 1 5 4】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 17.1, 4.9$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 17.1, 7.0$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.25-3.37 (1H, m), 3.

50

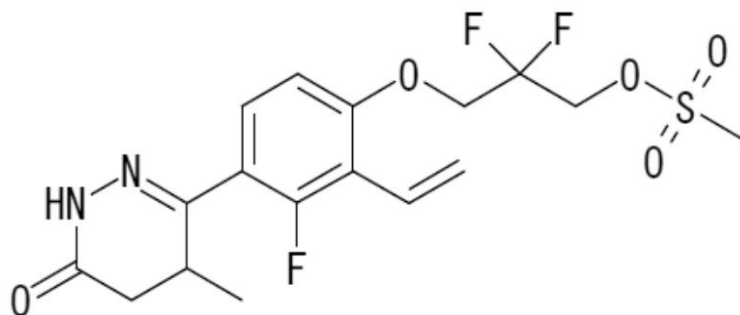
51 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 11.4 Hz), 4.61 (2H, t, J = 11.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.00 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, brs).

【0252】

(参考例142)

メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)-2-ビニルフェノキシ]プロピル

【化155】



10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 17.1, 3.7 Hz), 2.70-2.80 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.21-3.32 (1H, m), 4.34 (2H, t, J = 11.2 Hz), 4.58 (2H, t, J = 11.7 Hz), 5.59-5.65 (1H, m), 5.95-6.03 (1H, m), 6.69-6.80 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.47 (1H, brs).

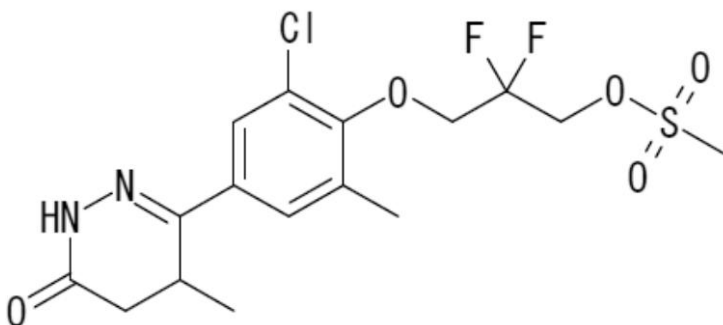
20

【0253】

(参考例143)

メタンスルホン酸 3-[2-クロロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化156】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.34 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 3.31 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 13.2 Hz), 4.75 (2H, t, J = 13.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.01 (1H, s).

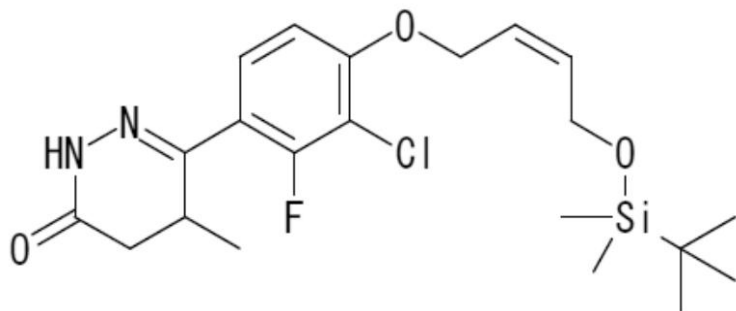
【0254】

(参考例144)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

40

【化 1 5 7】



10

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 8 9、250 mg)、(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテン-1-オール(217 mg)、アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(251 mg)、トリフェニルホスフィン(281 mg)の T H F (10 mL)溶液を室温にて終夜攪拌した。アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(251 mg)とトリフェニルホスフィン(281 mg)を追加して室温にて4時間攪拌した。溶媒留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=65：35→45：55)にて精製して、白色固体の表題化合物(296 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 17.1, 3.2$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.1, 6.7$ Hz), 3.22-3.32 (1H, m), 4.33 (2H, dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz), 4.81 (2H, dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz), 5.65-5.86 (2H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, s).

20

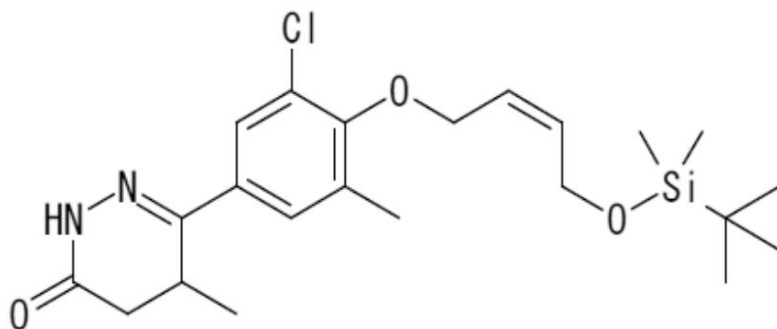
【0 2 5 5】

適当な出発原料を用い、参考例 1 4 4 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 4 5)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 5 8】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.24-3.33 (1H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.57-4.61 (2H, m), 5.74-5.87 (2H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.60 (1H, brs).

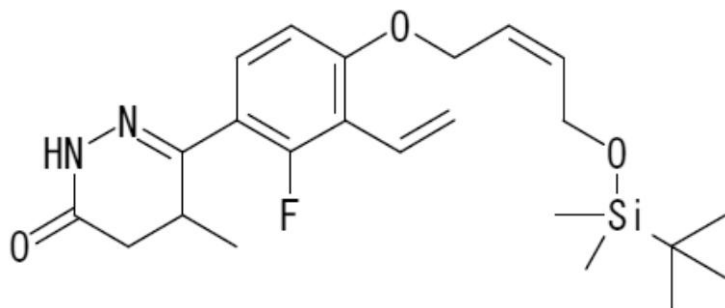
40

【0 2 5 6】

(参考例 1 4 6)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-2-フルオロ-3-ビニルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 5 9】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.32 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 4.71-4.77 (2H, m), 5.50-5.58 (1H, m), 5.68-5.83 (2H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 18.1, 12.2$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.52 (1H, brs).

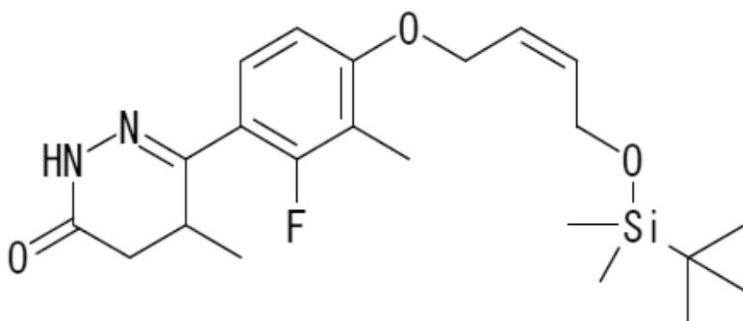
【 0 2 5 7】

(参考例 1 4 7)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-2-フルオロ-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 6 0】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.15 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 3.5$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.20-3.33 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 4.67-4.75 (2H, m), 5.66-5.83 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.43 (1H, s).

30

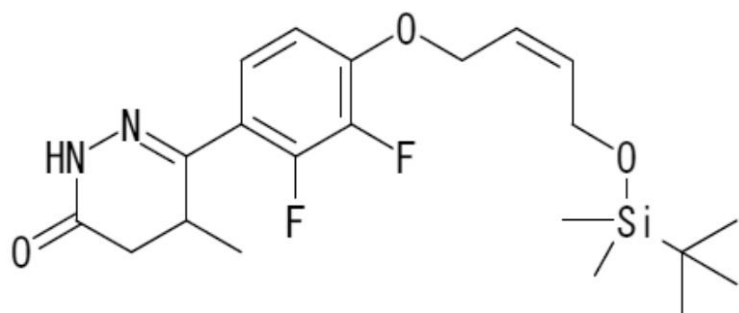
【 0 2 5 8】

(参考例 1 4 8)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-2,3-ジフルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 6 1】

40



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.22 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 17.0, 3.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 4.32 (2H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 4.80 (2H, dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz), 5.66-5.75 (1H, m),

50

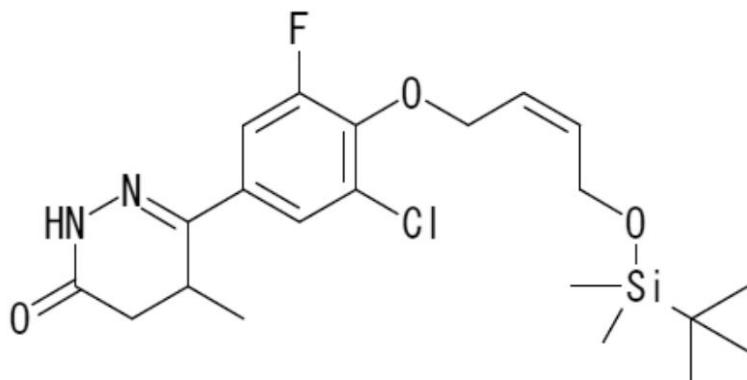
5.75-5.84 (1H, m), 6.75-6.84 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 8.51 (1H, brs).

【0259】

(参考例149)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-5-フル
オロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化162】



10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (3H, d, J = 7.6 Hz), 2.49 (1
H, dd, J = 17.0, 0.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.18-3.31 (1H, m), 4.
26 (2H, d, J = 3.9 Hz), 4.78 (2H, d, J = 4.2 Hz), 5.73-5.83 (2H, m), 7.44 (1H, d
d, J = 12.0, 2.2 Hz), 7.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, s).

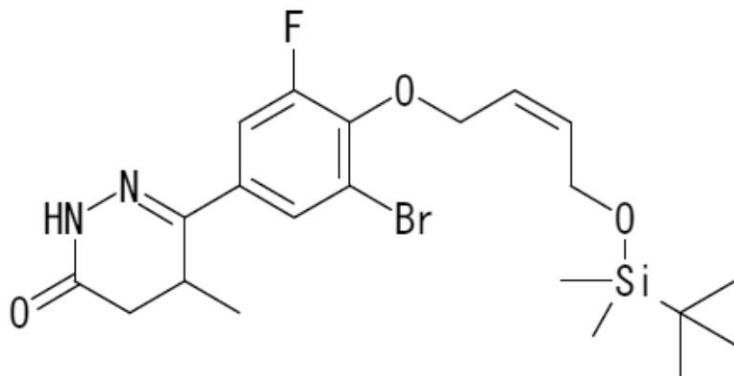
20

【0260】

(参考例150)

6-{3-ブロモ-4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-5-フル
オロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化163】



30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.48 (1
H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.18-3.31 (1H, m), 4.
27 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.73-5.83 (2H, m), 7.48 (1H, d
d, J = 12.1, 2.1 Hz), 7.70 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.61 (1H, brs).

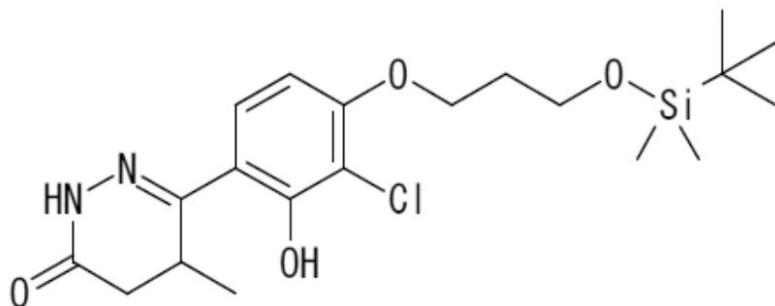
40

【0261】

(参考例151)

6-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニ
ル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 6 4】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.30 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.04 (2H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 2.52 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.1, 6.6$ Hz), 3.38-3.50 (1H, m), 3.85 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, brs), 12.38 (1H, s).

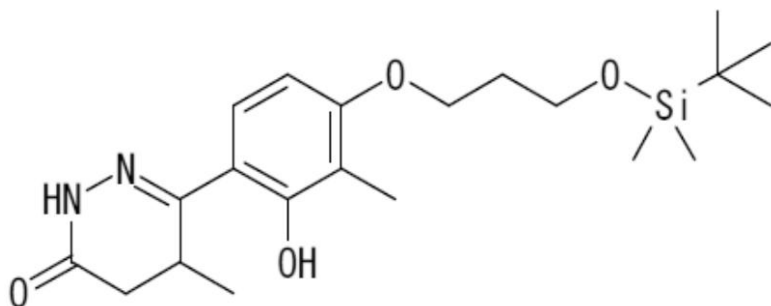
【 0 2 6 2】

(参考例 1 5 2)

6-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 6 5】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.29 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.01 (2H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.46-2.54 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 16.8, 6.6$ Hz), 3.40-3.52 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 8.37 (1H, brs), 11.89 (1H, s).

30

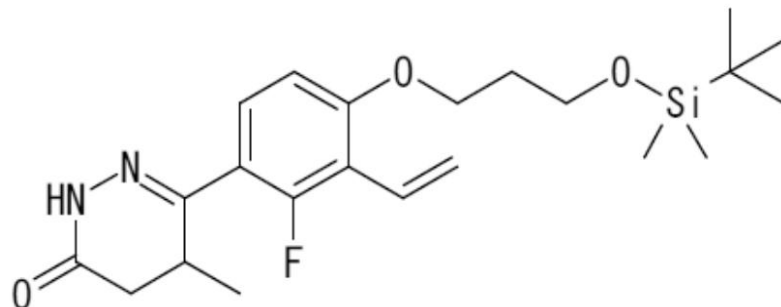
【 0 2 6 3】

(参考例 1 5 3)

6-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-2-フルオロ-3-ビニルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 6 6】

40



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.03 (2H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.82 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 5.49-5.57 (1H, m), 5.99-6.08 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (1H, dd,

50

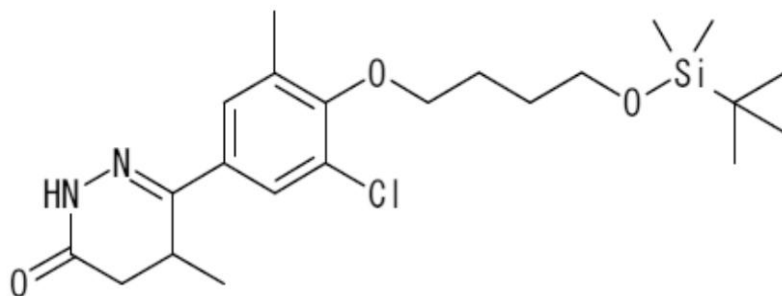
$J = 18.1, 12.2 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.53 (1H, brs).

【0264】

(参考例154)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-3-クロロ-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化167】



10

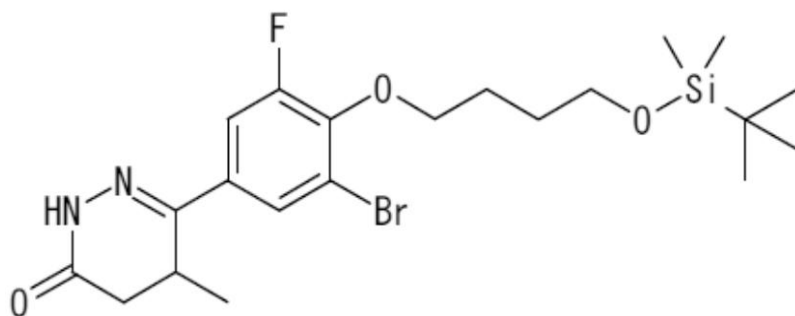
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.43-2.51 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8 \text{ Hz}$), 3.23-3.34 (1H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7 \text{ Hz}$), 7.57-7.61 (1H, m), 8.54 (1H, s).

【0265】

(参考例155)

6-{3-ブromo-4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-5-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化168】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.69-1.79 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 16.9, 1.0 \text{ Hz}$), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8 \text{ Hz}$), 3.18-3.32 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 4.19 (2H, td, $J = 6.5, 1.3 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2 \text{ Hz}$), 7.67-7.72 (1H, m), 8.55 (1H, brs).

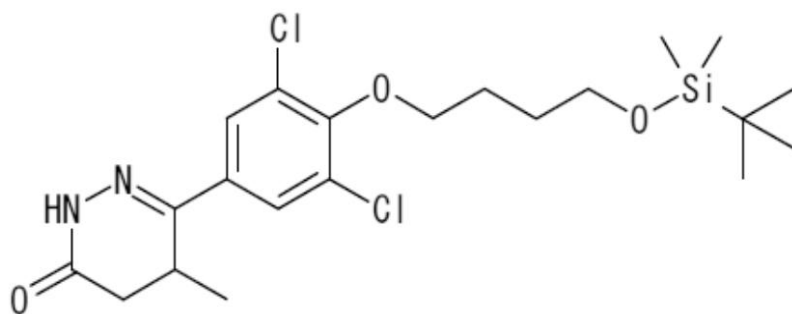
【0266】

(参考例156)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-3,5-ジクロロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 1 6 9】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.71-1.82 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.49 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9$, 6.8 Hz), 3.19-3.33 (1H, m), 3.71 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 7.68 (2H, s), 8.53 (1H, brs).

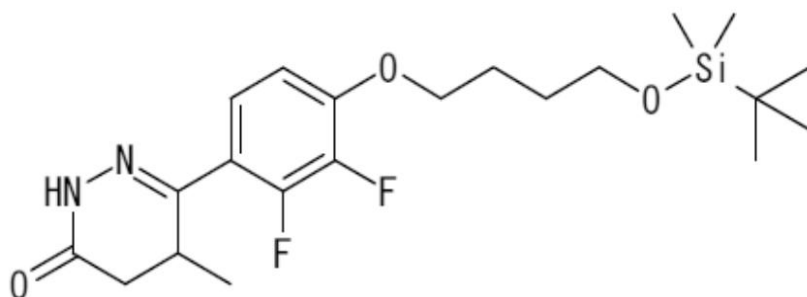
【 0 2 6 7】

(参考例 1 5 7)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-2,3-ジフルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 0】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.64-1.76 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 17.0$, 2.9 Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0$, 6.7 Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.74-6.81 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 8.55 (1H, brs).

30

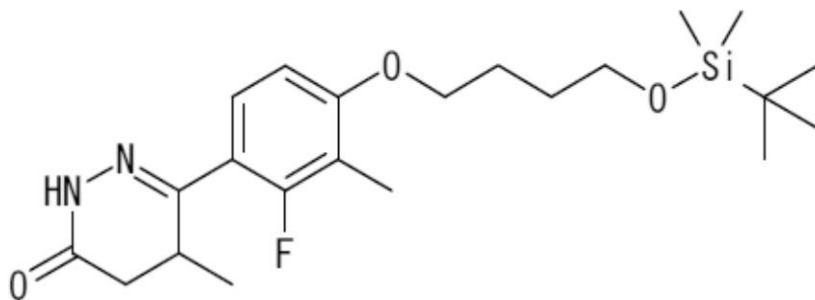
【 0 2 6 8】

(参考例 1 5 8)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-2-フルオロ-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 1】

40



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.15 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9$, 3.5 Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9$, 6.8 Hz), 3.22-3.33 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.8$

50

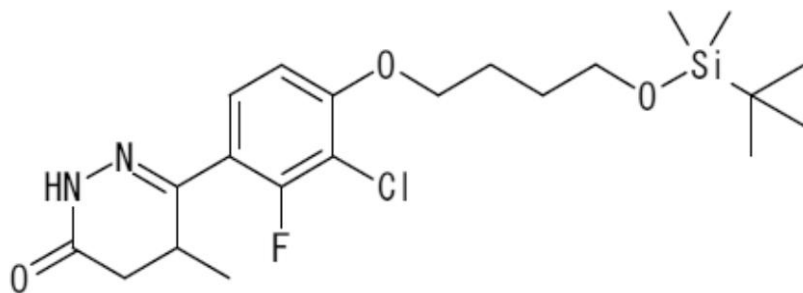
Hz), 8.48 (1H, s).

【0269】

(参考例159)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-3-クロロ-2-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化172】



10

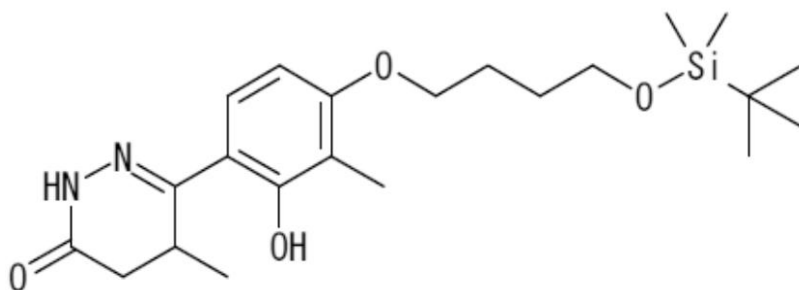
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 17.0, 3.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, s).

【0270】

(参考例160)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化173】



30

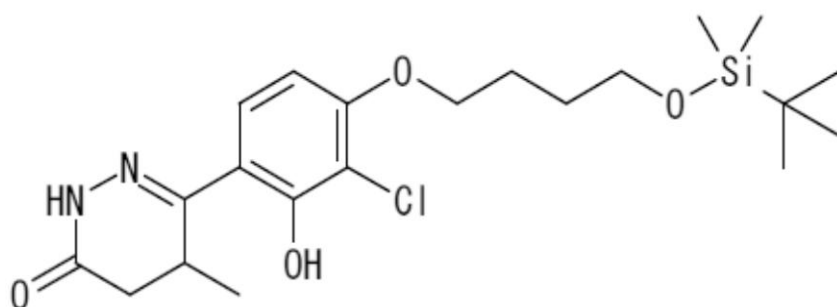
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.28 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.67-1.77 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.49 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 17.1, 6.6$ Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.48 (1H, br s), 11.90 (1H, s).

【0271】

(参考例161)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化174】



40

50

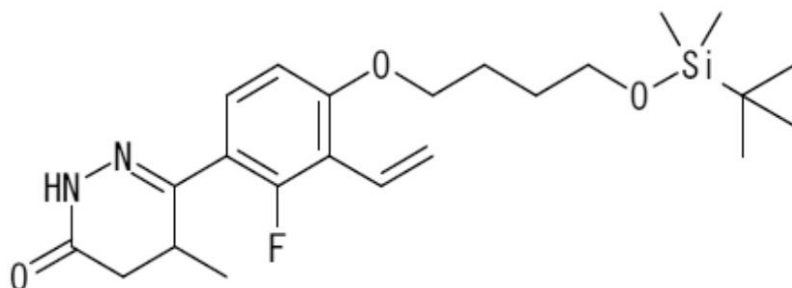
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.29 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 17.1, 6.6$ Hz), 3.38-3.48 (1H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, s).

【0 2 7 2】

(参考例 1 6 2)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-2-フルオロ-3-ビニルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 5】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.66-1.76 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.32 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.49-5.57 (1H, m), 6.01-6.09 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 8.51 (1H, brs).

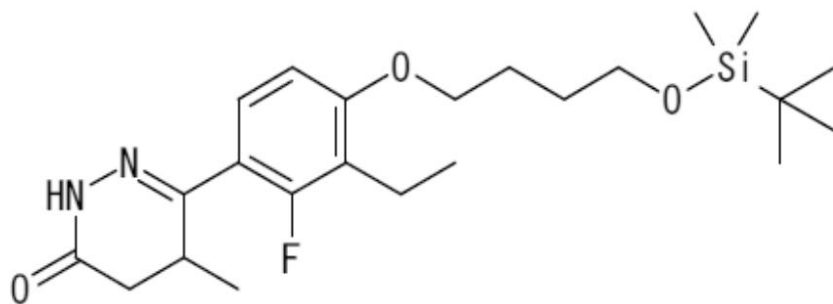
20

【0 2 7 3】

(参考例 1 6 3)

6-{4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]-3-エチル-2-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 6】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.66-1.76 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 17.1, 3.4$ Hz), 2.64-2.78 (3H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.48 (1H, brs).

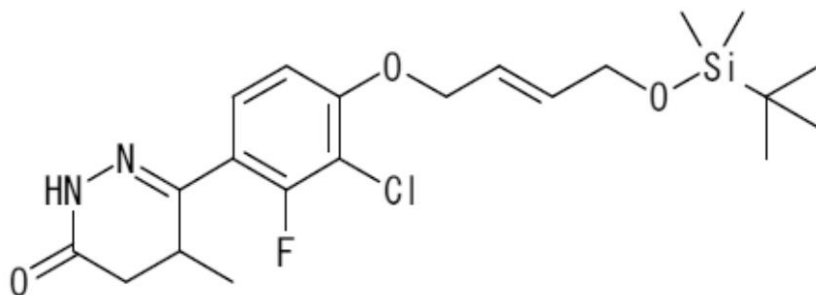
40

【0 2 7 4】

(参考例 1 6 4)

6-{4-[(E)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 7】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.08 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 17.0, 3.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.23-3.32 (1H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 4.66-4.69 (2H, m), 5.90-6.03 (2H, m), 6.77 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, brs).

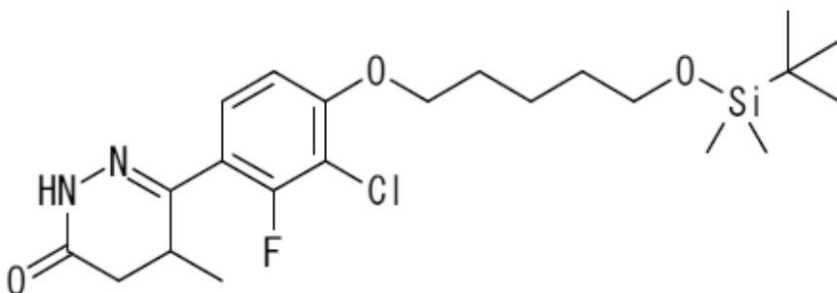
【0 2 7 5】

(参考例 1 6 5)

6-{4-[5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ペントキシ]-3-クロロ-2-フルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 1 7 8】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.20 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.65 (4H, m), 1.88 (2H, quintet, $J = 6.6$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 17.1, 3.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.22-3.33 (1H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 8.49 (1H, brs).

30

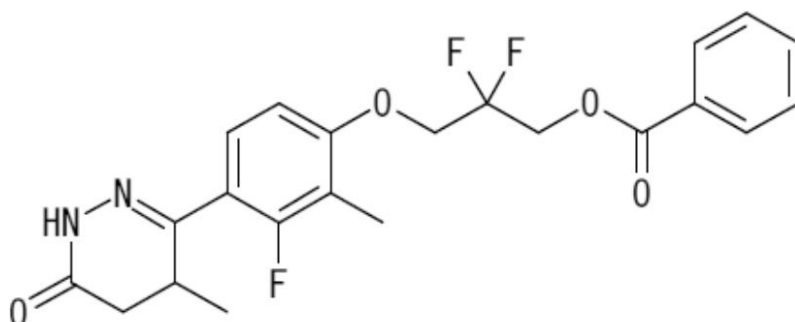
【0 2 7 6】

(参考例 1 6 6)

安息香酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピルの製造

【化 1 7 9】

40



メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル(参考例 1 3 5、324 mg)、安息香酸ナトリウム(229 mg)の DMF (4 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄

50

、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=70：30→50：50)で精製して、白色固体の表題化合物(253 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.12 (3H, d, J = 2.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.7, 3.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 6.8 Hz), 3.03-3.19 (1H, m), 4.63 (2H, t, J = 12.7 Hz), 4.84 (2H, t, J = 13.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.67-7.75 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 10.96 (1H, s).

【0277】

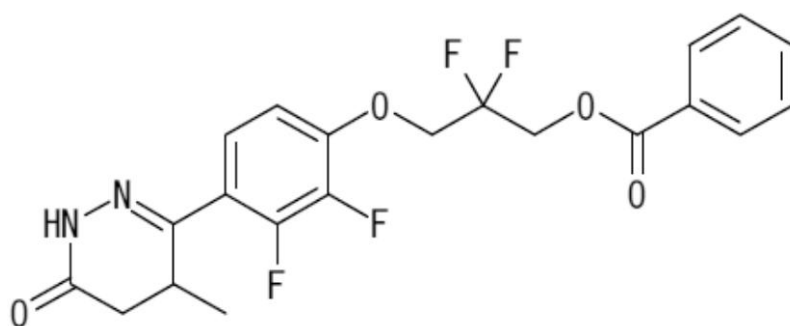
適当な出発原料を用い、参考例166と同様にして以下の化合物を製造した。

10

(参考例167)

安息香酸 3-[2,3-ジフルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化180】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.08-3.22 (1H, m), 4.67-4.87 (4H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 11.06 (1H, s).

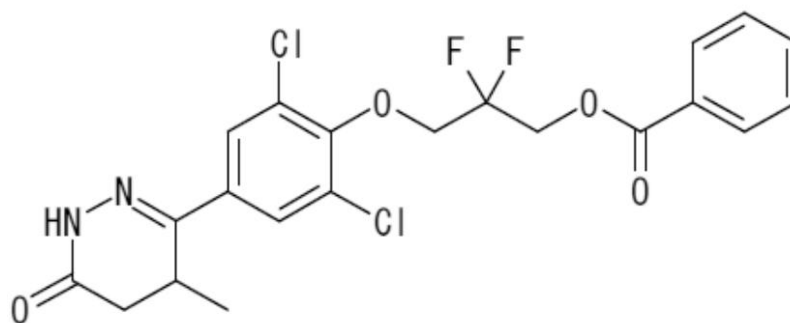
【0278】

(参考例168)

安息香酸 3-[2,6-ジクロロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

30

【化181】



40

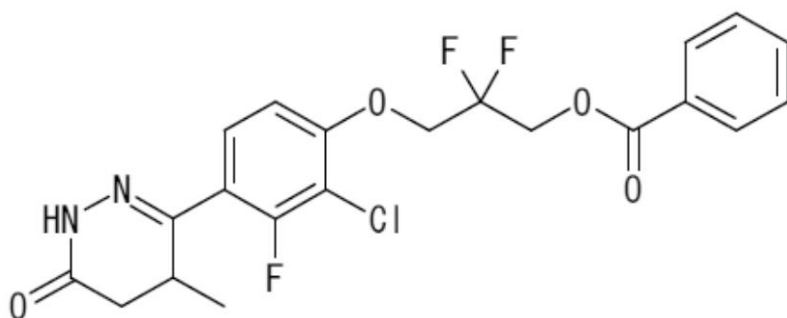
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.39-3.49 (1H, m), 4.56 (2H, t, J = 12.8 Hz), 4.86 (2H, t, J = 13.6 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 11.12 (1H, s).

【0279】

(参考例169)

安息香酸 3-[2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 8 2】



10

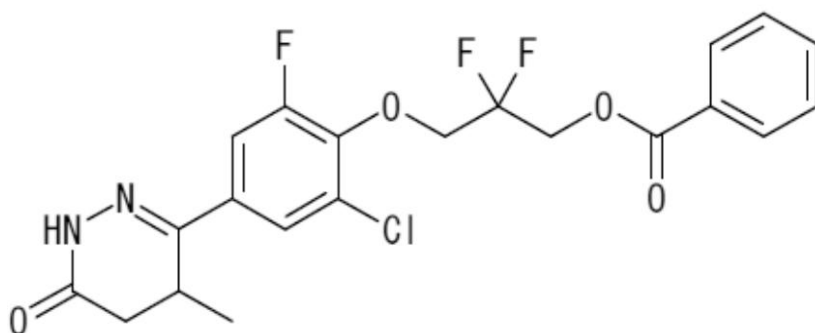
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.06-3.21 (1H, m), 4.67-4.91 (4H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 11.05 (1H, s).

【0 2 8 0】

(参考例 1 7 0)

安息香酸 3-[2-クロロ-6-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 8 3】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.34-3.45 (1H, m), 4.67 (2H, t, $J = 12.9$ Hz), 4.83 (2H, t, $J = 13.7$ Hz), 7.52-7.61 (2H, m), 7.64-7.75 (3H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 11.09 (1H, s).

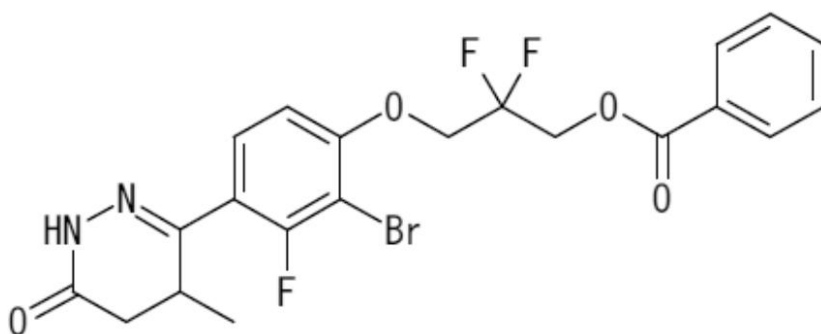
30

【0 2 8 1】

(参考例 1 7 1)

安息香酸 3-[2-ブロモ-3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 1 8 4】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.07-3.19 (1H, m), 4.75 (2H, t, $J = 12.6$ Hz), 4.84 (2H, t, $J = 13.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.53-7.64 (3H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 11.05 (1H, s).

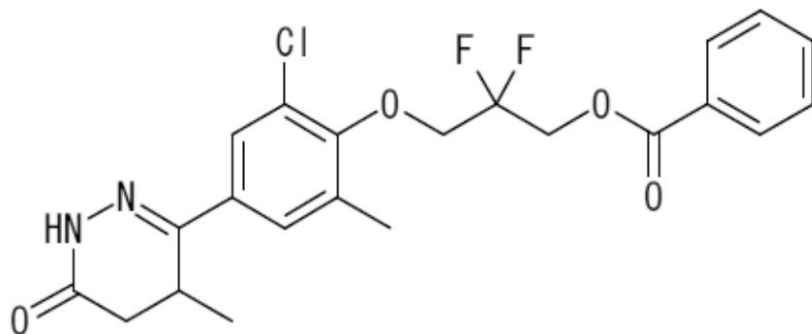
【0 2 8 2】

50

(参考例 172)

安息香酸 3-[2-クロロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 185】



10

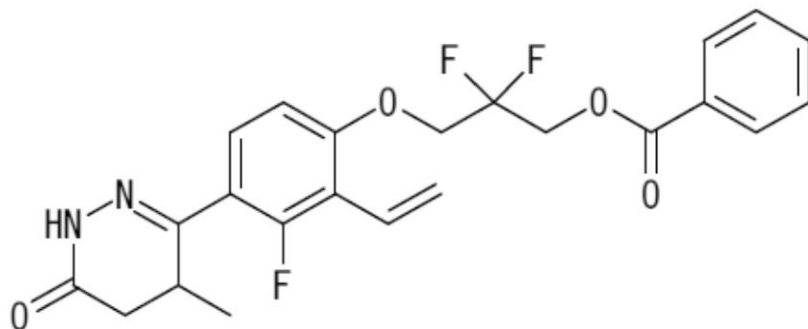
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.27-3.43 (1H, m), 4.45 (2H, t, $J = 12.9$ Hz), 4.85 (2H, t, $J = 13.6$ Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.00-8.07 (2H, m), 11.01 (1H, s).

【0283】

(参考例 173)

安息香酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)-2-ビニルフェノキシ]プロピル

【化 186】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.70-2.80 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 4.39 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 4.75 (2H, t, $J = 12.5$ Hz), 5.55-5.62 (1H, m), 5.97-6.05 (1H, m), 6.70-6.81 (2H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 8.00-8.06 (2H, m), 8.51 (1H, brs).

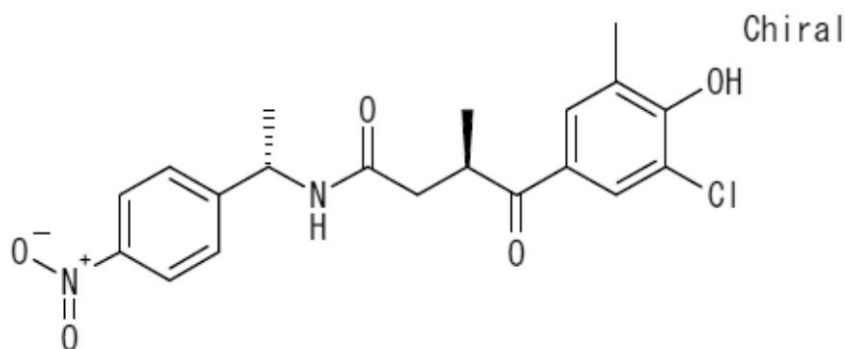
【0284】

(参考例 174)

(3R)-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-メチル-N-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-オキソブタンアミドの製造

40

【化 1 8 7】



10

4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸(参考例 7 1、317 mg)のDMF(10 mL)溶液に、(S)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミン塩酸塩(275 mg)、トリエチルアミン(0.189 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(208 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(260 mg)を加えた。室温で3日間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=67：33→25：75)にて精製して、淡黄色非晶質の表題化合物(206 mg)を得た。

20

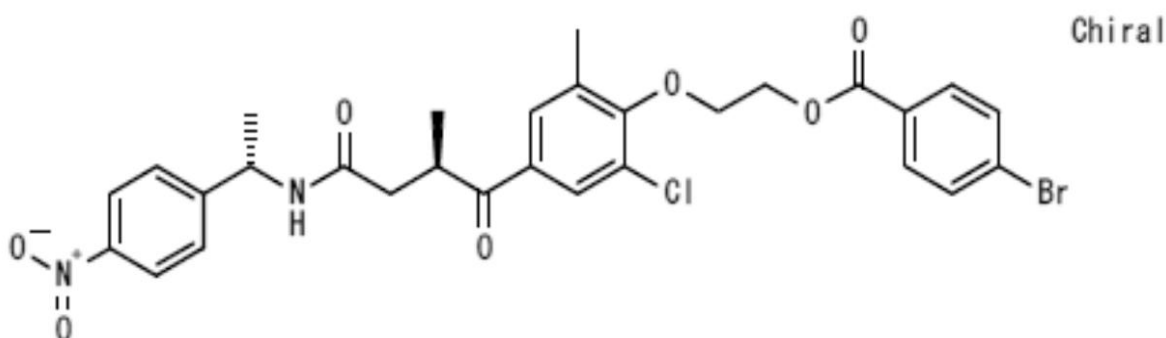
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.30-2.38 (4H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 14.9, 9.0$ Hz), 3.85-3.97 (1H, m), 5.07 (1H, quintet, $J = 7.1$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.08 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.15-8.22 (2H, m).

【0 2 8 5】

(参考例 1 7 5)

4-ブromo安息香酸 2-{2-クロロ-6-メチル-4-[(2R)-2-メチル-3-{[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバモイル}プロパノイル]フェノキシ}エチルの製造

【化 1 8 8】



30

(3R)-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-メチル-N-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-オキソブタンアミド(参考例 1 7 4、206 mg)のTHF(5.0 mL)溶液に、4-ブromo安息香酸 2-ヒドロキシエチル(162 mg)、トリフェニルホスフィン(174 mg)を加えて氷冷した。アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(155 mg)をゆっくり加えた後、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=67：33→33：67)で精製して、無色固体の表題化合物(205 mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.45 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.31-2.39 (4H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 14.9, 9.3$ Hz), 3.85-3.96 (1H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.64-4.70 (2H, m), 5.08 (1H, quintet, $J = 7.1$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2$

50

.2 Hz), 7.87-7.93 (2H, m), 8.15-8.21 (2H, m).

【0286】

これを酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して単結晶を作成し、X線結晶構造解析によりブタンアミド3位の立体化学をRと決定した。

<結晶学的データ>

組成式: $C_{29}H_{28}BrClN_2O_7$ 、分子量: 631.90、モノクリニック(monoclinic)

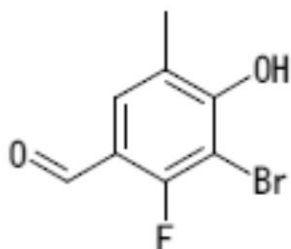
スペースグループ $P2_1$ (#4)、 $a=4.7154(5)$ Å, $b=20.026(2)$ Å, $c=15.3231(18)$ Å、 $V=1433.7(3)$ Å³、 $Z=2$ 、 $D_c=1.464$ g/cm³、 R -ファクター=0.1308

【0287】

(参考例176)

3-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドの製造

【化189】



2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド(3.39 g)の酢酸(20 mL)溶液にピリジニウムブロミドペルブロミド(8.44 g)を加えた。75℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加えた後、沈殿物をろ取し、水洗浄、乾燥して、薄茶色固体の表題化合物(4.77 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 10.02 (1H, s), 10.82 (1H, brs).

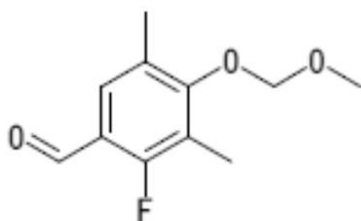
【0288】

適当な出発原料を用い、参考例28と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例177)

2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルベンズアルデヒド

【化190】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.03 (2H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.27 (1H, s).

【0289】

適当な出発原料を用い、参考例30と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例178)

3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

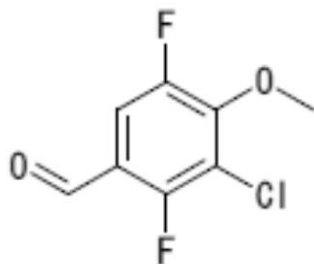
10

20

30

40

【化 1 9 1】



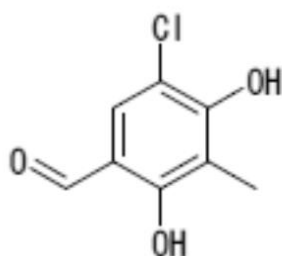
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.16 (3H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz), 10.23 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

【0 2 9 0】

(参考例 1 7 9)

5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドの製造

【化 1 9 2】



2,4-ジヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド(6.09 g)のジクロロエタン(80 mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(6.41 g)を加えた。60℃にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。これを水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=95：5→74：26)にて精製して、白色固体の表題化合物(6.76 g)を得た。

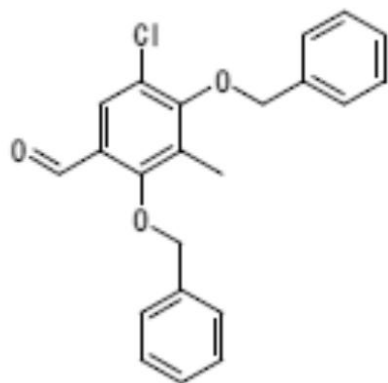
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.07 (3H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 9.77 (1H, s), 10.52 (1H, brs), 11.36 (1H, s).

【0 2 9 1】

(参考例 1 8 0)

2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロ-3-メチルベンズアルデヒドの製造

【化 1 9 3】



5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド(参考例 1 7 9、6.76 g)のDMF(75 mL)溶液に炭酸カリウム(15.0 g)および臭化ベンジル(10.8 mL)を加えた。室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮後、得られた固体をジイソブ

ロピルエーテルにて分散洗浄することで薄茶色固体の表題化合物(11.3 g)を得た。
 1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20 (3H, d, J = 0.5 Hz), 5.03 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.35-7.55 (10H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 9.99 (1H, s).

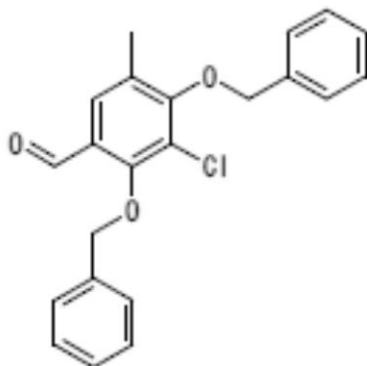
【0292】

適当な出発原料を用い、参考例180と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例181)

2,4-ビス(ベンジルオキシ)-3-クロロ-5-メチルベンズアルデヒド

【化194】



10

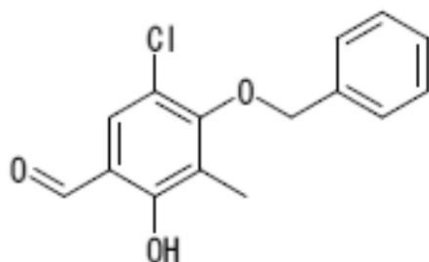
1H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (3H, d, J = 0.7 Hz), 5.06 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.35-7.53 (10H, m), 7.58 (1H, d, J = 0.7 Hz), 10.05 (1H, s).

【0293】

(参考例182)

4-ベンジルオキシ-5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドの製造

【化195】



30

2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロ-3-メチルベンズアルデヒド(参考例180、11.33 g)のトルエン(140 mL)/ジエチルエーテル(20 mL)混合溶液に臭化マグネシウム(8.53 g)を加えた。アルゴン雰囲気下、100℃にて1時間撹拌した。放冷後、1M塩酸を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=95：5→90：10→75：25)にて精製して、白色固体の表題化合物(4.26 g)を得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (3H, d, J = 0.5 Hz), 5.02 (2H, s), 7.34-7.53 (6H, m), 9.77 (1H, s), 11.37 (1H, s).

【0294】

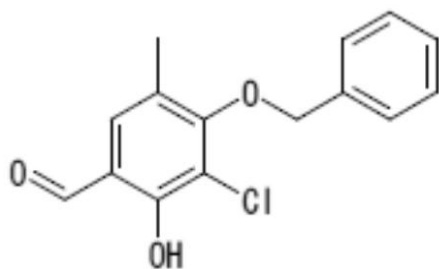
適当な出発原料を用い、参考例182と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例183)

4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド

40

【化 1 9 6】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 5.08 (2H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.36-7.53 (5H, m), 9.79 (1H, s), 11.57 (1H, s).

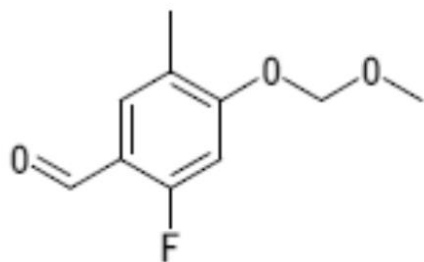
【0 2 9 5】

適当な出発原料を用い、参考例 3 2 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 8 4)

2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルベンズアルデヒド

【化 1 9 7】



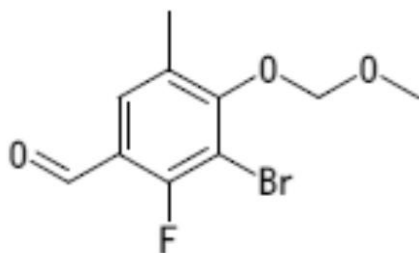
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 3.49 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 10.21 (1H, s).

【0 2 9 6】

(参考例 1 8 5)

3-ブromo-2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルベンズアルデヒド

【化 1 9 8】



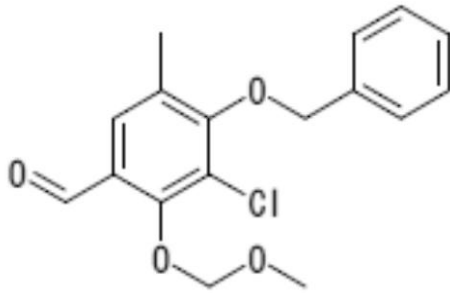
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36-2.39 (3H, m), 3.66 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz), 10.26 (1H, s).

【0 2 9 7】

(参考例 1 8 6)

4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルベンズアルデヒド

【化 1 9 9】



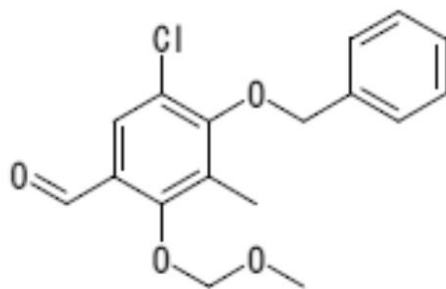
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.26 (3H, d, J = 0.7 Hz), 3.63 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.34-7.51 (5H, m), 7.62-7.63 (1H, m), 10.27 (1H, s).

【 0 2 9 8】

(参考例 1 8 7)

4-ベンジルオキシ-5-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルベンズアルデヒド

【化 2 0 0】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, d, J = 0.5 Hz), 3.58 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.34-7.50 (5H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 10.20 (1H, s).

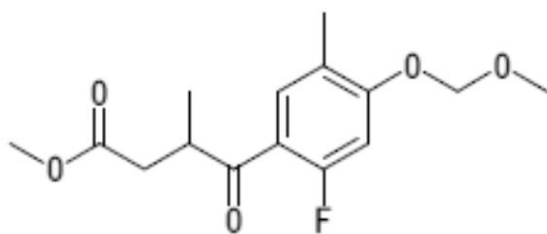
【 0 2 9 9】

適当な出発原料を用い、参考例 4 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 8 8)

4-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 2 0 1】



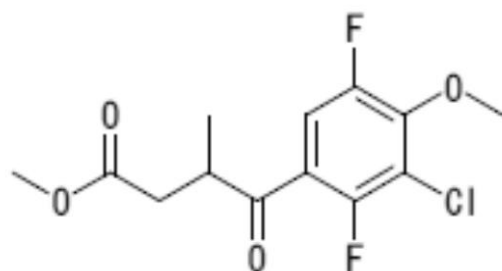
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.20 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 16.7, 5.9 Hz), 2.94 (1H, ddd, J = 16.7, 8.4, 1.8 Hz), 3.49 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.73-3.84 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz).

【 0 3 0 0】

(参考例 1 8 9)

4-(3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 2 0 2】



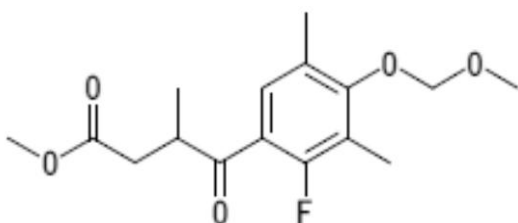
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, dd, J = 7.2, 1.0 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 17.0, 5.1 Hz), 2.97 (1H, ddd, J = 17.0, 9.1, 1.9 Hz), 3.65 (3H, s), 3.69-3.80 (1H, m), 4.12 (3H, d, J = 3.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 12.1, 6.5 Hz).

【 0 3 0 1】

(参考例 1 9 0)

4-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 2 0 3】



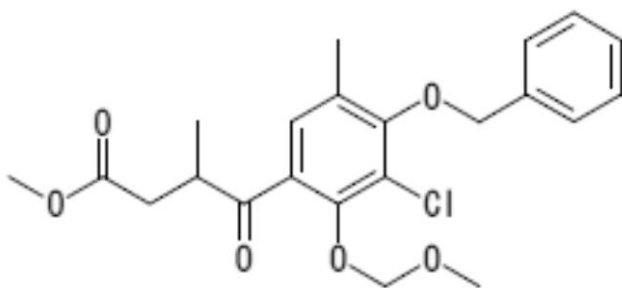
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.24 (3H, d, J = 2.7 Hz), 2.27 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J = 16.7, 5.7 Hz), 2.94 (1H, ddd, J = 16.7, 8.4, 1.6 Hz), 3.61 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.73-3.86 (1H, m), 5.00 (2H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz).

【 0 3 0 2】

(参考例 1 9 1)

4-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 2 0 4】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.25 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 16.6, 6.1 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 16.6, 7.8 Hz), 3.57 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.32-7.33 (1H, m), 7.35-7.53 (5H, m).

【 0 3 0 3】

(参考例 1 9 2)

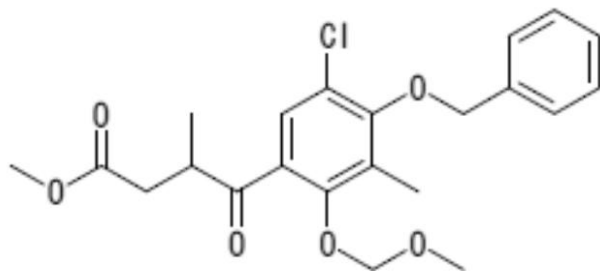
4-[4-ベンジルオキシ-5-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

20

30

40

【化 2 0 5】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.23 (3H, d, J = 0.5 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 16.7, 5.9 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 16.7, 8.1 Hz), 3.50 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.00 (2H, s), 7.34-7.52 (6H, m).

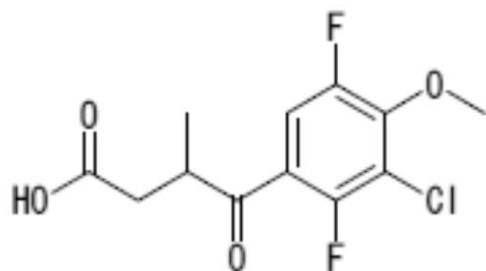
【 0 3 0 4】

適当な出発原料を用い、参考例 6 3 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 9 3)

4-(3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 2 0 6】



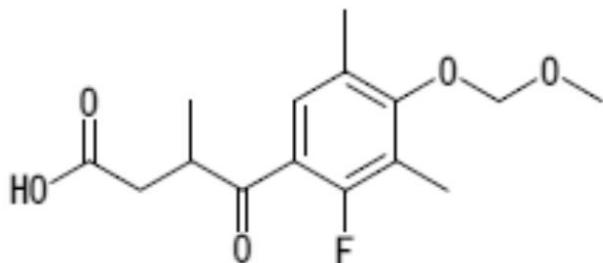
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 17.0, 5.1 Hz), 2.71 (1H, ddd, J = 17.0, 8.8, 1.2 Hz), 3.57-3.69 (1H, m), 4.08 (3H, d, J = 2.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 12.2, 6.7 Hz), 12.25 (1H, s).

【 0 3 0 5】

(参考例 1 9 4)

4-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 2 0 7】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.25 (3H, s), 2.37 (1H, dd, J = 16.9, 5.3 Hz), 2.69 (1H, ddd, J = 16.9, 8.9, 1.3 Hz), 3.52 (3H, s), 3.58-3.68 (1H, m), 5.04 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.16 (1H, brs).

【 0 3 0 6】

(参考例 1 9 5)

4-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

10

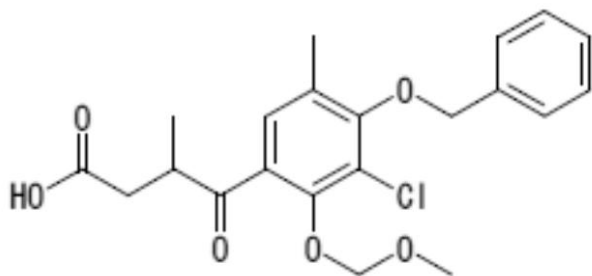
20

30

40

50

【化 2 0 8】



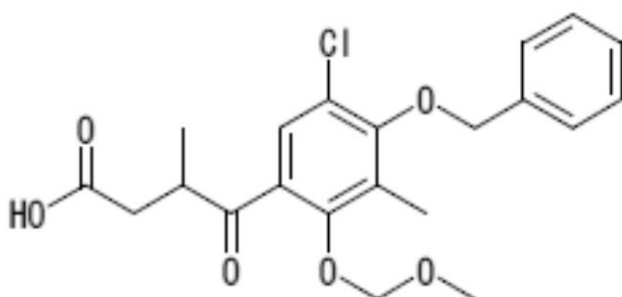
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.25 (3H, s), 2.34 (1H, dd, J = 16.7, 6.0 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 16.7, 7.7 Hz), 3.45 (3H, s), 3.67-3.77 (1H, m), 4.98-5.02 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.34-7.56 (6H, m), 12.16 (1H, brs).

【 0 3 0 7】

(参考例 1 9 6)

4-[4-ベンジルオキシ-5-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 2 0 9】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.20 (3H, d, J = 0.5 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 16.8, 5.9 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 16.8, 7.8 Hz), 3.40 (3H, s), 3.64-3.74 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.95 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.99 (2H, s), 7.36-7.53 (5H, m), 7.55-7.56 (1H, m), 12.22 (1H, brs).

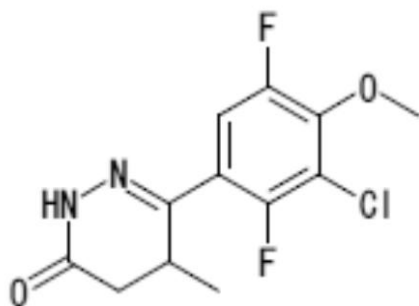
【 0 3 0 8】

適当な出発原料を用い、参考例 7 3 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 1 9 7)

6-(3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 1 0】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 4.00 (3H, d, J = 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 12.3, 7.1 Hz), 11.14 (1H, s).

【 0 3 0 9】

(参考例 1 9 8)

6-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒド

10

20

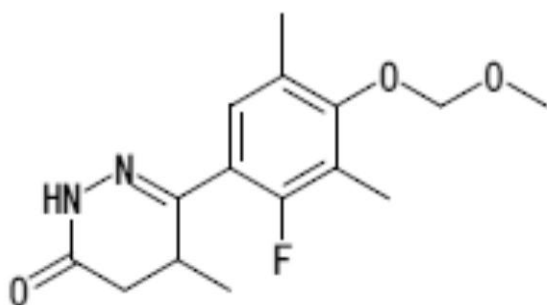
30

40

50

ロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 1 1】



10

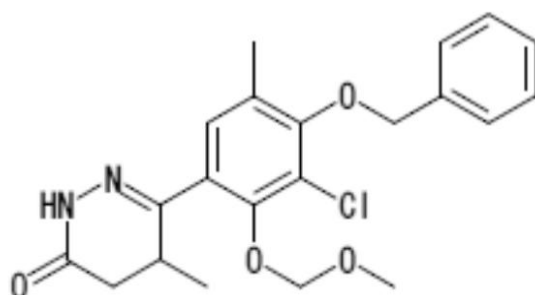
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.17 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.20-2.27 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 3.52 (3H, s), 5.00 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.98 (1H, s).

【 0 3 1 0】

(参考例 1 9 9)

6-[4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 1 2】



20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.94 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.24 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.7, 5.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.11-3.23 (1H, m), 3.46 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.01-5.06 (2H, m), 7.18-7.19 (1H, m), 7.34-7.55 (5H, m), 10.96 (1H, s).

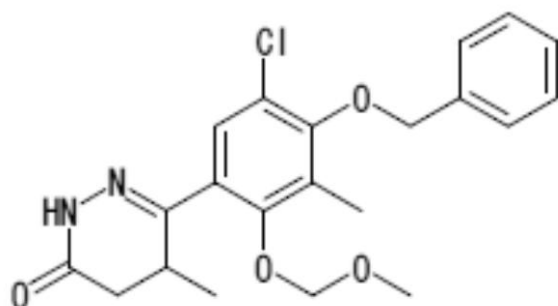
30

【 0 3 1 1】

(参考例 2 0 0)

6-[4-ベンジルオキシ-5-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 1 3】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.94 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21 (3H, s), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 5.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.42 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.96 (2H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.35-7.54 (5H, m), 10.95 (1H, s).

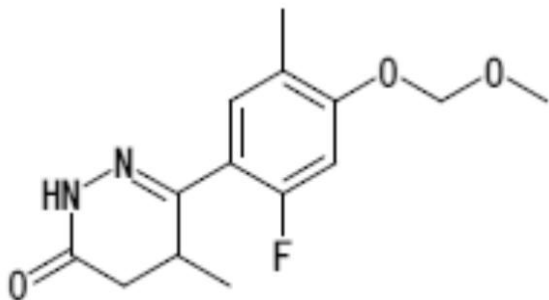
【 0 3 1 2】

50

(参考例 201)

6-[2-フルオロ-4-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 214】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.17 (3H, s), 2.22 (1H, dd, J = 16.7, 3.3 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.7, 6.8 Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.39 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9.0, 0.7 Hz), 10.95 (1H, s).

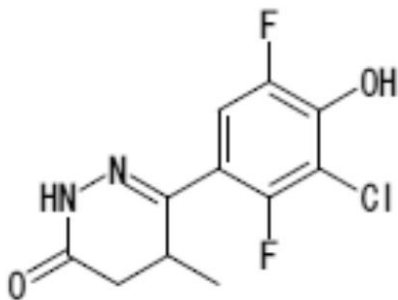
【0313】

適当な出発原料を用い、参考例 92 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 202)

6-(3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 215】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 16.8, 3.4 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.10-3.21 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 11.7, 7.2 Hz), 11.05 (1H, s), 11.37 (1H, brs).

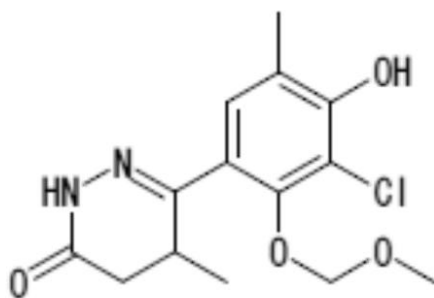
【0314】

適当な出発原料を用い、参考例 98 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 203)

6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 216】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.18 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.23 (1

50

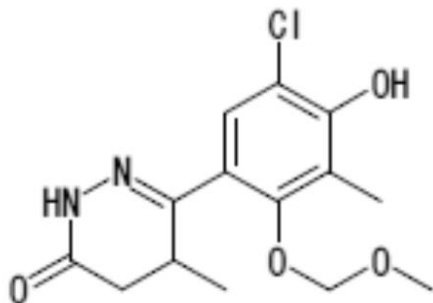
H, dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.96 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 9.50 (1H, brs), 10.86 (1H, s).

【0315】

(参考例204)

6-[5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化217】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.23 (1H, dd, $J = 16.8, 5.4$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.89 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 9.54 (1H, s), 10.85 (1H, s).

20

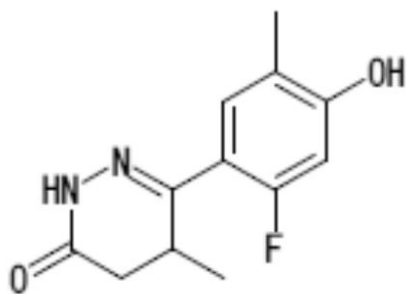
【0316】

適当な出発原料を用い、参考例103と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例205)

6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化218】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.20 (1H, dd, $J = 16.7, 3.1$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 9.3, 0.7$ Hz), 10.19 (1H, brs), 10.87 (1H, s).

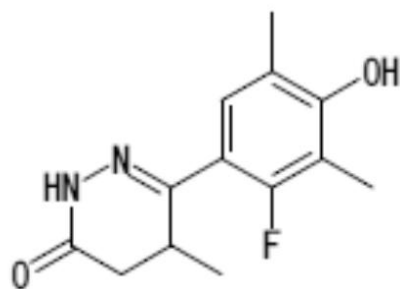
【0317】

(参考例206)

6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 2 1 9】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.10 (3H, d, J = 2.2 Hz), 2.15 (3H, s), 2.20 (1H, dd, J = 16.7, 3.4 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.05-3.16 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.03 (1H, s), 10.87 (1H, s).

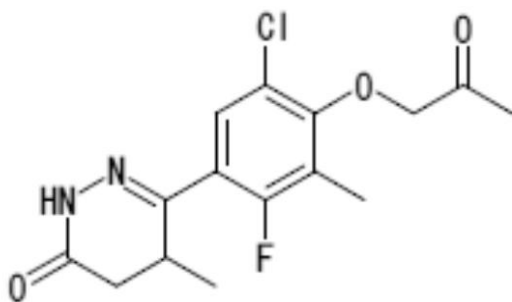
【 0 3 1 8】

適当な出発原料を用い、参考例 1 0 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 0 7)

6-[5-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 0】



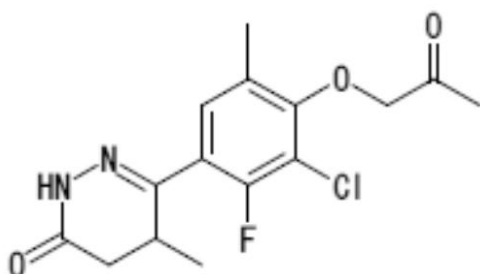
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.18 (3H, s), 2.21-2.29 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.07 (1H, s).

【 0 3 1 9】

(参考例 2 0 8)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 1】



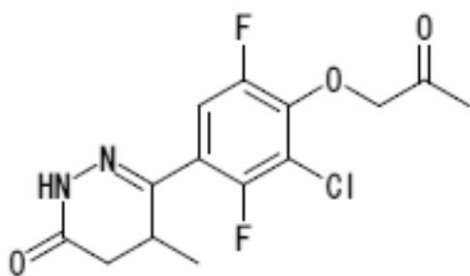
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.19 (3H, s), 2.22-2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 4.73 (2H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.08 (1H, s).

【 0 3 2 0】

(参考例 2 0 9)

6-[3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 2】



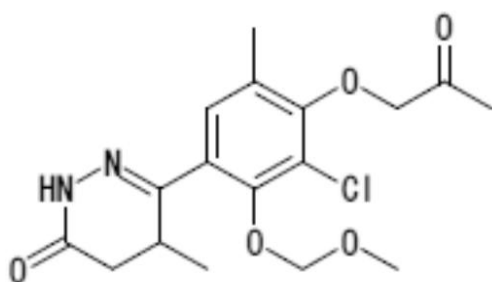
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.5 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 5.02-5.07 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 13.0, 7.1 Hz), 11.13 (1H, s).

【0 3 2 1】

(参考例 2 1 0)

6-[3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 3】



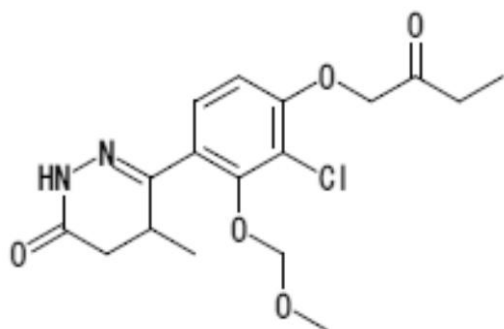
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (1H, dd, J = 16.8, 5.6 Hz), 2.26 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.01 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.02 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.17-7.18 (1H, m), 10.95 (1H, s).

【0 3 2 2】

(参考例 2 1 1)

6-[3-クロロ-2-(メトキシメチルオキシ)-4-(2-オキソプロキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 4】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 16.9, 4.6 Hz), 2.69-2.85 (3H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.54 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.04 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.18 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.52 (1H, brs).

【0 3 2 3】

(参考例 2 1 2)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

10

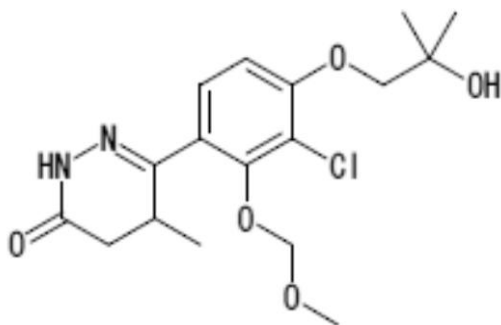
20

30

40

50

] -5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造
【化 2 2 5】



10

6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 9 9、130 mg)、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール(0.268 mL)、炭酸カリウム(241 mg)のエタノール(2.0 mL)/水(0.2 mL)溶液を80℃にて7時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を留去し無色油状の表題化合物(130 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.39 (6H, s), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.30-3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.01-5.06 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.44 (1H, brs).

20

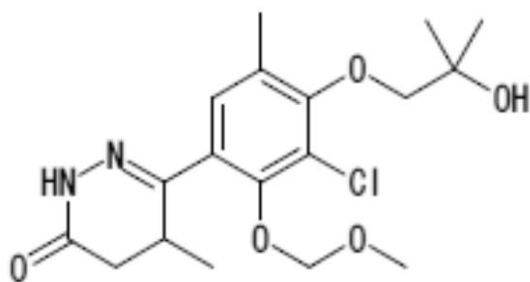
【 0 3 2 4 】

適当な出発原料を用い、参考例 2 1 2 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 1 3)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 6】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 2.21-2.29 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.64 (1H, s), 5.00 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.02 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.16 (1H, m), 10.94 (1H, s).

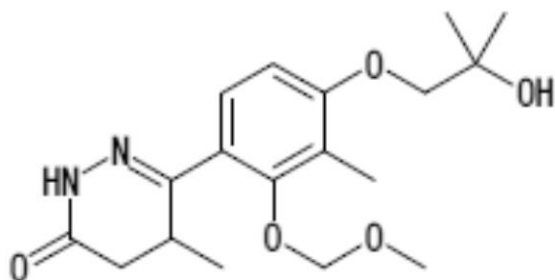
【 0 3 2 5 】

40

(参考例 2 1 4)

6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 7】



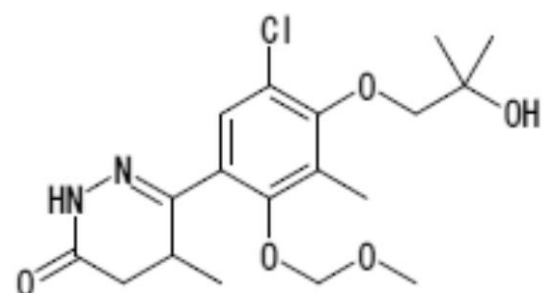
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.38 (6H, s), 2.16 (1H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 17.1, 4.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.00 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, brs).

【0 3 2 6】

(参考例 2 1 5)

6-[5-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 2 8】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 2.251 (1H, dd, J = 16.8, 5.8 Hz), 2.255 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.96 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.24-7.25 (1H, m), 10.94 (1H, s).

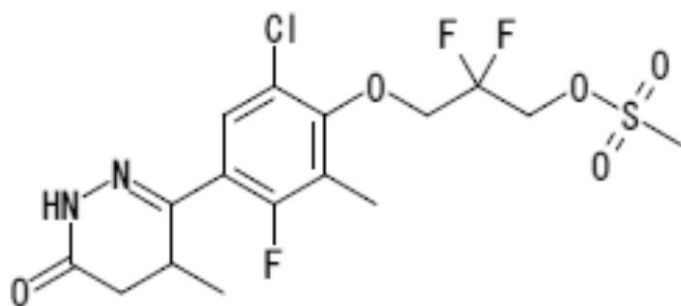
【0 3 2 7】

適当な出発原料を用い、参考例 1 3 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 1 6)

メタンスルホン酸3-[6-クロロ-3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 2 2 9】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.22-2.30 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.34 (3H, s), 4.43 (2H, t, J = 13.3 Hz), 4.75 (2H, t, J = 13.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.09 (1H, s).

【0 3 2 8】

(参考例 2 1 7)

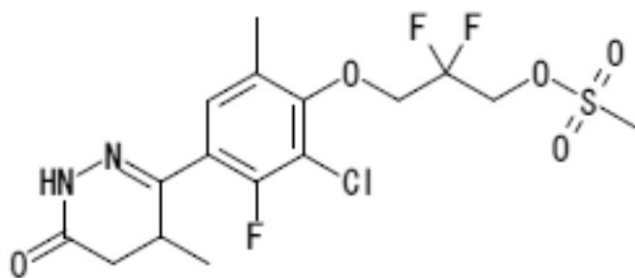
20

30

40

50

メタンスルホン酸3-[2-クロロ-3-フルオロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル
【化230】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.8 Hz), 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.34 (3H, s), 4.44 (2H, t, J = 13.2 Hz), 4.75 (2H, t, J = 13.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.10 (1H, s).

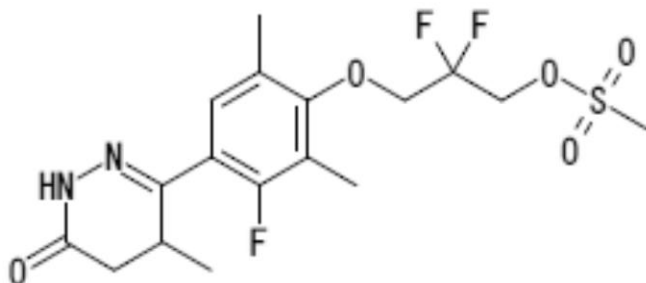
【0329】

(参考例218)

メタンスルホン酸2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2,6-ジメチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル

【化231】

20



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.19 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 16.8, 3.8 Hz), 2.25 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.31 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 13.2 Hz), 4.74 (2H, t, J = 13.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.00 (1H, s).

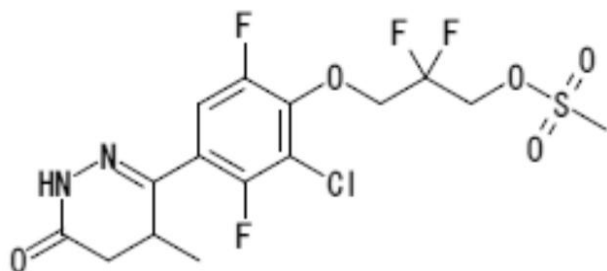
30

【0330】

(参考例219)

メタンスルホン酸3-[2-クロロ-3,6-ジフルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化232】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.27 (1H, dd, J = 16.9, 3.8 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.13-3.22 (1H, m), 3.31 (3H, s), 4.60-4.78 (4H, m), 7.63 (1H, dd, J = 12.0, 7.0 Hz), 11.17 (1H, s).

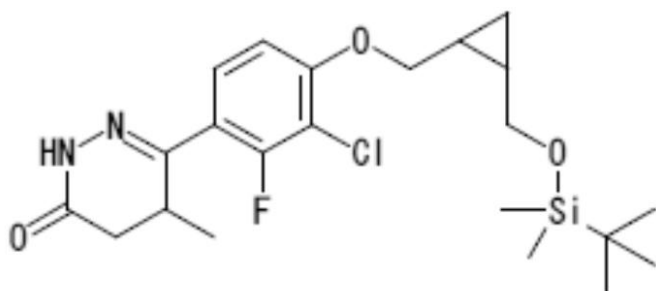
【0331】

適当な出発原料を用い、参考例144と同様にして以下の化合物を製造した。

50

(参考例 2 2 0)

6-(4-{[(1S*,2R*)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 2 3 3】



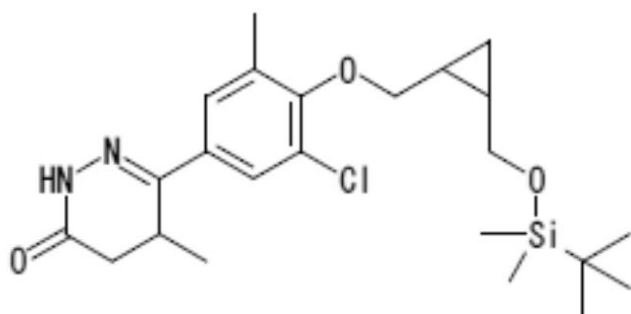
10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.49 (1H, d, J = 5.6 Hz), 0.85-0.95 (10H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.25-1.37 (1H, m), 1.38-1.49 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 17.1, 3.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 17.1, 6.7 Hz), 3.22-3.33 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 8.53 (1H, s).

【0 3 3 2】

(参考例 2 2 1)

6-(4-{[(1S*,2R*)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-3-クロロ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 2 3 4】



30

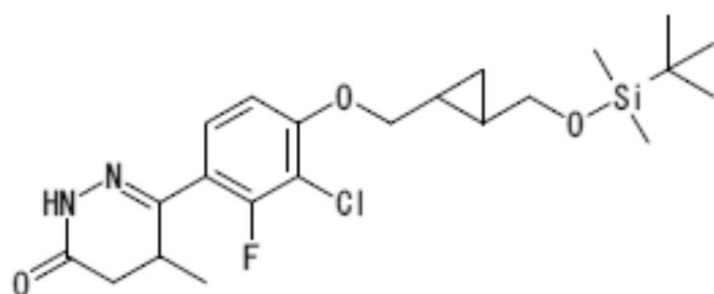
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.046 (3H, s), 0.054 (3H, s), 0.38-0.45 (1H, m), 0.87-0.94 (10H, m), 1.22-1.34 (4H, m), 1.39-1.51 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.43-2.51 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 10.4, 7.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, brs).

【0 3 3 3】

(参考例 2 2 2)

6-(4-{[(1S*,2S*)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 2 3 5】

40



50

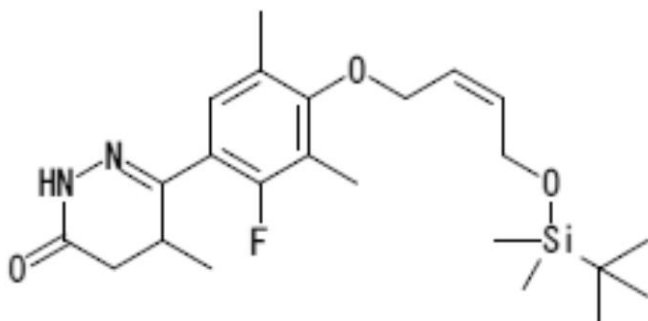
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (6H, s), 0.58-0.70 (2H, m), 0.89 (9H, s), 1.08-1.17 (1H, m), 1.18-1.29 (4H, m), 2.44 (1H, dd, J = 17.0, 3.3 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 17.0, 6.7 Hz), 3.22-3.33 (1H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 3.91-4.07 (2H, m), 6.71-6.79 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.51 (1H, brs).

【0334】

(参考例 223)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化236】



10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.20 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.26 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 17.0, 3.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 17.0, 6.7 Hz), 3.22-3.32 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.72-5.86 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, brs).

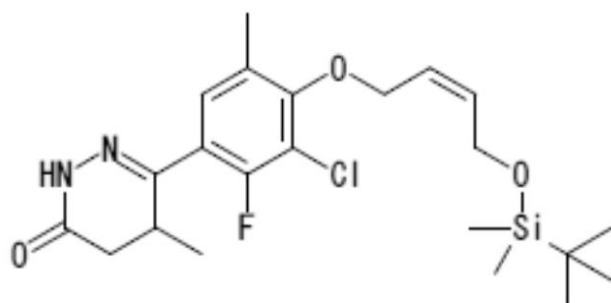
20

【0335】

(参考例 224)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化237】



30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.21 (3H, dd, J = 7.2, 0.6 Hz), 2.27-2.30 (3H, m), 2.45 (1H, dd, J = 17.0, 3.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 17.0, 6.7 Hz), 3.22-3.31 (1H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.59-4.63 (2H, m), 5.74-5.87 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 8.52 (1H, s).

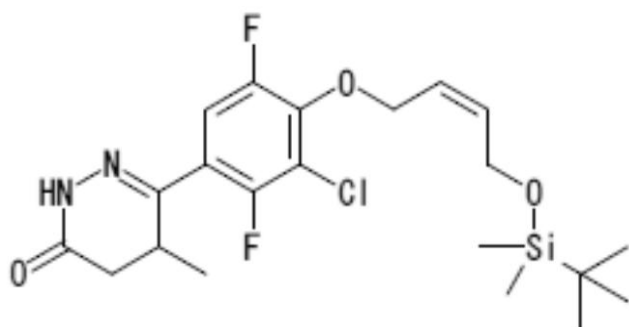
【0336】

(参考例 225)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 2 3 8】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.22 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 17.0, 3.1$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 4.82-4.86 (2H, m), 5.71-5.84 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz), 8.55 (1H, s).

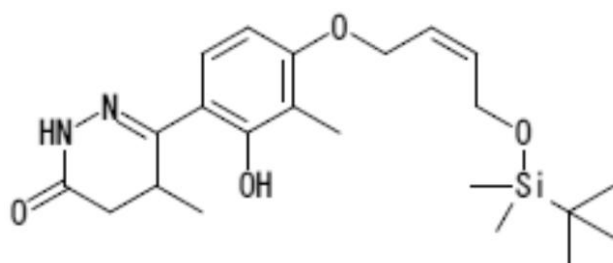
【0 3 3 7】

(参考例 2 2 6)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 3 9】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.29 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.47-2.53 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.40-3.51 (1H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.67-4.71 (2H, m), 5.69-5.80 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 8.38 (1H, s), 11.90 (1H, s).

30

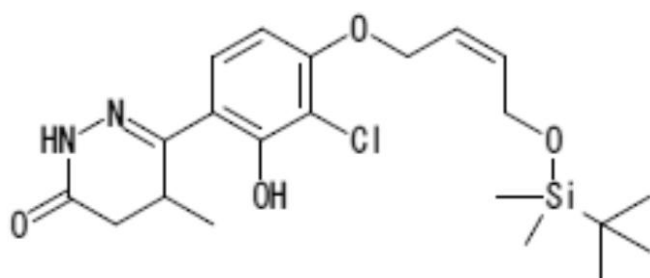
【0 3 3 8】

(参考例 2 2 7)

6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 4 0】

40



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.33 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.52-2.59 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 17.1, 6.6$ Hz), 3.41-3.53 (1H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.80-4.86 (2H, m), 5.72-5.86 (2H, m), 6.58 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.40-8.53 (1H, m), 12.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

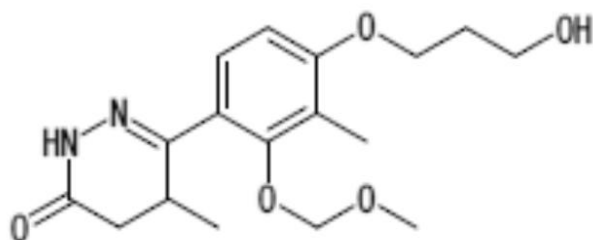
【0 3 3 9】

(参考例 2 2 8)

50

6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 2 4 1】



10

6-[4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 9 8、611 mg)、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-1-オール(627 mg)、トリフェニルホスフィン(864 mg)の THF (12 mL)溶液に 0℃でアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(771 mg)を加えた後、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=85：15→35：65)にて精製して、淡黄色油状物(1.04 g)を得た。これを THF (10 mL)に溶解し、0℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF 溶液、2.76 mL)を加えた後、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を濃縮した残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を

20

留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=50：50→0：100)にて精製して、無色非晶質の表題化合物(635 mg)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.09 (2H, quintet, J = 6.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 17.1, 4.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 17.1, 7.0 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.87-3.91 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.98 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, brs).

【 0 3 4 0】

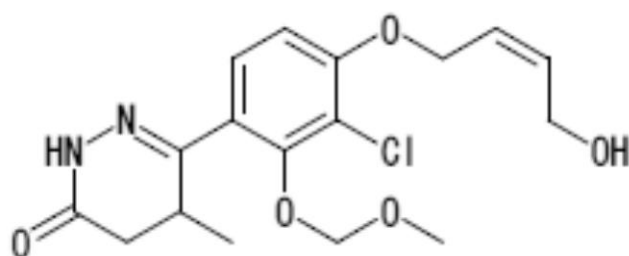
適当な出発原料を用い、参考例 2 2 8と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 2 9)

30

6-[3-クロロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 4 2】



40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.63-1.68 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.31-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 4.72-4.77 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.83-5.96 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s).

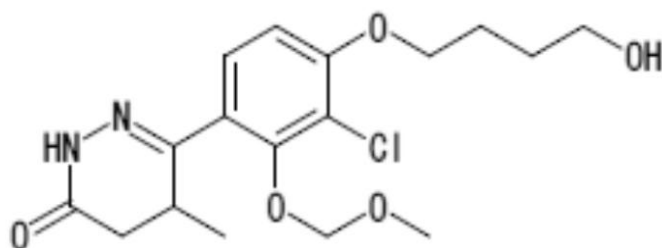
【 0 3 4 1】

(参考例 2 3 0)

6-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 2 4 3】



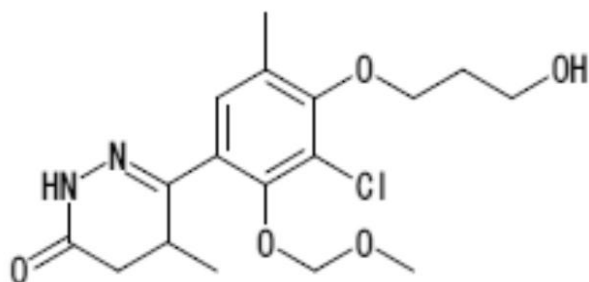
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.50-1.54 (1H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.74-3.79 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.01 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, brs).

【 0 3 4 2】

(参考例 2 3 1)

6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 4 4】



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 2.07-2.13 (2H, m), 2.30 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.30-3.39 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.97 (2H, td, J = 5.9, 5.5 Hz), 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.12 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.49 (1H, s).

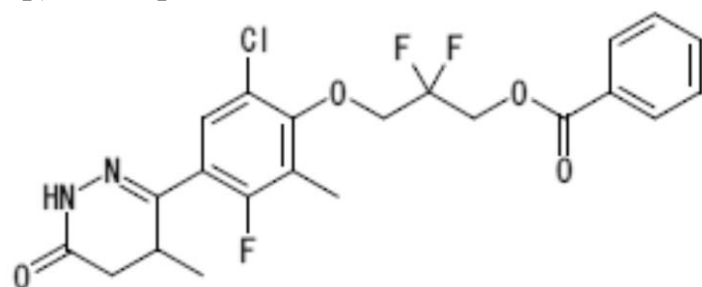
【 0 3 4 3】

適当な出発原料を用い、参考例 1 6 6 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 3 2)

安息香酸 3-[6-クロロ-3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 2 4 5】



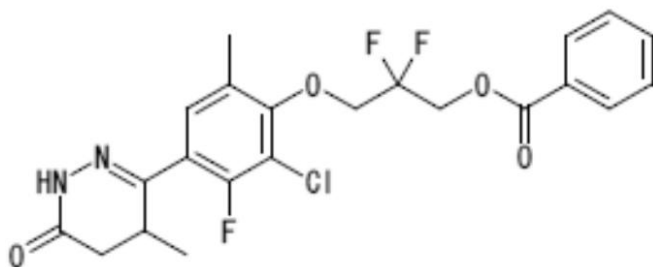
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 4.51 (2H, t, J = 13.2 Hz), 4.85 (2H, t, J = 13.6 Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.00-8.07 (2H, m), 11.09 (1H, s).

【 0 3 4 4】

(参考例 2 3 3)

安息香酸 3-[2-クロロ-3-フルオロ-6-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 2 4 6】



10

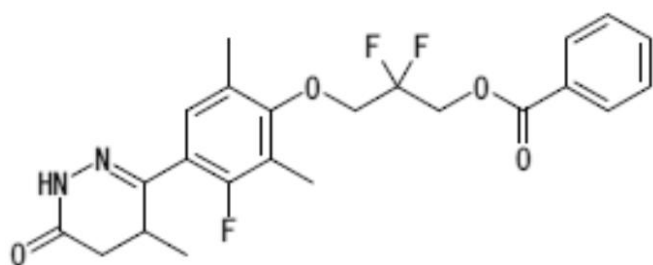
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 4.52 (2H, t, J = 13.1 Hz), 4.85 (2H, t, J = 13.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.62 (2H, m), 7.69-7.76 (1H, m), 8.01-8.07 (2H, m), 11.10 (1H, s).

【0 3 4 5】

(参考例 2 3 4)

安息香酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2,6-ジメチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル

【化 2 4 7】



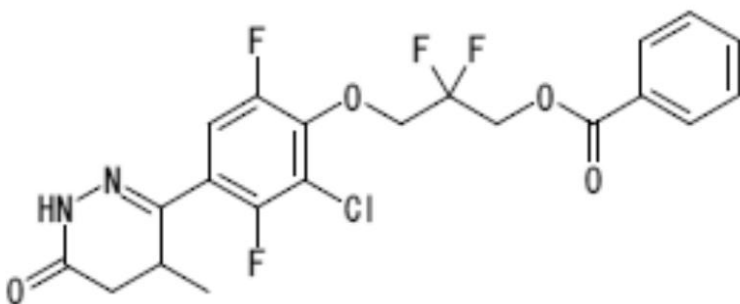
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.18 (3H, d, J = 2.2 Hz), 2.23 (3H, s), 2.24 (1H, dd, J = 16.7, 3.9 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.7, 6.8 Hz), 3.06-3.16 (1H, m), 4.36 (2H, t, J = 13.2 Hz), 4.84 (2H, t, J = 13.7 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 7.69-7.75 (1H, m), 8.02-8.08 (2H, m), 11.00 (1H, s).

【0 3 4 6】

(参考例 2 3 5)

安息香酸 3-[2-クロロ-3,6-ジフルオロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピル

【化 2 4 8】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.27 (1H, dd, J = 16.8, 3.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 4.75 (2H, t, J = 13.0 Hz), 4

40

50

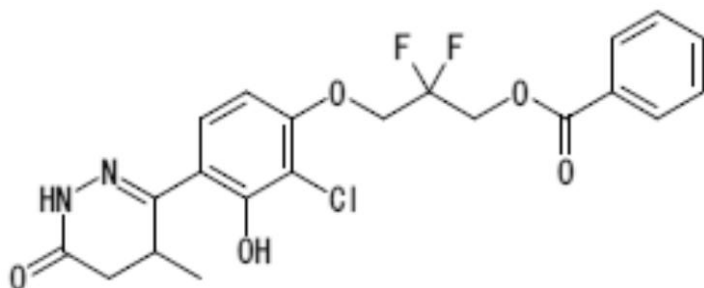
.83 (2H, t, $J = 13.7$ Hz), 7.52-7.65 (3H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 7.97-8.05 (2H, m), 11.17 (1H, s).

【0347】

(参考例236)

安息香酸 3-[2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジフルオロプロピルの製造

【化249】



10

6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例99、350 mg)、メタンスルホン酸2,2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニルオキシ)プロピル(943 mg)、炭酸セシウム(1.53 g)のNMP(2.0 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて30分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=50：50→0：100)で精製して、目的の中間体を含む混合物を得た。この混合物と安息香酸ナトリウム(121 mg)のNMP(2.0 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=67：33→33：67)で精製後、ジオールシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘプタン：酢酸エチル=75：25→33：67)で精製して、無色固体の表題化合物(38 mg)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.53 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.6, 6.6$ Hz), 3.38-3.43 (1H, m), 4.42 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 12.7$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 8.00-8.06 (2H, m), 9.10 (1H, s), 12.54 (1H, s).

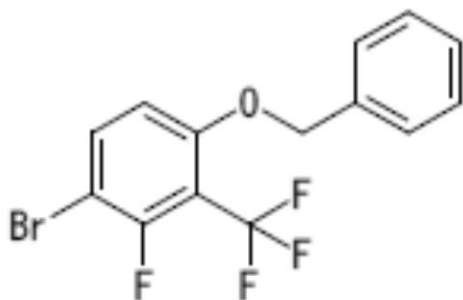
30

【0348】

(参考例237)

4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造

【化250】



40

アルゴン雰囲気下、4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(6.10 g)のTHF(20 mL)溶液を-78℃にてリチウムジイソプロピルアミド(2.0M THF/ヘプタン/エチルベンゼン混合溶液, 13.6 mL)を滴下した。同温で30分間攪拌後、ヨウ素(6.61 g)を加えた。-78℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を

50

チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→95：5→91：9)にて精製後、得られた固体をヘプタンにて分散洗浄して、白色固体(5.12 g)を得た。この白色固体(5.12 g)をNMP(40 mL)に溶解させた後、ジフルオロ(フルオロスルホニル)酢酸メチル(12.8 mL)およびヨウ化銅(4.79 g)を加えた。アルゴン雰囲気下、100℃にて18時間攪拌した。放冷後、水および酢酸エチルを加え、セライトろ過をした。有機層を分取し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=100：0→83：17)にて精製して、白色固体の表題化合物(3.93 g)を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.17 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 7.57-7.63 (1H, m).

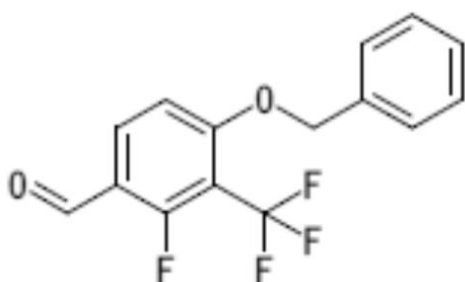
【0349】

適当な出発原料を用い、参考例20と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例238)

4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【化251】



20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.28 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 7.9 Hz), 10.25 (1H, s).

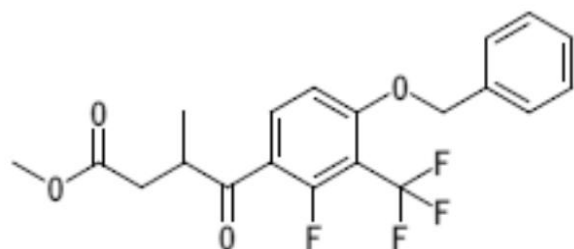
【0350】

適当な出発原料を用い、参考例41と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例239)

4-[4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化252】



40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, dd, J = 7.0, 0.9 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 16.8, 5.2 Hz), 2.95 (1H, ddd, J = 16.8, 8.9, 1.8 Hz), 3.64 (3H, s), 3.69-3.79 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.44 (5H, m), 7.96-8.03 (1H, m).

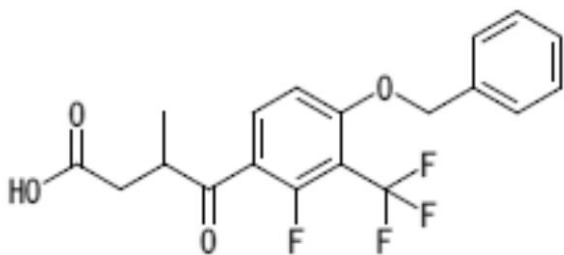
【0351】

適当な出発原料を用い、参考例63と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例240)

4-[4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

【化 2 5 3】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 17.0, 5.3 Hz), 2.71 (1H, ddd, J = 17.0, 9.0, 0.9 Hz), 3.55-3.67 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.32-7.49 (6H, m), 8.05-8.13 (1H, m), 12.20 (1H, s).

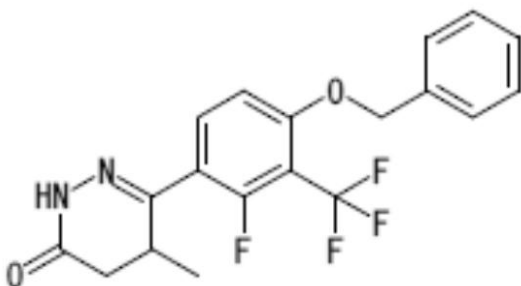
【 0 3 5 2】

適当な出発原料を用い、参考例 8 3 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 4 1)

6-[4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 5 4】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 16.7, 4.2 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.05-3.19 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.77-7.87 (1H, m), 11.05 (1H, s).

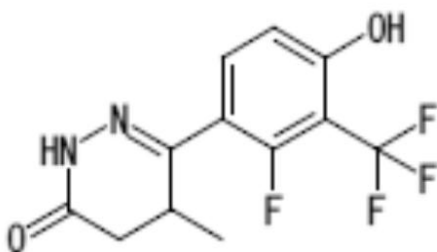
【 0 3 5 3】

適当な出発原料を用い、参考例 9 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(参考例 2 4 2)

6-[2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 5 5】



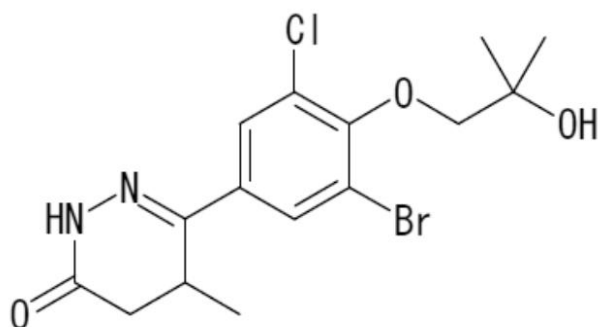
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.8, 3.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.04-3.15 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 10.99 (1H, s), 11.40 (1H, brs).

【 0 3 5 4】

(実施例 1)

6-[3-ブromo-5-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 2 5 6】



10

6-(3-ブロモ-5-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 8 7、300 mg)をエタノール-水(4:1, 10 mL)に溶解した混合物に、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール(0.388 mL)、炭酸カリウム(522 mg)を加え、8時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=67:33→33:67)で精製した。得られた固体を2-プロパノールから再結晶して白色粉末の表題化合物(107 mg)を得た。

融点: 176.6-178.2°C

【0 3 5 5】

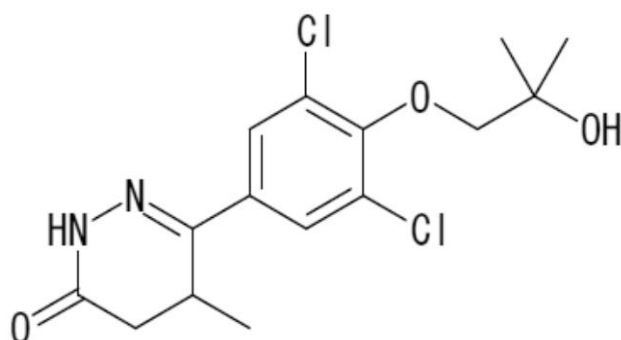
20

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 2)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 5 7】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (6H, s), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.37-3.49 (1H, m), 3.75 (2H, s), 4.68 (1H, brs), 7.82 (2H, s), 11.09 (1H, s).

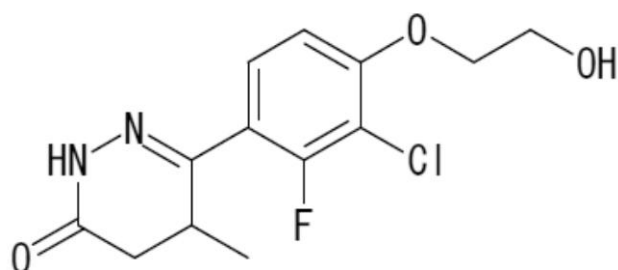
【0 3 5 6】

(実施例 3)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 2 5 8】



50

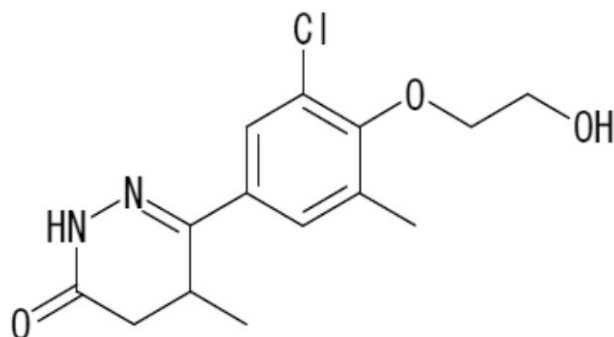
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.5$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.76 (2H, dt, $J = 5.4, 5.0$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.01 (1H, s).

【0357】

(実施例4)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化259】



10

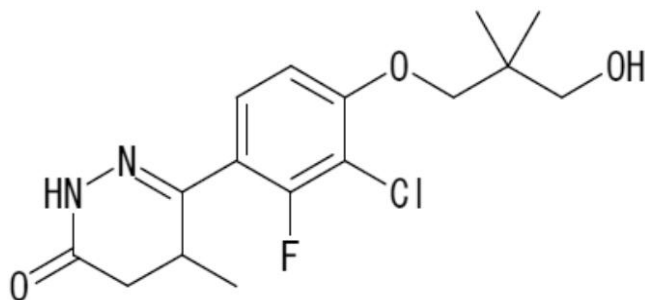
融点: 157.4-157.6°C

【0358】

(実施例5)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化260】



30

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例89、302 mg)、3-ブromo-2,2-ジメチル-1-プロパノール(0.434 mL)、炭酸セシウム(767 mg)のNMP(3 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、130°Cにて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=50:50→0:100→酢酸エチル:メタノール=90:10)にて精製後、酢酸エチルより結晶化したものを濾取して、白色粉末の表題化合物(37 mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.31 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.86 (2H, s), 4.65 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.01 (1H, s).

【0359】

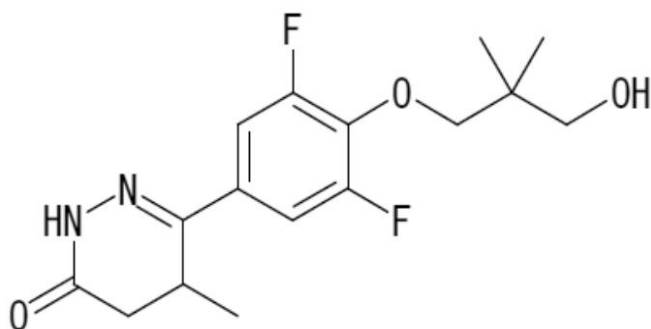
適当な出発原料を用い、実施例5と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例6)

6-[3,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 2 6 1】



10

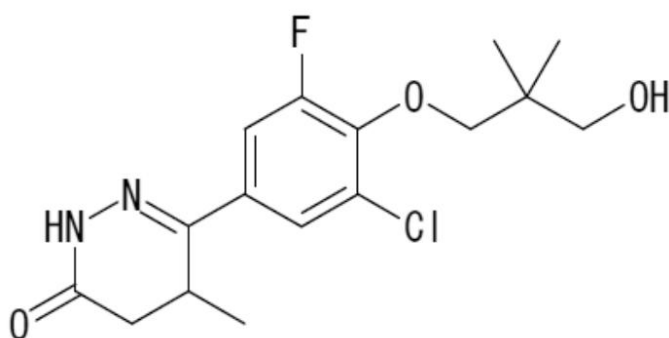
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.27 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.34-3.42 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.62 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.44-7.57 (2H, m), 11.05 (1H, s).

【 0 3 6 0】

(実施例 7)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 6 2】



20

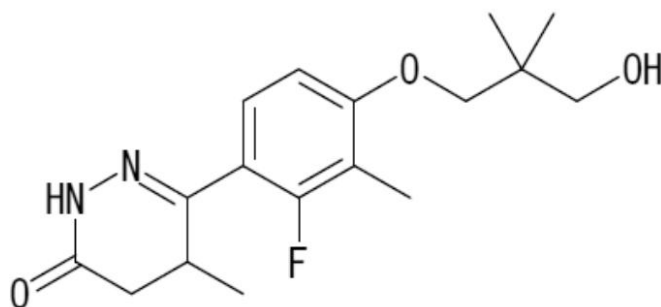
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.29-3.34 (2H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 3.92 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.61 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, $J = 12.8, 2.1$ Hz), 7.66-7.68 (1H, m), 11.06 (1H, s).

【 0 3 6 1】

(実施例 8)

6-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 6 3】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (6H, s), 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.07-3.16 (1H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.63 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.84 (1H,

50

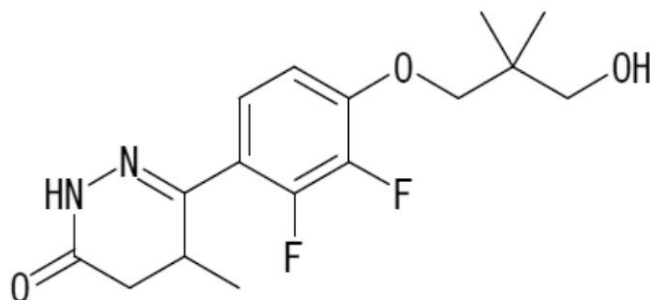
d, $J = 8.5$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 10.91 (1H, s).

【0362】

(実施例9)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化264】



10

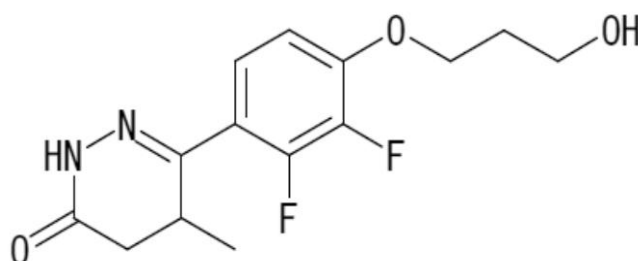
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.28 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H, s), 4.67 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.03-7.14 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 11.02 (1H, s).

【0363】

(実施例10)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化265】



30

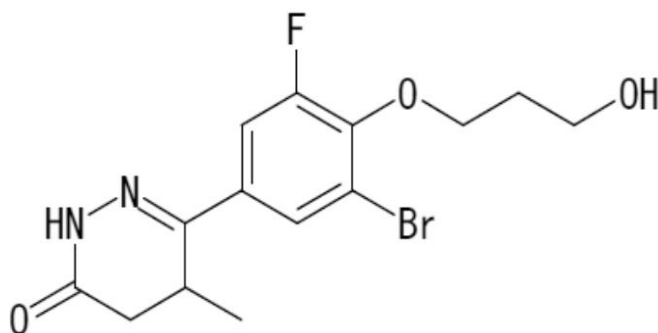
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.84-1.95 (2H, m), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.23 (1H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.03-7.15 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 11.03 (1H, s).

【0364】

(実施例11)

6-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化266】



50

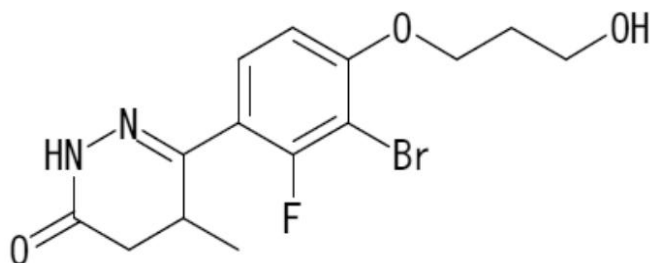
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.82-1.92 (2H, m), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.64 (2H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 11.07 (1H, s).

【0365】

(実施例12)

6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化267】



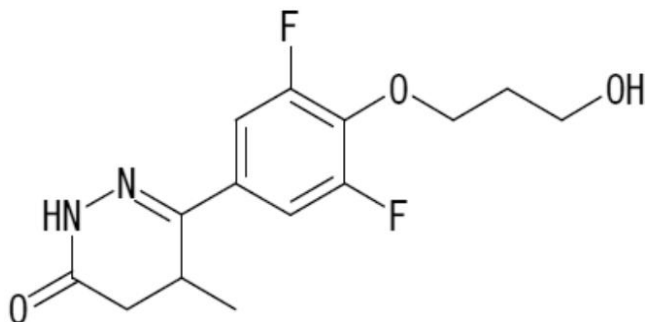
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.24 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (1H, s).

【0366】

(実施例13)

6-[3,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化268】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.33-3.47 (1H, m), 3.51-3.62 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.45-7.61 (2H, m), 11.06 (1H, s).

【0367】

(実施例14)

6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

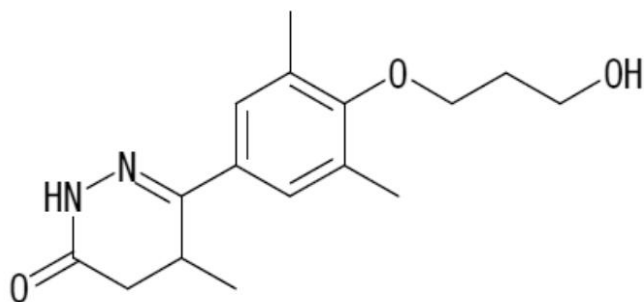
10

20

30

40

【化 2 6 9】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 2.21 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.24 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.44 (2H, s), 10.86 (1H, s).

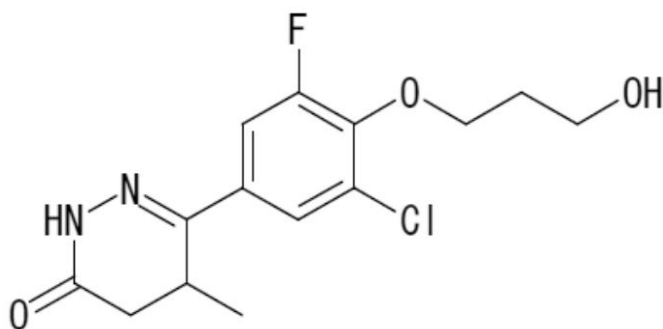
【 0 3 6 8】

(実施例 1 5)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 7 0】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.80-1.92 (2H, m), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 7.0$ Hz), 3.35-3.47 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 4.14-4.26 (2H, m), 4.53 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.60-7.72 (2H, m), 11.06 (1H, s).

30

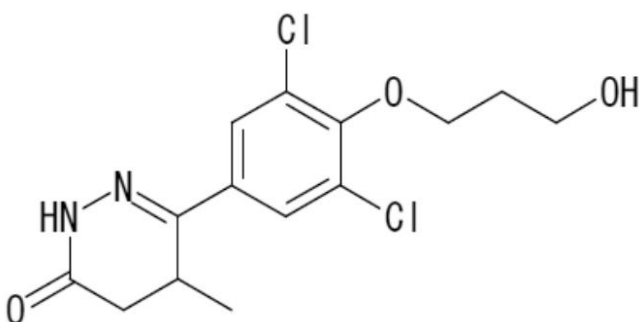
【 0 3 6 9】

(実施例 1 6)

6-[3,5-ジクロロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 7 1】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 2.23 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.36-3.49 (1H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.82 (2H, s), 11.08 (1H, s).

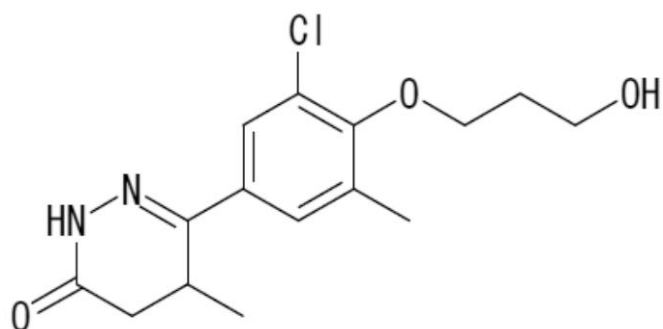
50

【0370】

(実施例17)

6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化272】



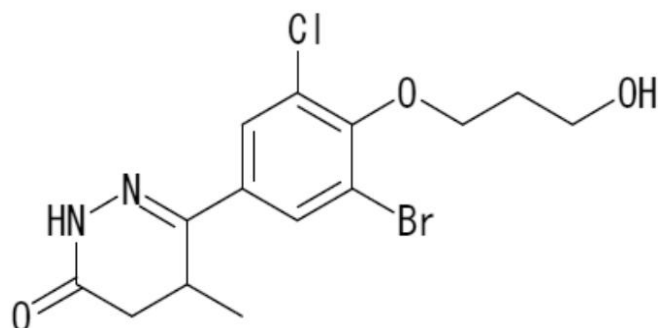
融点: 129.7-132.6°C

【0371】

(実施例18)

6-[3-ブromo-5-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化273】



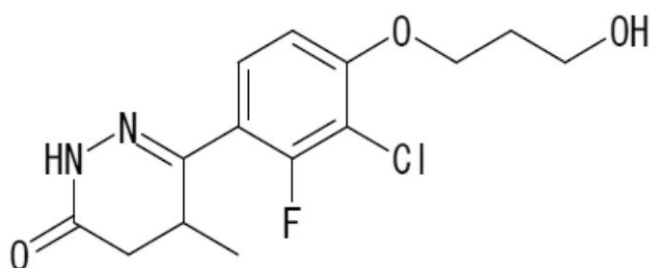
融点: 153.0-156.6°C

【0372】

(実施例19)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化274】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.87-1.93 (2H, m), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.5$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.02 (1H, s).

【0373】

(実施例20)

6-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ

10

20

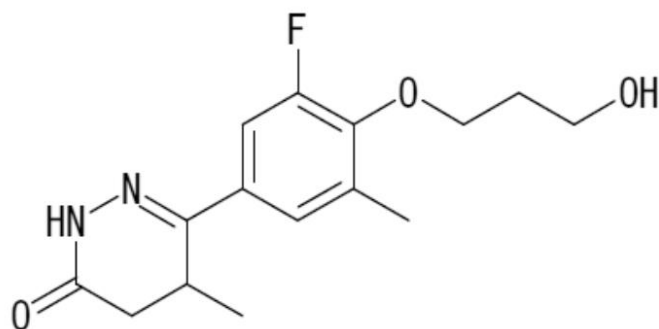
30

40

50

-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 7 5】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.31-3.41 (1H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 10.95 (1H, s).

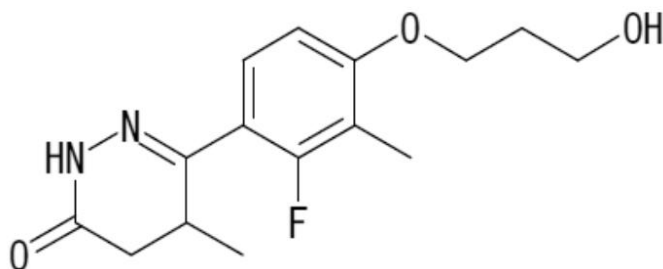
【 0 3 7 4 】

(実施例 2 1)

6-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 7 6】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 2.08 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.92 (1H, s).

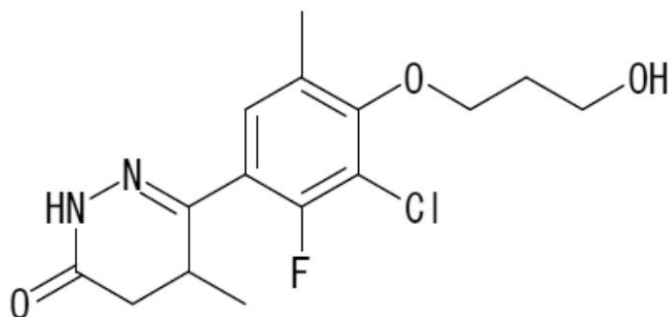
30

【 0 3 7 5 】

(実施例 2 2)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 7 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.87-1.96 (2H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.07 (1H, s).

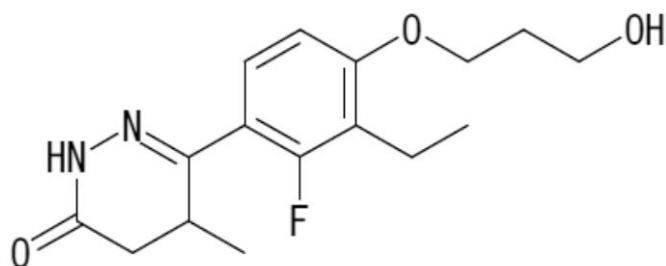
50

【0376】

(実施例23)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化278】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.62 (1H, m), 2.09 (2H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.63-2.78 (3H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 8.49 (1H, brs).

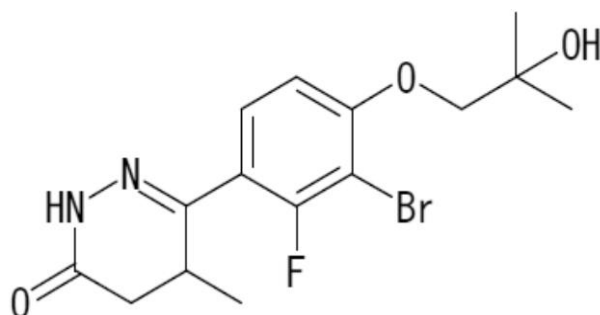
【0377】

(実施例24)

6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

20

【化279】



30

アルゴン雰囲気下、6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例114、357 mg)のTHF(10 mL)溶液に0℃でメチルマグネシウムブロミド(3M ジエチルエーテル溶液, 1.0 mL)を滴下した。反応混合物を室温にて23時間攪拌した。0℃で、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=33:67→6:94)にて精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後、濾取して、白色固体の表題化合物(18 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (6H, s), 2.24 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.01 (1H, s).

40

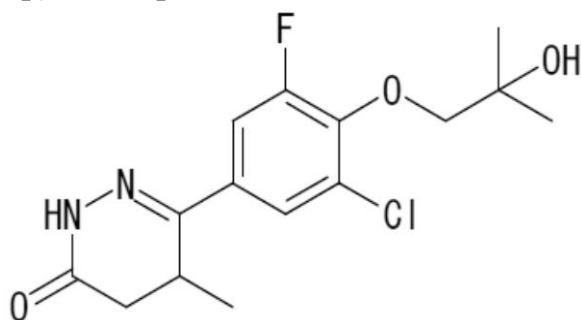
【0378】

適当な出発原料を用い、実施例24と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例25)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 0】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (6H, s), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.87 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.64 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 12.7, 2.2$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 1.06 (1H, s).

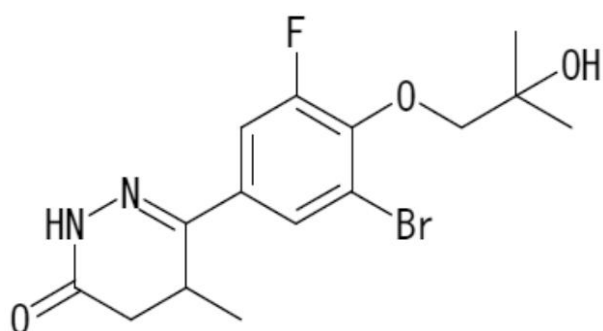
【 0 3 7 9】

(実施例 2 6)

6-[3-ブromo-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 1】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (6H, s), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.34-3.45 (1H, m), 3.86 (2H, d, $J = 1.3$ Hz), 4.64 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 12.9, 2.1$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 1.06 (1H, s).

30

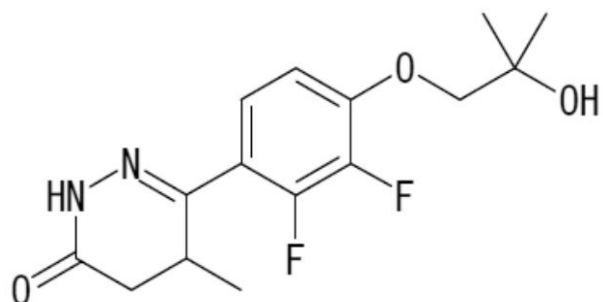
【 0 3 8 0】

(実施例 2 7)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 2 8 2】

40



6-(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(480 mg)、2,2-ジメチルオキシラン(0.231 mL)、炭酸カリウム(415 mg)のDMF(3 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、160°Cにて30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過

50

後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=60：40→33：67)で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで分散洗浄後、濾取して白色固体の表題化合物(326 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.21 (6H, s), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.7 Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.71 (1H, s), 7.06-7.13 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 11.02 (1H, s).

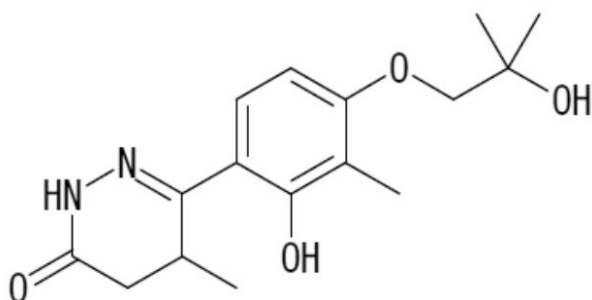
【0381】

適当な出発原料を用い、実施例27と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例28)

6-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン 10

【化283】



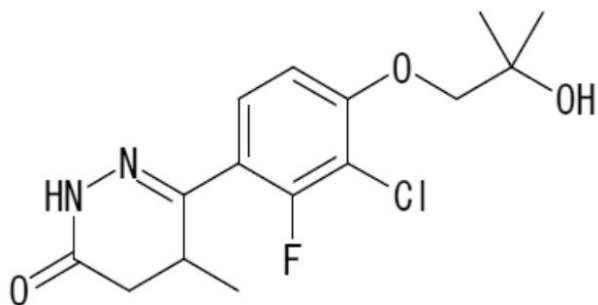
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.23 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.03 (1H, s), 12.46 (1H, s).

【0382】

(実施例29)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化284】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.24 (6H, s), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.7 Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.71 (1H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).

【0383】

(実施例30)

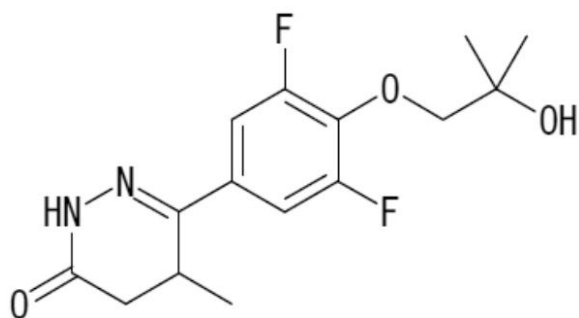
6-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

20

30

40

【化 2 8 5】



10

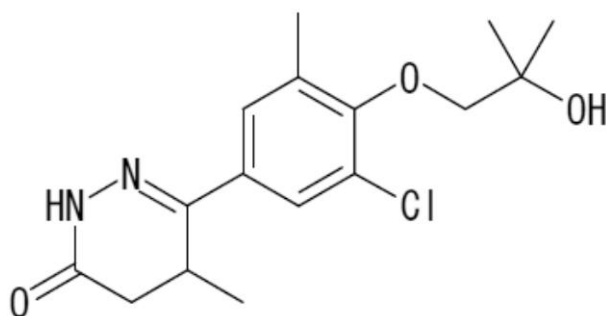
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (6H, s), 2.20-2.27 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.61 (1H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 11.05 (1H, s).

【0 3 8 4】

(実施例 3 1)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 6】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (6H, s), 2.19-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.64 (1H, s), 7.58-7.67 (2H, m), 10.98 (1H, s).

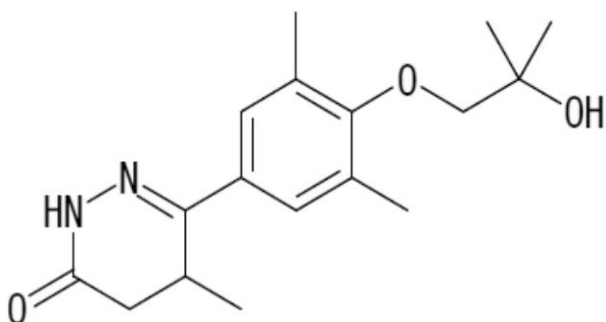
30

【0 3 8 5】

(実施例 3 2)

6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (6H, s), 2.21 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.26 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 4.60 (1H, s), 7.45 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0 3 8 6】

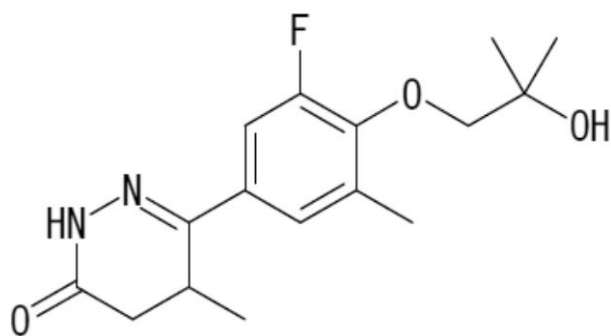
(実施例 3 3)

6-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5

50

-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 8】



10

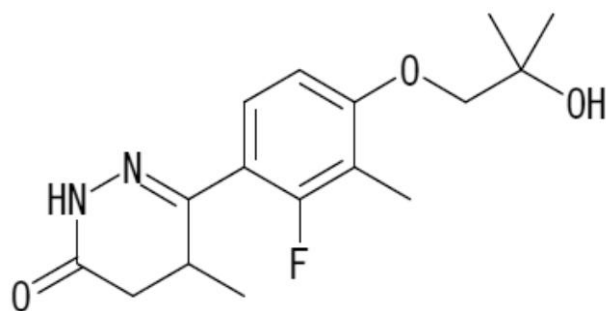
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (6H, s), 2.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.31-3.42 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.61 (1H, s), 7.41-7.49 (2H, m), 10.95 (1H, s).

【0 3 8 7】

(実施例 3 4)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 8 9】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (6H, s), 2.13 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.92 (1H, s).

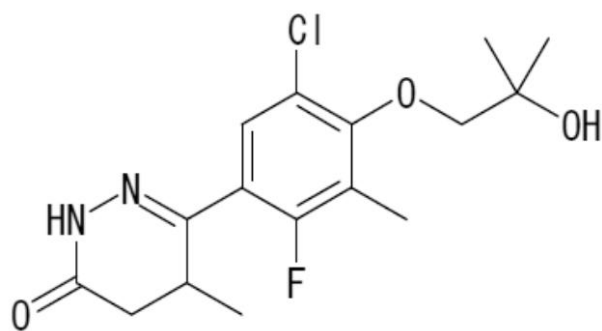
30

【0 3 8 8】

(実施例 3 5)

6-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 0】



40

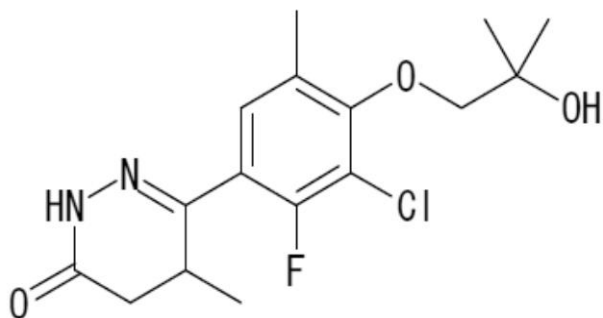
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.28 (6H, s), 2.21-2.29 (1H, m), 2.24 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.67 (2H, s), 4.69 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 11.06 (1H, s).

【0 3 8 9】

(実施例 3 6)

50

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 2 9 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (6H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.8$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.67 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.07 (1H, s).

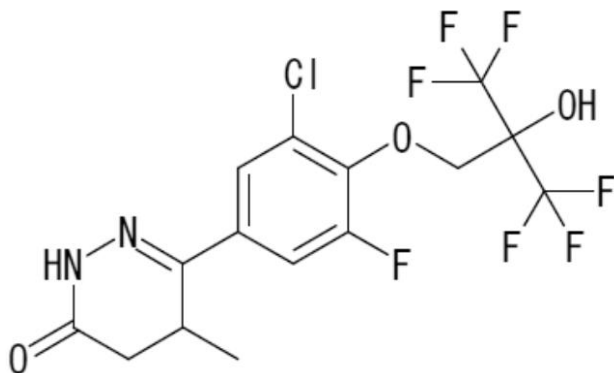
【 0 3 9 0 】

(実施例 3 7)

6-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)プロポキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 2】

20



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.66-7.74 (2H, m), 8.46 (1H, brs), 11.11 (1H, s).

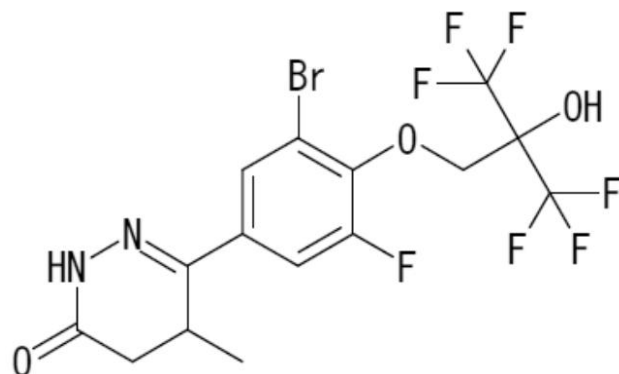
【 0 3 9 1 】

(実施例 3 8)

6-{3-ブロモ-5-フルオロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)プロポキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 3】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.19-2.30 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.35-3.48 (1H, m), 4.47 (2H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 12.7, 2.2$

50

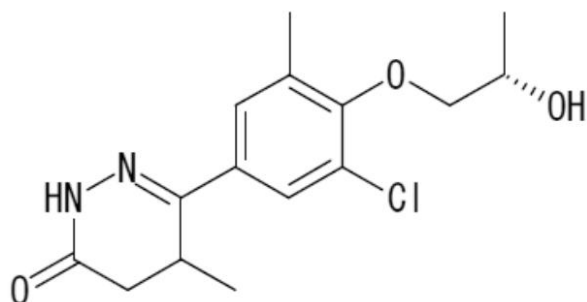
Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.44 (1H, s), 11.10 (1H, s).

【0392】

(実施例39)

6-{3-クロロ-4-[(2S)-2-ヒドロキシプロポキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化294】



10

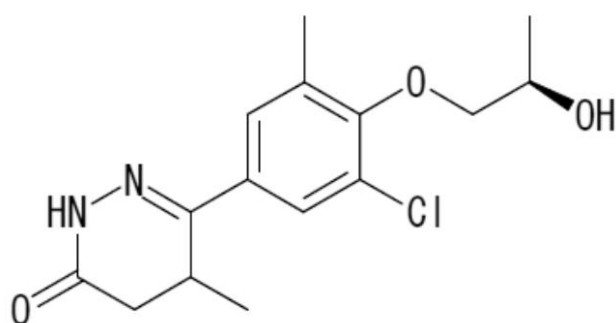
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.36 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J = 16.9, 1.2 Hz), 2.61 (1H, d, J = 3.4 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.62 (1H, s).

【0393】

(実施例40)

6-{3-クロロ-4-[(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化295】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.20-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 3.67-3.83 (2H, m), 3.92-4.03 (1H, m), 4.86 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.98 (1H, s).

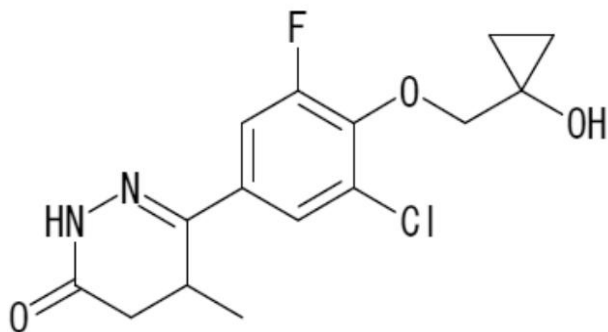
【0394】

(実施例41)

6-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

40

【化 2 9 6】



10

4-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル(参考例 5 5、352 mg)のエタノール(10 mL)溶液にヒドラジン-水和水物(0.149 mL)および酢酸(0.175 mL)を加えた後、8時間加熱還流した。水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=25：75→0：100)にて精製後、2-プロパノールから再結晶して白色固体の表題化合物(91 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.61-0.73 (4H, m), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 4.10 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 11.06 (1H, s).

20

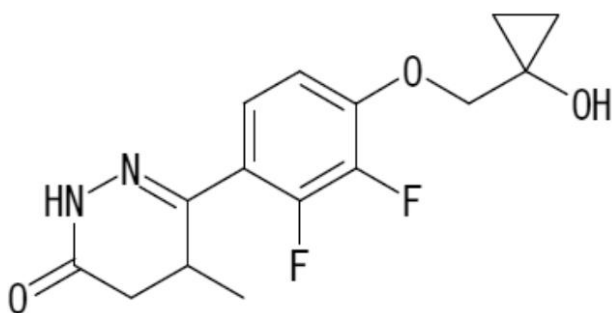
【0 3 9 5】

適当な出発原料を用い、実施例 4 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 4 2)

6-{2,3-ジフルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 7】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.61-0.75 (4H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 4.12 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.05-7.13 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 11.02 (1H, s).

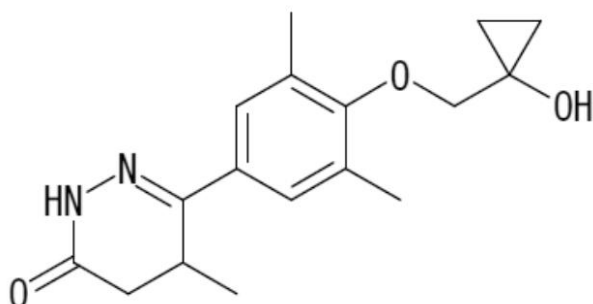
【0 3 9 6】

40

(実施例 4 3)

6-{4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3,5-ジメチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 8】



10

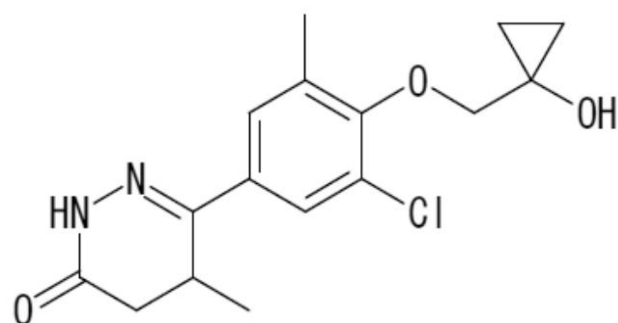
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.58-0.72 (4H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.27 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.30-3.39 (1H, m), 3.74 (2H, s), 5.62 (1H, s), 7.44 (2H, s), 10.86 (1H, s).

【0 3 9 7】

(実施例 4 4)

6-{3-クロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 2 9 9】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60-0.74 (4H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.32-3.43 (1H, m), 3.90 (2H, s), 5.62 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.97 (1H, s).

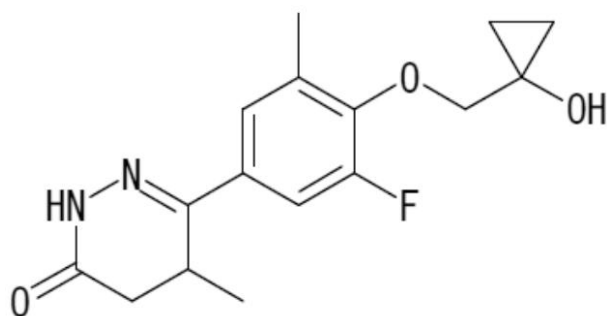
30

【0 3 9 8】

(実施例 4 5)

6-{3-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 0 0】



40

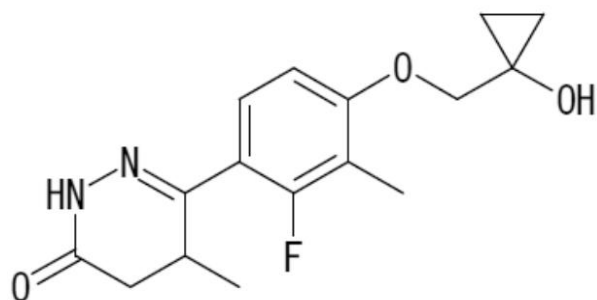
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.55-0.70 (4H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 3.90 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.40-7.48 (2H, m), 10.95 (1H, s).

【0 3 9 9】

(実施例 4 6)

50

6-{2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 3 0 1】



10

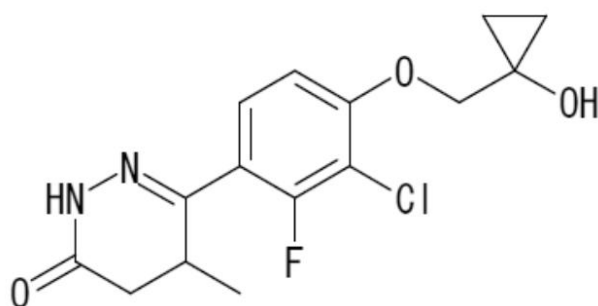
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60-0.75 (4H, m), 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.13 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 4.03 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.92 (1H, s).

【 0 4 0 0 】

(実施例 4 7)

6-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 3 0 2】

20



30

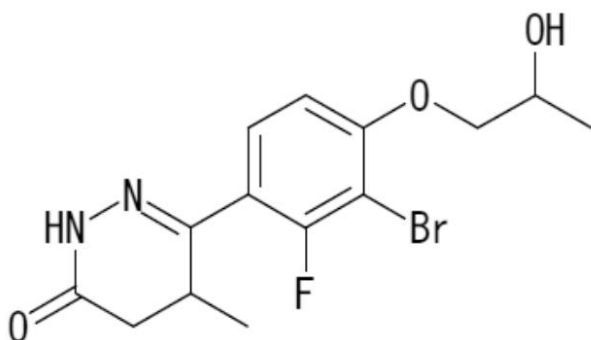
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.61-0.76 (4H, m), 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 4.15 (2H, s), 5.61 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 11.03 (1H, s).

【 0 4 0 1 】

(実施例 4 8)

6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造
【化 3 0 3】

40



6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 1 1 4、321 mg)のメタノール(4.5 mL)溶液に 0 °C で水素化

50

ホウ素ナトリウム (68 mg)を加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水および飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後、濾取して、白色固体の表題化合物 (270 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.88-4.08 (3H, m), 4.92 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.01 (1H, s).

【0402】

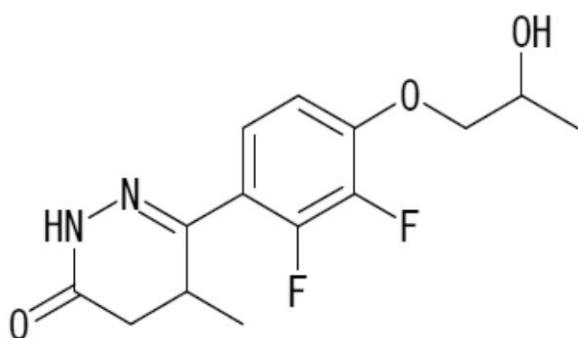
適当な出発原料を用い、実施例48と同様にして以下の化合物を製造した。

10

(実施例49)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化304】



20

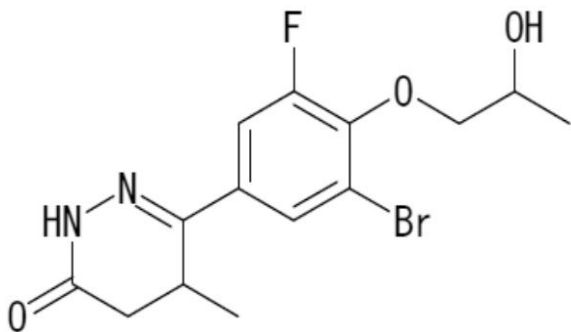
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.2$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.91-4.05 (3H, m), 4.96 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.05-7.14 (1H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 11.03 (1H, s).

【0403】

(実施例50)

6-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化305】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.83-4.07 (3H, m), 4.86 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 11.06 (1H, s).

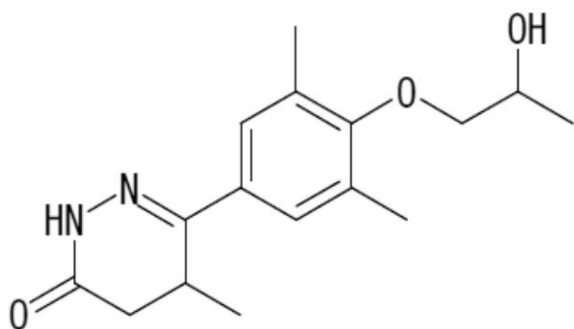
【0404】

(実施例51)

6-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 3 0 6】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.26 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.54-3.66 (2H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.44 (2H, s), 10.86 (1H, s).

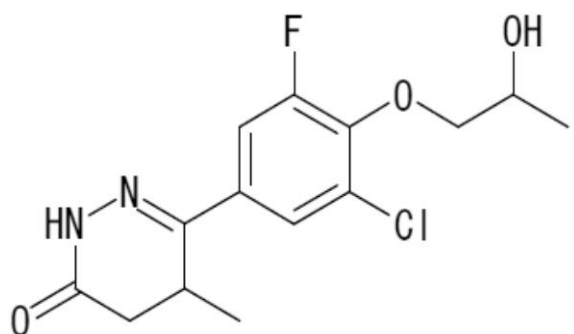
【 0 4 0 5】

(実施例 5 2)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 0 7】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.81-4.06 (3H, m), 4.86 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.58-7.72 (2H, m), 11.06 (1H, s).

30

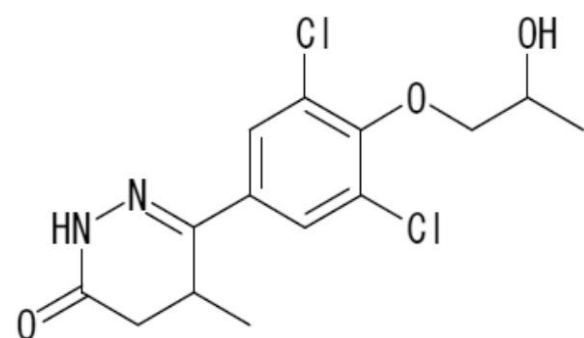
【 0 4 0 6】

(実施例 5 3)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 0 8】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.37-3.47 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.82 (2H, s), 11.09 (1H, s).

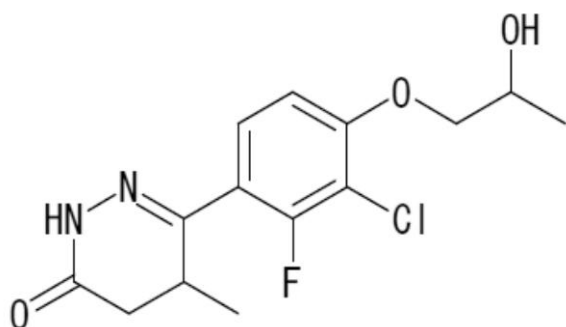
50

【0407】

(実施例54)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化309】



10

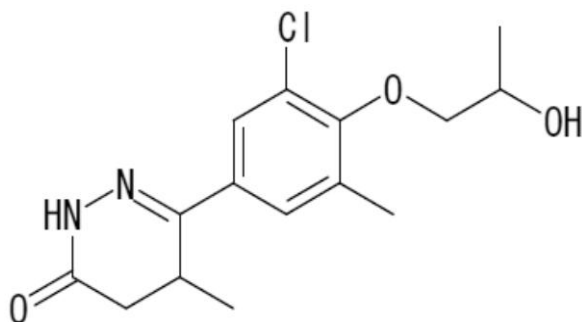
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 3.91-4.05 (3H, m), 4.93 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.02 (1H, s).

【0408】

(実施例55)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化310】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 16.8, 1.0$ Hz), 2.61 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.23-3.33 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.19-4.31 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 2.2, 0.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.67 (1H, brs).

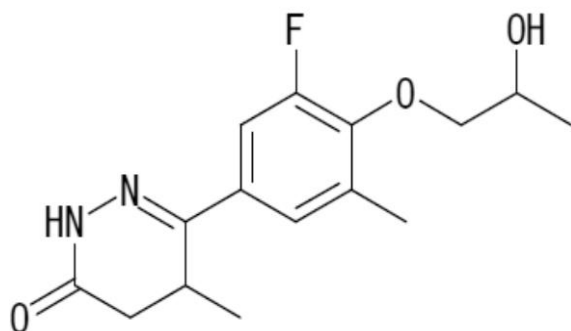
【0409】

(実施例56)

6-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 3 1 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 3.80-3.97 (3H, m), 4.83 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 10.95 (1H, s).

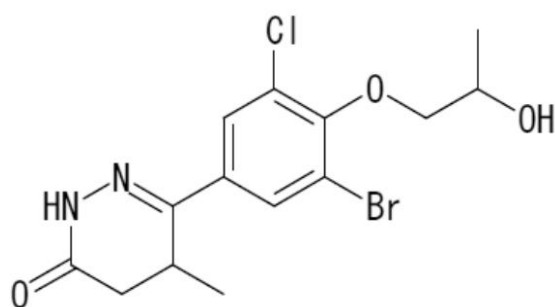
【0 4 1 0】

(実施例 5 7)

6-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 1 2】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz), 2.66-2.75 (2H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 4.21-4.34 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.72 (1H, brs).

30

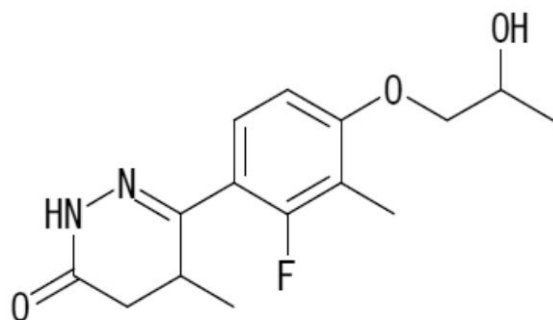
【0 4 1 1】

(実施例 5 8)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 1 3】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 3.80-4.03 (3H, m), 4.89 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.92 (1H, s).

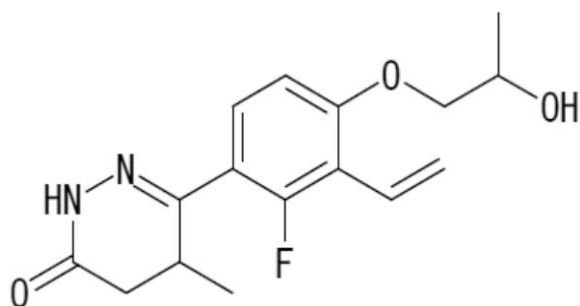
50

【0412】

(実施例59)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化314】



10

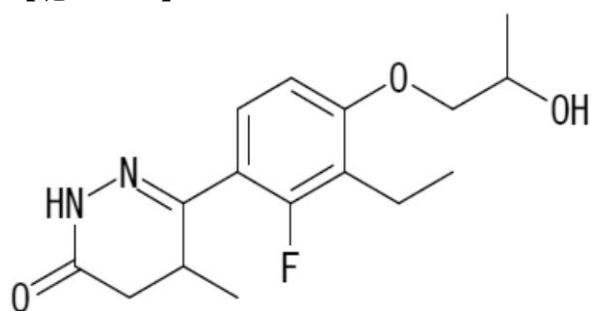
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.9, 3.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 3.86-4.06 (3H, m), 4.93 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.51-5.59 (1H, m), 6.02-6.10 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.96 (1H, brs).

【0413】

(実施例60)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化315】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.13-2.18 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.66-2.78 (3H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz), 4.18-4.30 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.49 (1H, brs).

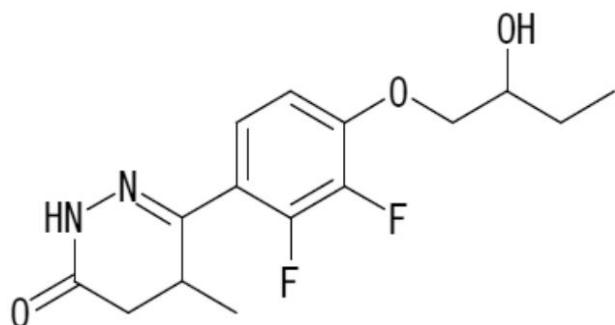
【0414】

(実施例61)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 3 1 6】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.34-1.48 (1H, m), 1.50-1.63 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.3 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.09-3.23 (1H, m), 3.67-3.78 (1H, m), 3.94-4.07 (2H, m), 4.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.31-7.43 (1H, m), 11.02 (1H, s).

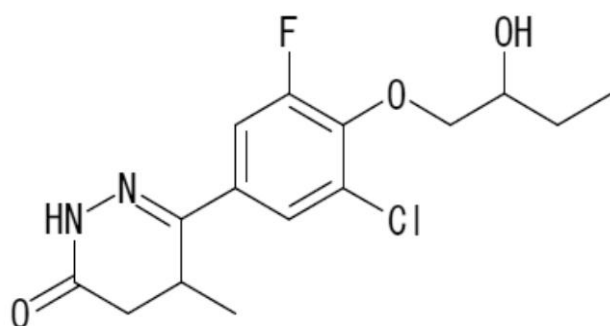
【0 4 1 5】

(実施例 6 2)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 1 7】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.34-1.50 (1H, m), 1.56-1.71 (1H, m), 2.24 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 3.92-4.09 (2H, m), 4.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 11.06 (1H, s).

30

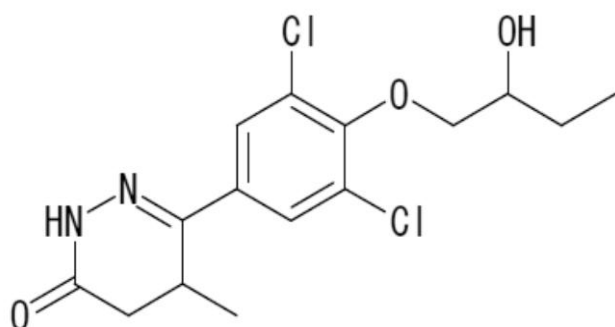
【0 4 1 6】

(実施例 6 3)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 1 8】

40



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.35-1.52 (1H, m), 1.60-1.76 (1H, m), 2.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.37-3.47 (1H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (2H, s), 11.08 (1H, s).

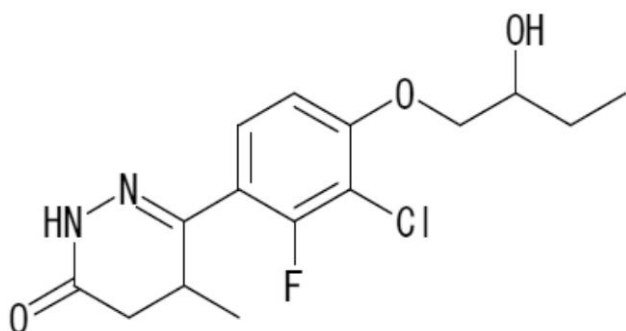
50

【0417】

(実施例64)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化319】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.50 (1H, m), 1.56-1.67 (1H, m), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (1H, s).

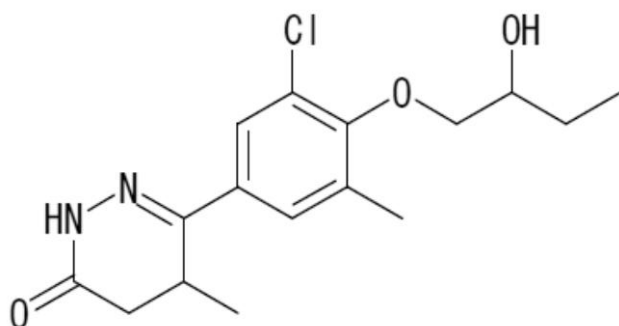
20

【0418】

(実施例65)

6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化320】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.61 (2H, quintet, $J = 7.6$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 16.8, 1.0$ Hz), 2.56 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.65 (1H, brs).

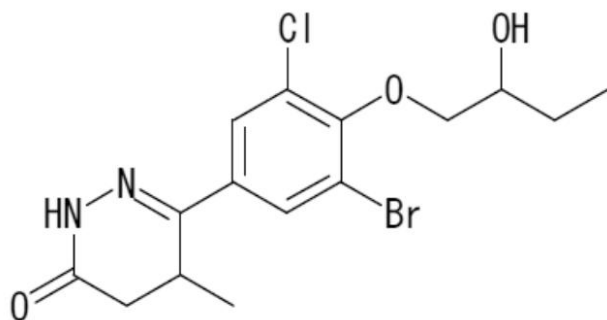
40

【0419】

(実施例66)

6-[3-ブromo-5-クロロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.62 (2H, quintet, $J = 6.8$ Hz), 2.49 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.63-2.75 (2H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.66 (1H, brs).

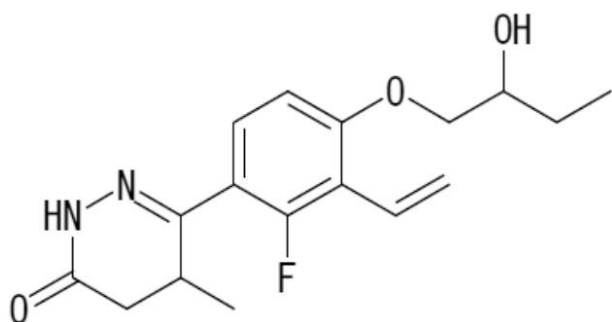
【0 4 2 0】

(実施例 6 7)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2 2】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.59-1.70 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 5.53-5.61 (1H, m), 5.97-6.06 (1H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.55 (1H, brs).

30

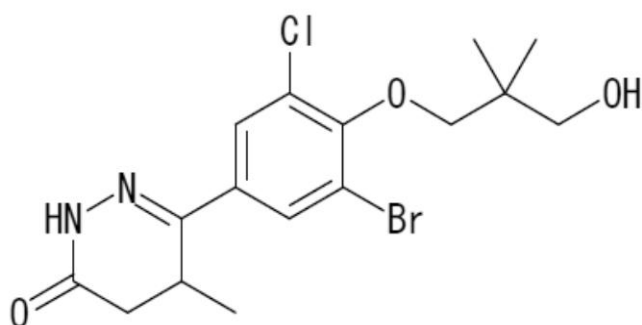
【0 4 2 1】

(実施例 6 8)

6-[3-ブromo-5-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 2 3】

40



アルゴン雰囲気下、3-[2-ブromo-6-クロロ-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(参考例 1 2 9、342 mg)の THF (10 mL) 溶液に 0 °C で水素化ジイソブチルアルミニウム (1M n-ヘキサン溶液、3.1

50

7 mL)をゆっくり加えた。室温で2時間攪拌後、反応液に塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝50：50→25：75）で精製した。得られた固体を2-プロパノールから再結晶して白色粉末の表題化合物(111 mg)を得た。

融点：198.0-199.7℃

【0422】

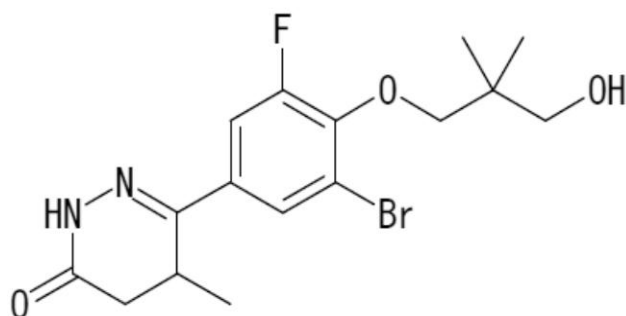
適当な出発原料を用い、実施例68と同様にして以下の化合物を製造した。

（実施例69）

6-[3-ブロモ-5-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

10

【化324】



20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.30-3.34 (2H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 1.8 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 13.1, 2.2 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 11.05 (1H, s).

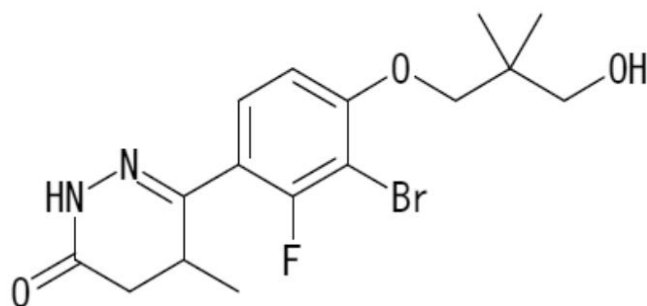
【0423】

（実施例70）

6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化325】

30



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.97 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.33 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.85 (2H, s), 4.65 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.9, 1.2 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 11.01 (1H, s).

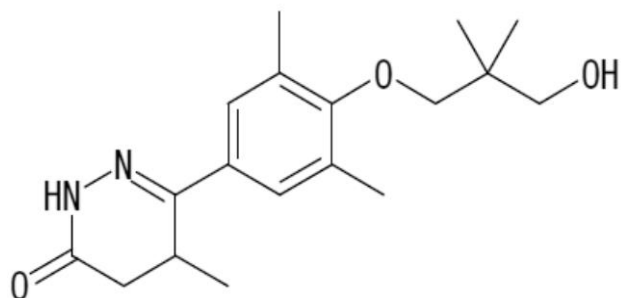
40

【0424】

（実施例71）

6-[4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2 6】



10

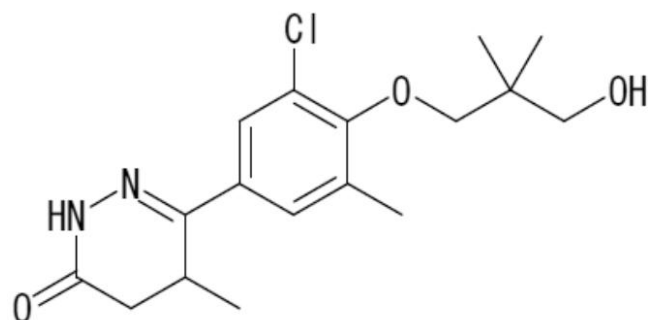
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.25 (6H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.30-3.38 (3H, m), 3.47 (2H, s), 4.58 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.44 (2H, s), 10.86 (1H, s).

【0 4 2 5】

(実施例 7 2)

6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2 7】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (6H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.14 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 16.8, 1.0$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.65 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.63 (1H, brs).

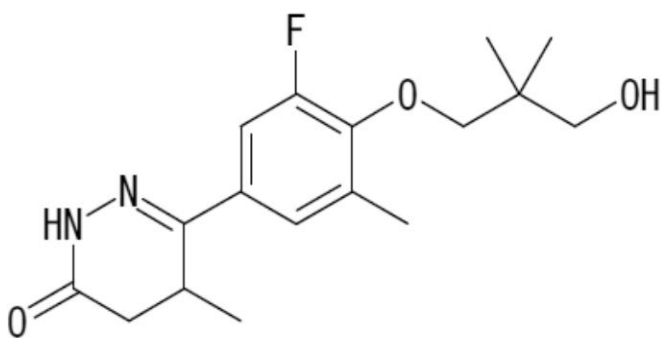
30

【0 4 2 6】

(実施例 7 3)

6-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2 8】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.27-3.42 (3H, m), 3.79 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.39-7.48 (2H, m), 10.94 (1H, s).

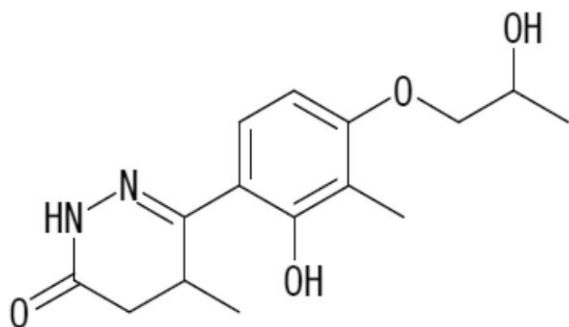
【0 4 2 7】

(実施例 7 4)

50

6-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 2 9】



10

6-[2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチル-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 107、120 mg)のメタノール(2 mL)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(27 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去した残渣をエタノール(2 mL)に溶解し、塩化水素(2Mエタノール溶液、0.359 mL)を加え室温にて2日間攪拌した。沈殿物を濾取して淡黄色固体の表題化合物(83 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.03 (3H, s), 2.27 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 3.92-4.02 (1H, m), 4.86 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.03 (1H, s), 12.46 (1H, s).

20

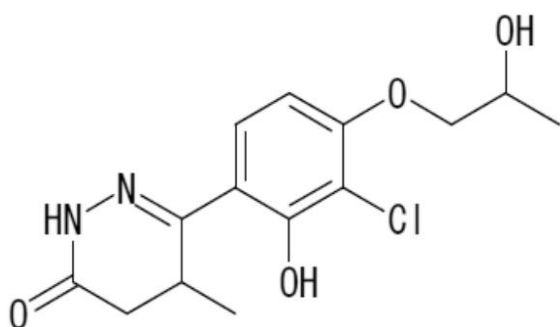
【0 4 2 8】

適当な出発原料を用い、実施例74と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例75)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 0】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.26-2.34 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.13 (1H, s), 13.01 (1H, s).

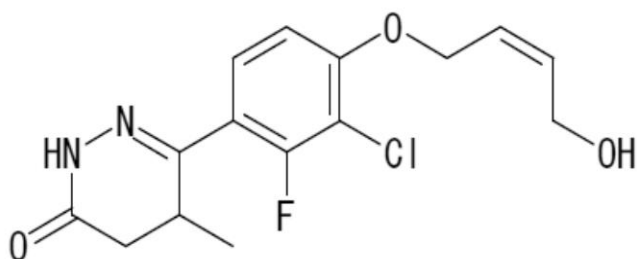
40

【0 4 2 9】

(実施例76)

6-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 3 1】



6-{4-[(Z)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブテニルオキシ]-3-クロロ-2-フル
 オロフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 1 4 4、296 mg)の
 T H F (5 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M T H F 溶液, 0.805 mL
)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=10：90→0：100)にて精製した。得ら
 れた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後に濾取して、白色固体の表題化合物(1
 35 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz),
 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.21 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.
 78-4.89 (3H, m), 5.59-5.70 (1H, m), 5.73-5.83 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 9.0, 1.$
 2 Hz), 7.54 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 11.03 (1H, s).

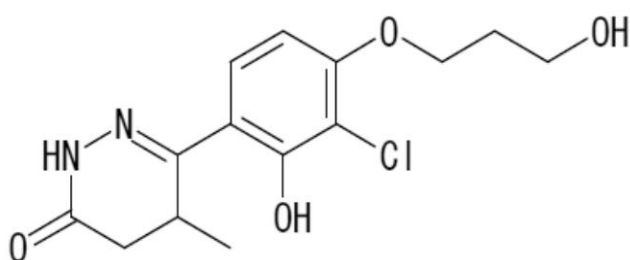
【0 4 3 0】

適当な出発原料を用い、実施例 7 6 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 7 7)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒド
 ロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 2】



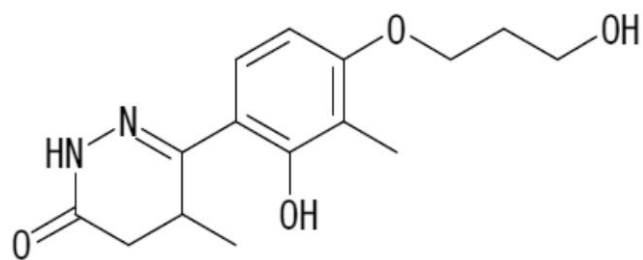
融点: 225.0-225.3°C

【0 4 3 1】

(実施例 7 8)

6-[2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒド
 ロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 3】



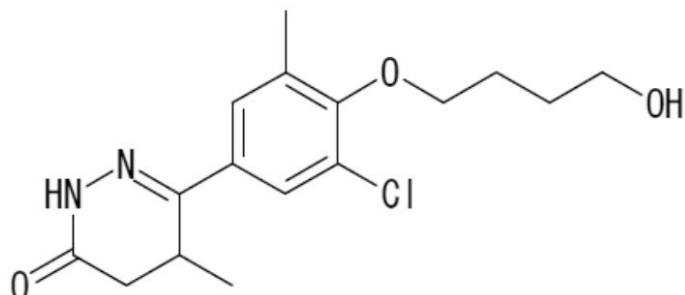
融点: 199.1-200.1°C

【0 4 3 2】

(実施例 79)

6-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 4】



10

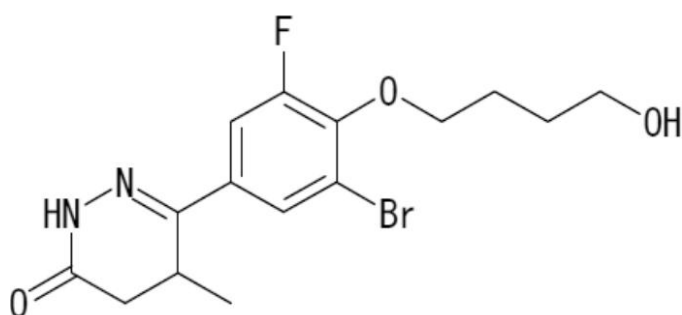
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.57 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 1.78-1.98 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.43-2.51 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.76 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 8.63 (1H s).

【0 4 3 3】

(実施例 80)

6-[3-ブromo-5-フルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 5】



30

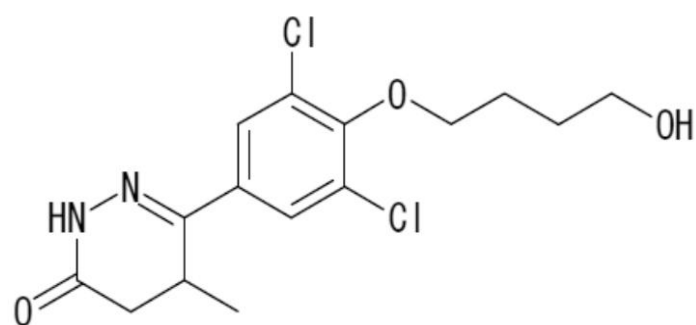
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.42 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 17.0, 0.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz), 3.19-3.32 (1H, m), 3.76 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 4.21 (2H, td, $J = 6.1, 1.2$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz), 7.70 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 8.53 (1H, brs).

【0 4 3 4】

(実施例 81)

6-[3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 3 6】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.79-1.90

50

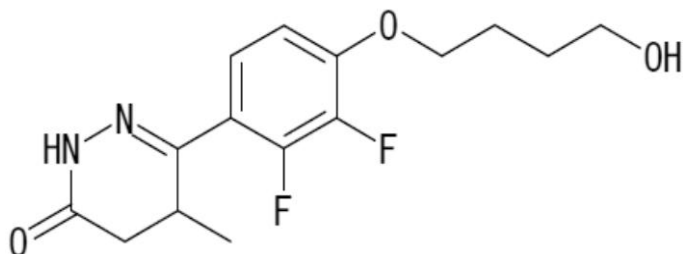
(2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.49 (1H, dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.17-3.33 (1H, m), 3.77 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 4.10 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.69 (2H, s), 8.58 (1H, brs).

【0435】

(実施例82)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化337】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 17.0, 3.1$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.75 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.74-6.84 (1H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 8.51 (1H, brs).

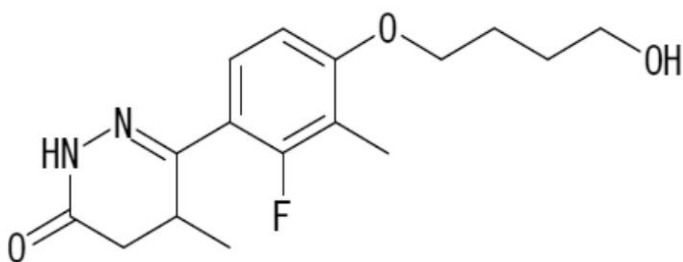
20

【0436】

(実施例83)

6-[2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化338】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.41 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 1.73-1.84 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.15 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 3.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.22-3.33 (1H, m), 3.75 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.46 (1H, brs).

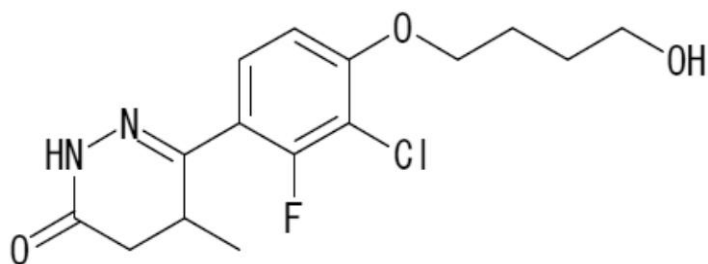
【0437】

(実施例84)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

40

【化 3 3 9】



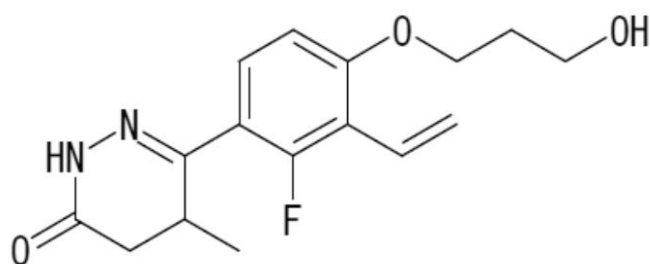
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 17.0, 3.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.17-3.34 (1H, m), 3.76 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.53 (1H, brs).

【0 4 3 8】

(実施例 8 5)

6-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 0】



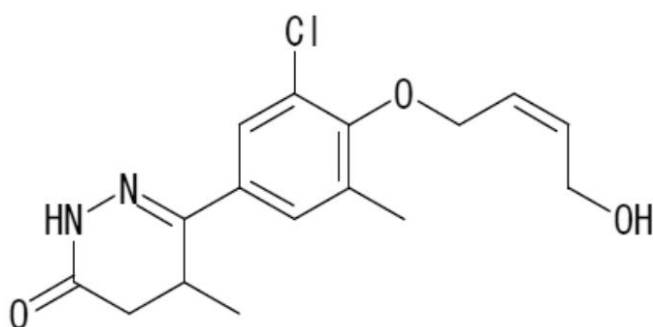
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.70 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.10 (2H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.86-3.91 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 5.52-5.59 (1H, m), 5.98-6.06 (1H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 18.1, 12.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.62 (1H, brs).

【0 4 3 9】

(実施例 8 6)

6-{3-クロロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 1】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 4.00-4.04 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 4.77 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.69-5.78 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.99 (1H, s).

【0 4 4 0】

20

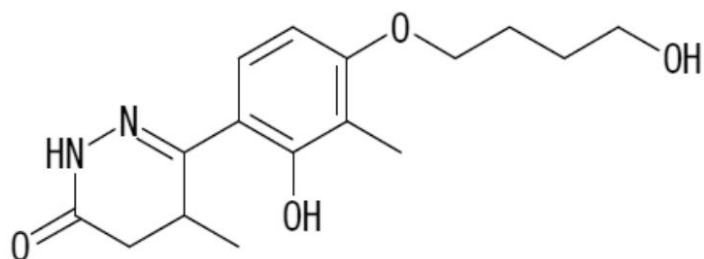
40

50

(実施例 87)

6-[2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 2】



10

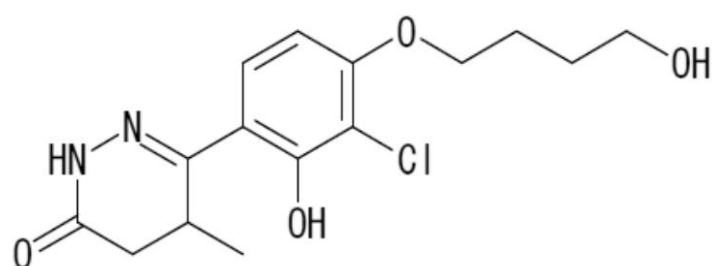
融点: 178.7-179.9°C

【0 4 4 1】

(実施例 88)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 3】



20

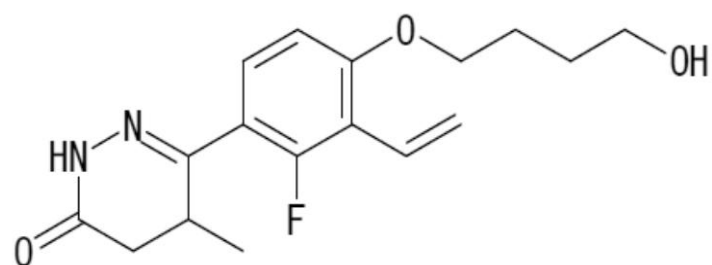
融点: 204.5-204.9°C

【0 4 4 2】

(実施例 89)

6-[2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 4】



40

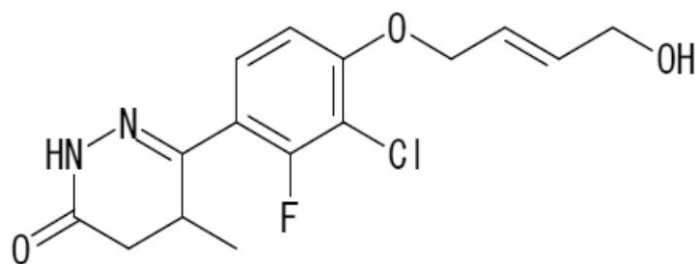
融点: 106.4-107.4°C

【0 4 4 3】

(実施例 90)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-[(E)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 5】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz), 3.11-3.19 (1H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.73 (2H, dd, $J = 5.6, 1.2$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.81-5.89 (1H, m), 5.96-6.04 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 9.0, 8.8$ Hz), 11.02 (1H, brs).

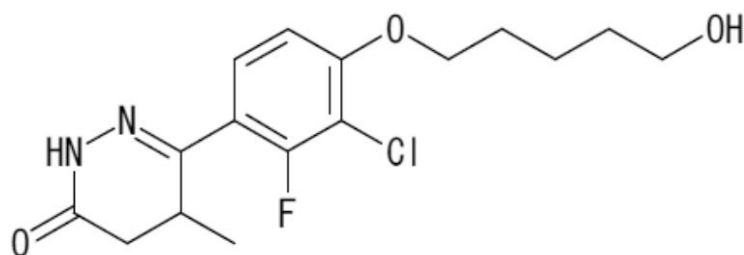
10

【0 4 4 4】

(実施例 9 1)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(5-ヒドロキシペンチキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 6】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.20 (3H, dd, $J = 7.3, 0.5$ Hz), 1.38 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 1.54-1.72 (4H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.43 (1H, dd, $J = 16.9, 3.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.21-3.33 (1H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 8.66 (1H, brs).

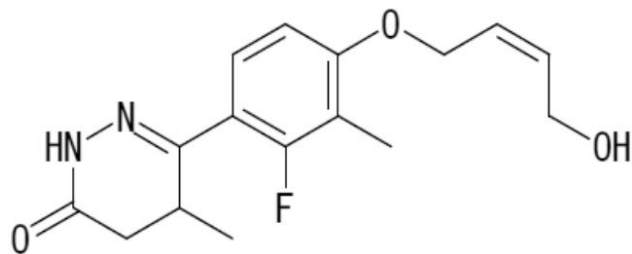
30

【0 4 4 5】

(実施例 9 2)

6-[2-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.09 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 4.10 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.71 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.59-5.69 (1H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 10.92 (1H, s).

【0 4 4 6】

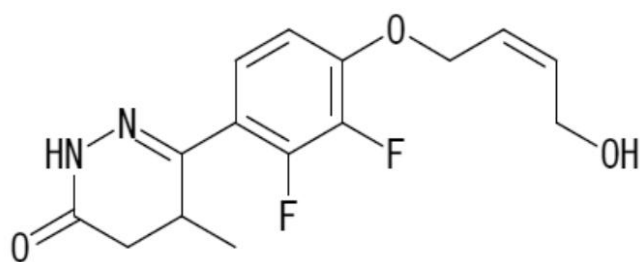
(実施例 9 3)

6-{2,3-ジフルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジ

50

ヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 8】



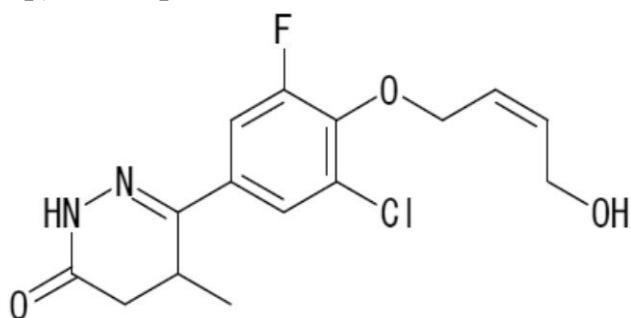
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.23 (1H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 4.80 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.59-5.70 (1H, m), 5.72-5.82 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 11.03 (1H, s).

【0 4 4 7】

(実施例 9 4)

6-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 4 9】



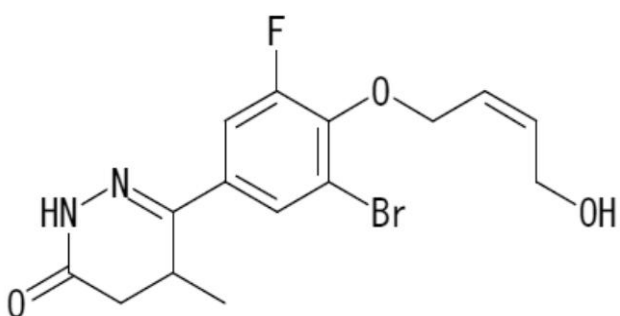
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.71-4.83 (3H, m), 5.61-5.81 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 11.07 (1H, s).

【0 4 4 8】

(実施例 9 5)

6-{3-ブromo-5-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 5 0】

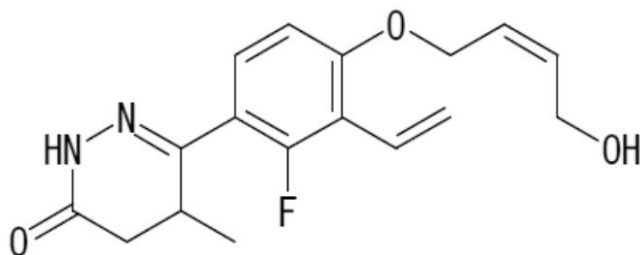


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.34-3.46 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 4.68-4.84 (3H, m), 5.60-5.81 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 11.07 (1H, s).

【0 4 4 9】

(実施例 9 6)

6-{2-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-3-ビニルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 3 5 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.68 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.72 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.51-5.59 (1H, m), 5.79-5.95 (2H, m), 5.99-6.09 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 18.1, 12.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.62 (1H, brs).

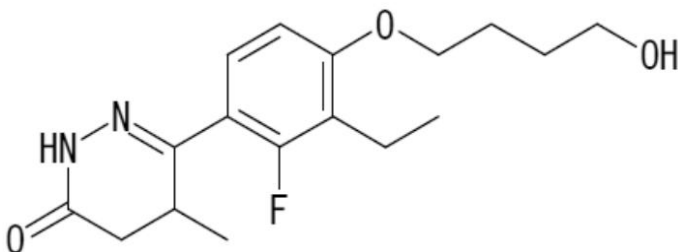
【0 4 5 0】

(実施例 9 7)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 5 2】

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 1.73-1.84 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 17.1, 3.4$ Hz), 2.64-2.78 (3H, m), 3.21-3.34 (1H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 4.05 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, brs).

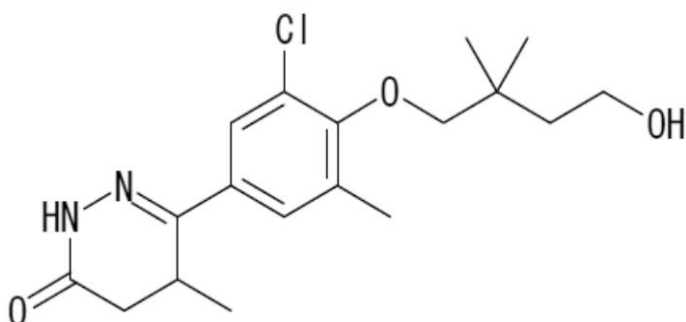
30

【0 4 5 1】

(実施例 9 8)

6-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 5 3】



40

6-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 8 6、255 mg)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,2-ジメチルブタン-1-オール(258 mg)、トリフェニルホスフィン(291 mg)の THF (10 mL) 溶液に 0 °C でアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(260 mg)を加えた後、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エ

50

チル＝50：50)にて精製して、淡黄色固体(165 mg)を得た。これをTHF(5 mL)に溶解し、0℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液, 0.424 mL)を加えた後、50℃にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル＝50：50→0：100)にて精製後、ジイソプロピルエーテル/酢酸エチルより結晶化した沈殿物を濾取して、白色粉末の表題化合物(59 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.06 (6H, s), 1.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.22 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.31 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.5, 7.0 Hz), 3.34-3.42 (1H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.32 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.59-7.61 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 10.98 (1H, s).

10

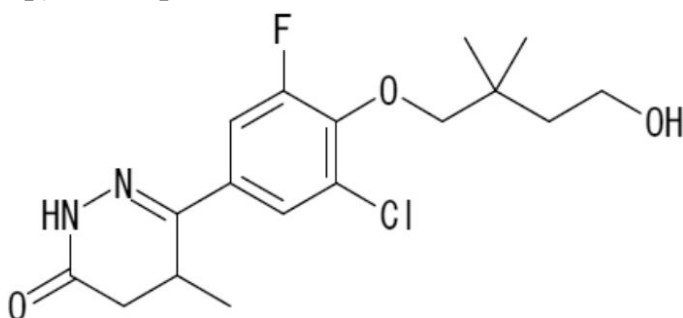
【0452】

適当な出発原料を用い、実施例98と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例99)

6-[3-クロロ-5-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化354】



20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.57 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.83 (2H, d, J = 1.5 Hz), 4.32 (1H, brs), 7.64 (1H, dd, J = 12.6, 2.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 2.1 Hz), 11.06 (1H, s).

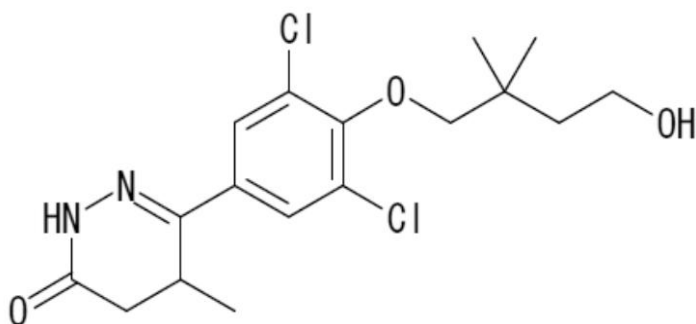
【0453】

30

(実施例100)

6-[3,5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化355】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.07 (6H, s), 1.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.71 (2H, s), 4.19-4.45 (1H, m), 7.82 (2H, s), 11.08 (1H, s).

【0454】

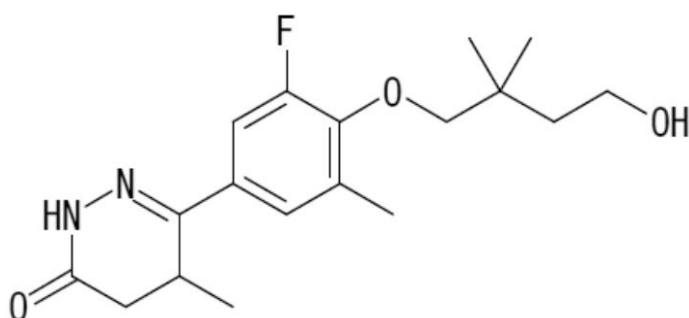
(実施例101)

6-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4

50

,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 5 6】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.57 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.6, 6.8$ Hz), 3.27-3.42 (1H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.72 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.32 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 10.95 (1H, s).

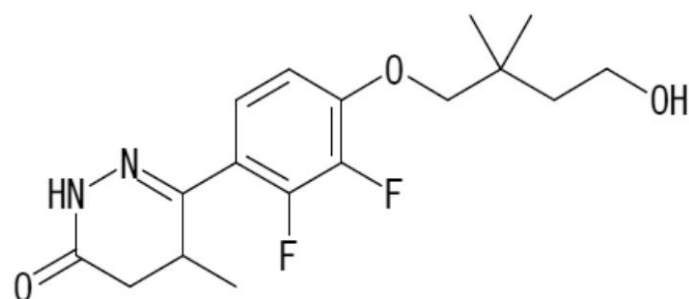
【 0 4 5 5】

(実施例 1 0 2)

6-[2,3-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 5 7】

20



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.55 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.22 (1H, m), 3.51 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.34 (1H, brs), 7.02-7.12 (1H, m), 7.38 (1H, td, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 11.02 (1H, s).

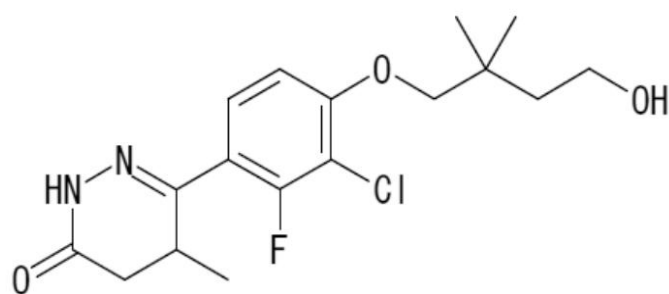
30

【 0 4 5 6】

(実施例 1 0 3)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 5 8】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.57 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz), 3.07-3.22 (1H, m), 3.51 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (2H, s), 4.34 (1H, brs), 7.05 (1H, dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 11.01 (1H, s).

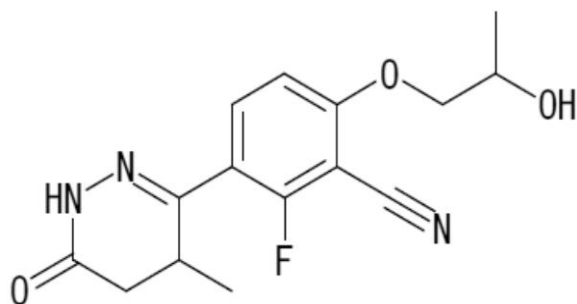
【 0 4 5 7】

50

(実施例 104)

2-フルオロ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリルの製造

【化 3 5 9】



10

6-[3-ブromo-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例 48、180 mg)、シアン化亜鉛(105 mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(29 mg)のDMF(2.5 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加えた後、セライトのパッドを通して濾過した。有機層を分取し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=40：60→0：100)にて精製後、ジイソプロピルエーテルにて結晶化した。沈殿物を濾取して、白色固体の表題化合物(93 mg)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.11-3.22 (1H, m), 3.95-4.14 (3H, m), 4.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 11.09 (1H, s).

【0458】

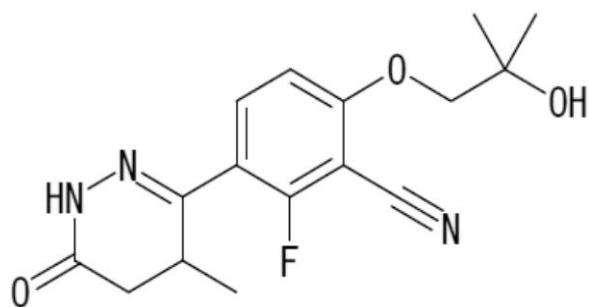
適当な出発原料を用い、実施例 104と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 105)

2-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリルの製造

【化 3 6 0】

30



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.23 (6H, s), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.77 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 11.09 (1H, s).

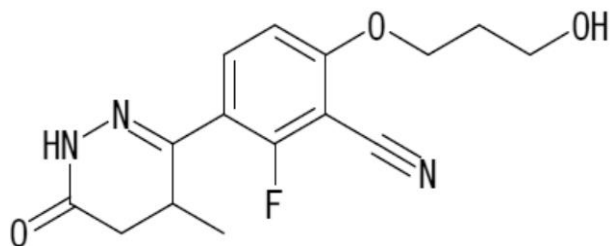
40

【0459】

(実施例 106)

2-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリルの製造

【化 3 6 1】



6-[3-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例 1 2、150 mg)、シアン化亜鉛(108 mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24 mg)の DMF (1.5 mL) 溶液を 100℃ にて終夜攪拌した。放冷後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(97 mg)を追加後、100℃ にて更に 1 日攪拌した。室温放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、セライトのパッドを通して濾過した。有機層を分取し、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過後、溶媒を留去して、固体(191 mg)を得た。これを DMF (2.0 mL) に溶解し、イミダゾール(34 mg)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(69 mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。イミダゾール(34 mg)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(69 mg)を追加した後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=85：15→15：85)にて精製して、白色固体(45 mg)を得た。白色固体(45 mg)の THF (1.0 mL) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF 溶液、0.16 mL)を加えた。室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水および飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=10：90→0：100→酢酸エチル：メタノール=90：10)にて精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄後、濾取して、白色固体の表題化合物(26 mg)を得た。

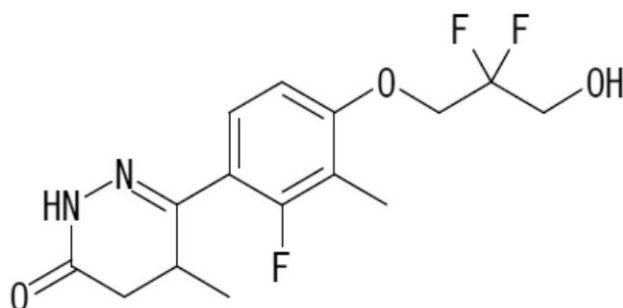
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.86-1.96 (2H, m), 2.26 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.5 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 4.25-4.33 (2H, m), 4.58-4.66 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.92 (1H, t, J = 8.9 Hz), 11.09 (1H, s).

【0 4 6 0】

(実施例 1 0 7)

6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 6 2】



安息香酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル(参考例 1 6 6、253 mg)のメタノール(2 mL)溶液に、5M水酸化ナトリウム水溶液(0.349 mL)を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗固形物をヘプタン/酢酸エチルから再結晶して白色固体の表題化合物(117 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.7, 3.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.06-3.20 (1H, m), 3.71-3.87 (2H, m), 4.39 (2H, t, $J = 12.6$ Hz), 5.65-5.73 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.95 (1H, s).

【0461】

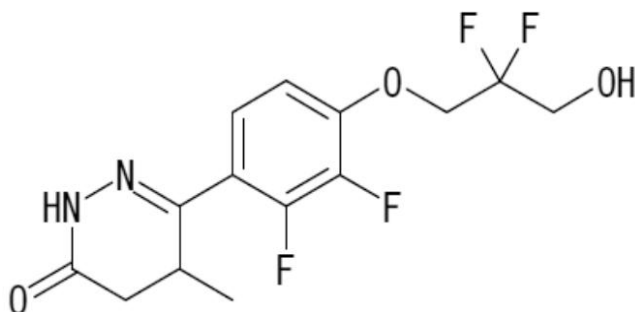
適当な出発原料を用い、実施例107と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例108)

6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジフルオロフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化363】

10



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.4$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.76 (2H, td, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 4.51 (2H, t, $J = 12.8$ Hz), 5.71 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15-7.24 (1H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 11.06 (1H, s).

20

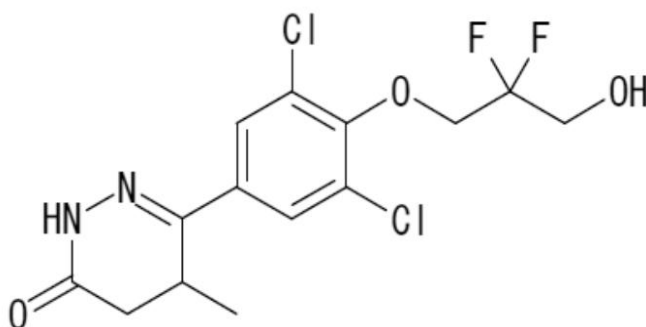
【0462】

(実施例109)

6-[3,5-ジクロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化364】

30



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.37-3.49 (1H, m), 3.82 (2H, td, $J = 13.9, 6.1$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 13.2$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.85 (2H, s), 11.11 (1H, s).

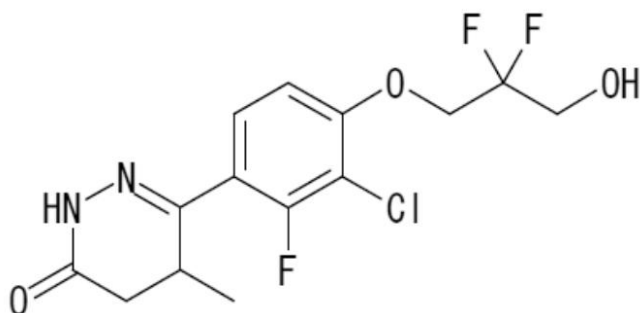
40

【0463】

(実施例110)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 6 5】



10

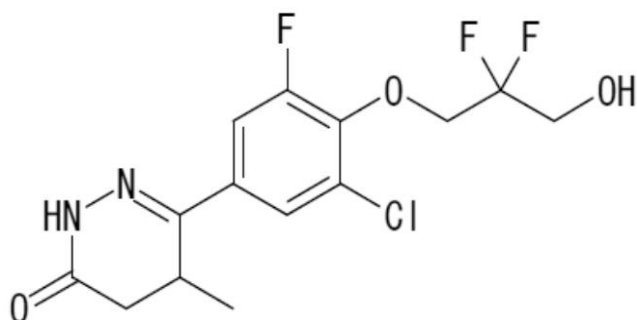
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.8$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.09-3.22 (1H, m), 3.80 (2H, td, $J = 13.7, 6.2$ Hz), 4.51 (2H, t, $J = 12.6$ Hz), 5.70 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.53-7.61 (1H, m), 11.04 (1H, s).

【0 4 6 4】

(実施例 1 1 1)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-フルオロフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 6 6】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 3.80 (2H, td, $J = 13.8, 6.1$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 13.1$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.63-7.74 (2H, m), 11.09 (1H, s).

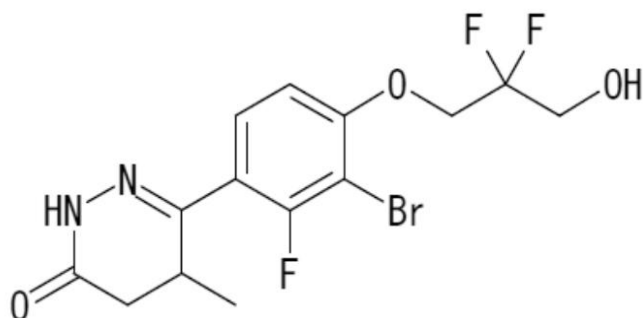
30

【0 4 6 5】

(実施例 1 1 2)

6-[3-ブromo-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 6 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.08-3.21 (1H, m), 3.82 (2H, td, $J = 13.8, 6.2$ Hz), 4.50 (2H, t, $J = 12.3$ Hz), 5.70 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 11.04 (1H, s).

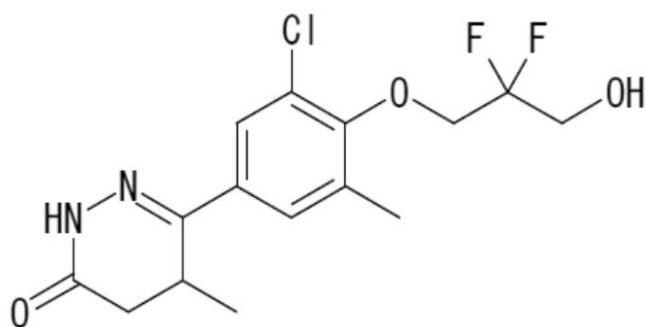
50

【0466】

(実施例113)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化368】



10

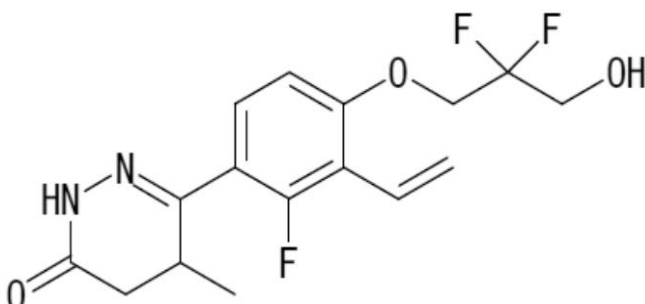
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.33-3.45 (1H, m), 3.81 (2H, td, $J = 13.9, 6.0$ Hz), 4.27 (2H, t, $J = 13.4$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 11.00 (1H, s).

【0467】

(実施例114)

6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化369】



30

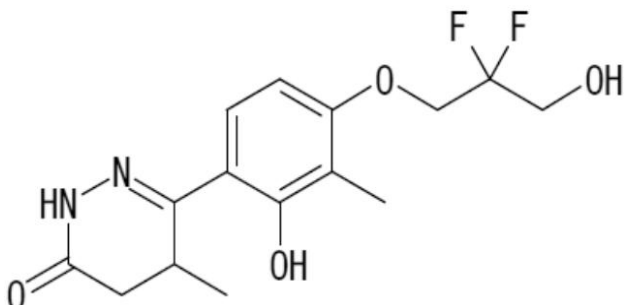
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.13 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 3.20-3.31 (1H, m), 4.00 (2H, td, $J = 12.5, 7.1$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 5.56-5.63 (1H, m), 5.98-6.06 (1H, m), 6.70-6.83 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.57 (1H, brs).

【0468】

(実施例115)

6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化370】



40

メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-[3-(メトキシメチルオキシ)-2-メチル-4-(4-メチル-6-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリダジン-3-イル)フェノキシ]プロピル(参考例141、

50

80 mg)、安息香酸ナトリウム(51 mg)のDMF(2 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、180 °Cにて30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=50：50)で精製して無色油状物を得た。これをエタノール(2 mL)に溶解し、5M水酸化ナトリウム水溶液(0.046 mL)を加え室温にて1時間攪拌した。水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣をエタノール(2 mL)に溶解後、塩化水素(2Mエタノール溶液, 0.058 mL)を加え室温にて終夜攪拌した。沈殿物を濾取して白色固体の表題化合物(20 mg)を得た。

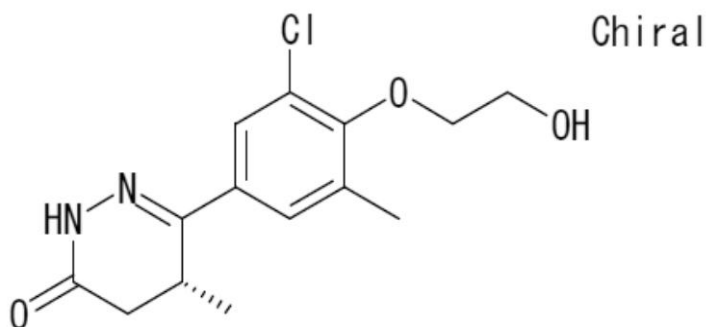
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.04 (3H, s), 2.27 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.47-3.61 (1H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.35 (2H, t, J = 12.7 Hz), 5.66 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.06 (1H, s), 12.54 (1H, s).

【0469】

(実施例116)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化371】



4-ブロモ安息香酸 2-{2-クロロ-6-メチル-4-[(2R)-2-メチル-3-{[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバモイル}プロパノイル]フェノキシ}エチル(参考例175、300 mg)の2-プロパノール(5.0 mL)溶液に、酢酸(0.272 mL)、ヒドラジン-水和物(0.115 mL)を加えた後、60 °Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=80：20→50：50)で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンで分散洗浄後、濾取して、無色固体(168 mg)を得た。これをエタノール(5.0 mL)に溶解し、5M水酸化ナトリウム水溶液(0.140 mL)を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=25：75→0：100)で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して無色固体の表題化合物(50 mg, >99% ee)を得た。光学純度は高速液体クロマト

グラフィー(HPLC)分析で測定した。

旋光度：[α]_D²⁴ -322.4° (c=0.21, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.28 (1H, t, J = 6.4 Hz), 2.37 (3H, s), 2.44-2.52 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.23-3.34 (1H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, brs).

<光学純度分析のHPLC条件>

カラム；Daicel CHIRALPAK IA column (0.46 cmφ x 25 cm)、溶離液：ヘキサン/エタノール = 60 / 40、流速：1.0 ml/min.、検出：UV (254 nm).

保持時間：7.22分(>99 %ee).

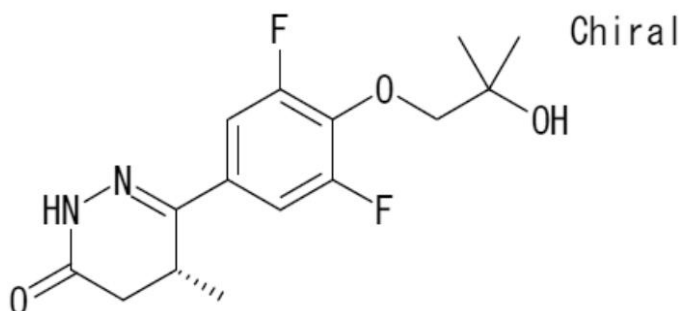
【0470】

以下の実施例117～127の絶対配置については、実施例116との比較により推定した。

(実施例117)

(5R)-(-)-6-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化372】



10

6-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例30、267 mg)を以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィにより光学分取を行った後、ヘプタン/エタノールから再結晶して、白色固体の表題化合物(33 mg, 99% ee)を得た。

20

<分取条件>

カラム: Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=60/40

流速: 12 ml/min

検出: UV (254 nm).

<光学純度分析HPLC条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液: アセトニトリル/水=50/50

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 4.6 min

$[\alpha]_D^{24} -306.4^\circ$ (c=0.25, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (6H, s), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.34-3.44 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.62 (1H, s), 7.43-7.60 (2H, m), 11.05 (1H, s).

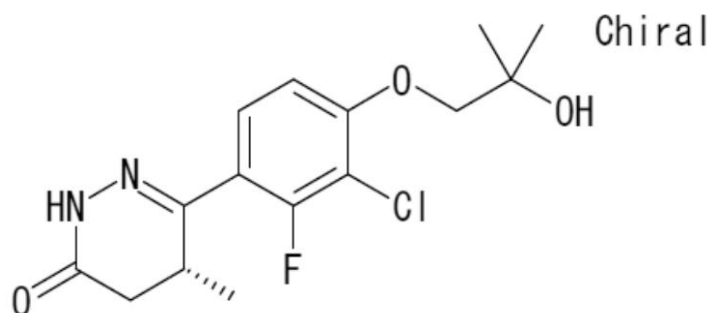
30

【0471】

(実施例118)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化373】



40

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4

50

,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例 2 9、200 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルクロマトグラフィにより光学分取を行った後、2-プロパノールから再結晶して白色固体の表題化合物(46 mg, 95% ee)を得た。

<分取条件>

カラム: Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=70/30

流速: 12 ml/min

検出: UV (254 nm).

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=30/70

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 5.2 min

旋光度: $[\alpha]_D^{24} -123.0^\circ$ (c=0.28, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (6H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.5$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.69 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 11.01 (1H, s).

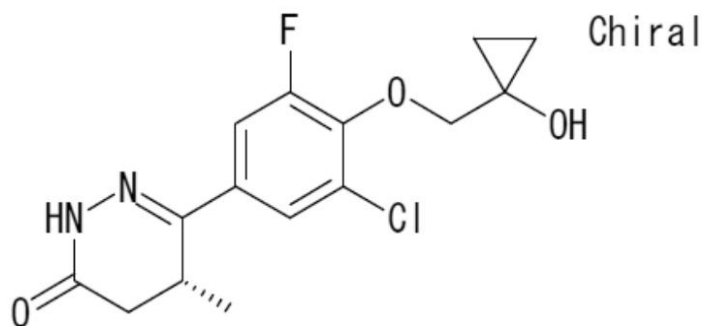
【0 4 7 2】

適当な出発原料を用い、実施例 1 1 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 1 9)

(5R)-(-)-6-{3-クロロ-5-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 7 4】



光学純度: >99% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=40/60

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 6.0 min

旋光度: $[\alpha]_D^{24} -274.6^\circ$ (c=0.31, MeOH)

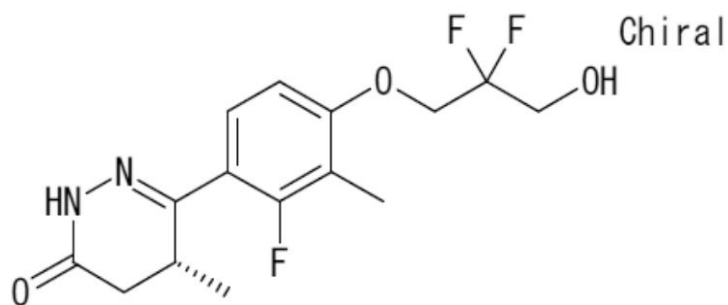
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.61-0.73 (4H, m), 1.04 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.34-3.47 (1H, m), 4.10 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.58-7.72 (2H, m), 11.06 (1H, s).

【0 4 7 3】

(実施例 1 2 0)

(5R)-(-)-6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 7 5】



6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例 1 0 7、130 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィにより光学分取を行った後、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して、白色固体の表題化合物(33 mg, 99% ee)を得た。

<分取条件>

カラム：Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=75/25

流速：12 ml/min

検出：UV (254 nm).

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=50/50

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：5.7 min

旋光度： $[\alpha]_D^{27} -101.5^\circ$ (c=0.29, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.7, 3.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.05-3.18 (1H, m), 3.79 (2H, td, $J = 13.7, 6.0$ Hz), 4.39 (2H, t, $J = 12.6$ Hz), 5.68 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 10.95 (1H, s).

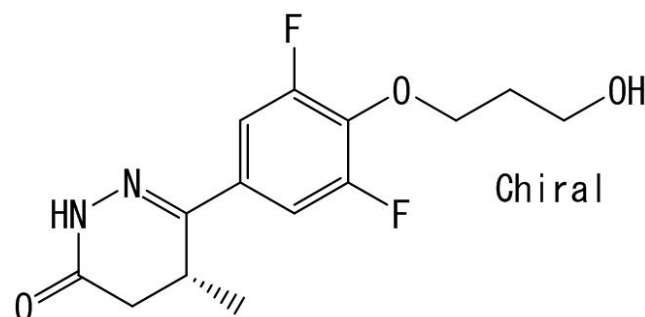
【 0 4 7 4】

適当な出発原料を用い、実施例 1 2 0 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 2 1)

(5R)-(-)-6-[3,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 7 6】



光学純度：95% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=60/40

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：6.9 min

$[\alpha]_D^{24} -293.5^\circ$ (c=0.30, MeOH)

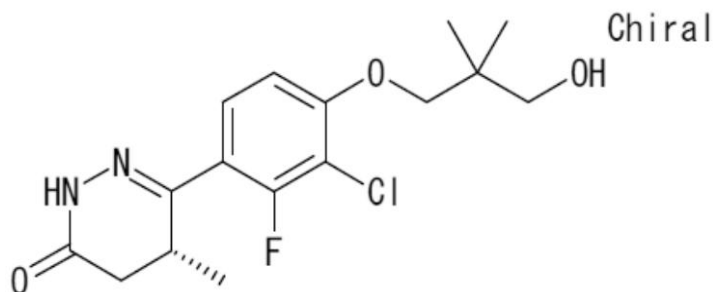
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 2.24 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz), 3.36-3.46 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.44-7.59 (2H, m), 11.05 (1H, s).

【0475】

(実施例122)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化377】



光学純度：96% ee

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=60/40

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：7.2 min

$[\alpha]_D^{24} -114.2^\circ$ (c=0.28, MeOH)

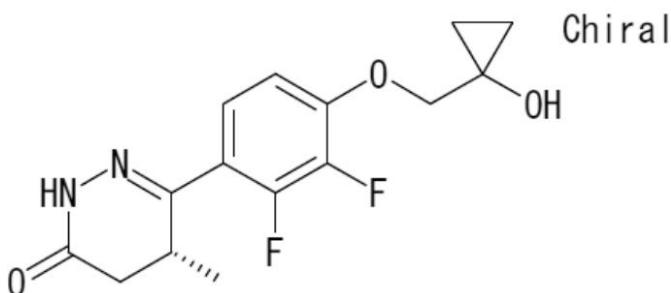
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.66 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 11.01 (1H, s).

【0476】

(実施例123)

(5R)-(-)-6-[2,3-ジフルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化378】



光学純度：99% ee

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=60/40

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：8.0 min

$[\alpha]_D^{24} -138.7^\circ$ (c=0.44, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.61-0.76 (4H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 3.11-3.22 (1H, m), 4.12 (2H, s), 5.66 (1H, s), 7.05-7.14 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 11.03 (1H, s).

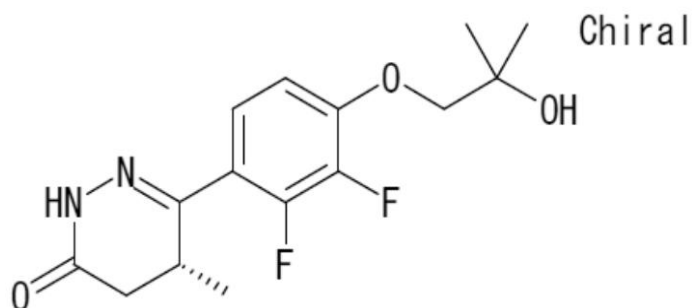
【0477】

(実施例124)

(5R)-(-)-6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化379】

10



6-[2,3-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(実施例27、117 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィにより光学分取を行った後、エタノール/ヘプタンから再結晶して白色固体の表題化合物(30 mg, 99% ee)を得た。

20

<分取条件>

カラム：Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=80/20

流速：12 ml/min

検出：UV (254 nm).

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液：アセトニトリル/水=40/60

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：5.9 min

旋光度： $[\alpha]_D^{24} -137.6^\circ$ (c=0.38, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (6H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 6.7$ Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.71 (1H, s), 7.05-7.14 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 11.02 (1H, s).

【0478】

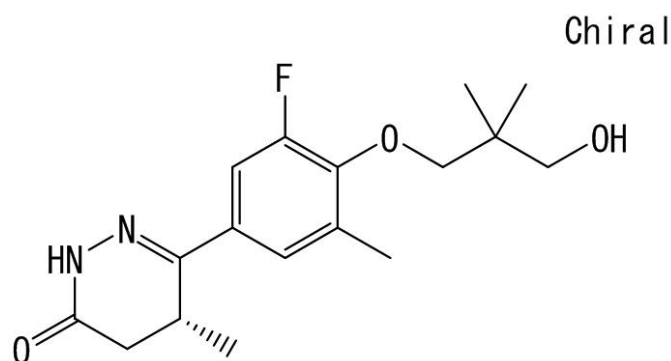
適当な出発原料を用い、実施例124と同様にして以下の化合物を製造した。

40

(実施例125)

(5R)-(-)-6-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 0】



10

光学純度: >99% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=50/50

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 5.6 min

 $[\alpha]_D^{24} -249.7^\circ$ (c=0.23, MeOH)

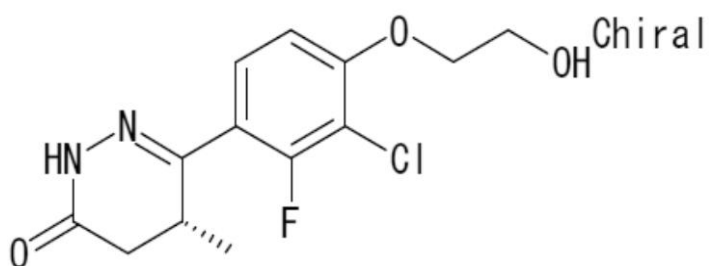
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (6H, s), 1.05 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.22 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.27-3.42 (1H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.38-7.49 (2H, m), 10.95 (1H, s).

【0 4 7 9】

(実施例 1 2 6)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 1】



30

光学純度: 98% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=60/40

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 8.4 min

 $[\alpha]_D^{24} -137.2^\circ$ (c=0.22, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 3.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.17 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 11.01 (1H, s).

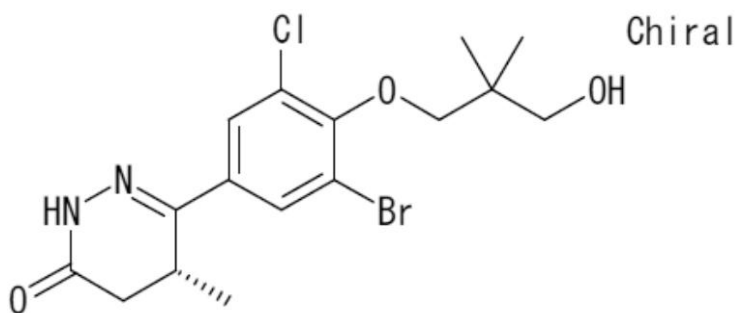
【0 4 8 0】

(実施例 1 2 7)

40

50

(5R)-(-)-6-[3-ブロモ-5-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 3 8 2】



10

光学純度: 97% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=60/40

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 5.5 min

$[\alpha]_D^{24} -231.9^\circ$ (c=0.18, MeOH)

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (6H, s), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz), 3.34 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.37-3.47 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.58 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 11.08 (1H, s).

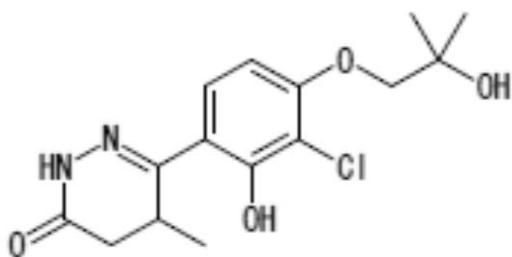
【0 4 8 1】

(実施例 1 2 8)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 3 8 3】

30



6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 2 1 2、130 mg)のエタノール(2.0 mL)溶液に、塩化水素(2Mエタノール溶液、0.351 mL)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、ジエチルエーテルを加え分散洗浄し白色固体の表題化合物(100 mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (6H, s), 2.25-2.34 (1H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz), 3.48-3.60 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.67 (1H, brs), 6.73 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 11.13 (1H, s), 13.01 (1H, s).

【0 4 8 2】

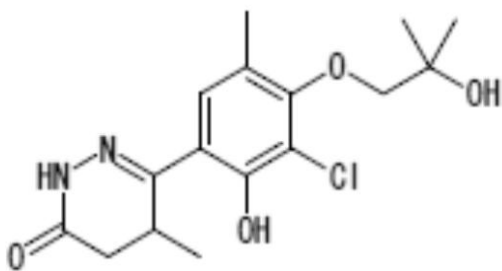
適当な出発原料を用い、実施例 1 2 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 2 9)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5

50

-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 3 8 4】



10

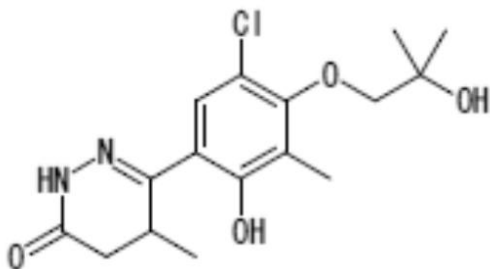
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz), 3.51-3.61 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.63 (1H, s), 7.46 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.78 (1H, s).

【 0 4 8 3 】

(実施例 1 3 0)

6-[5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 5】



20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (1H, dd, J = 16.8, 0.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 16.8, 6.7 Hz), 3.50-3.66 (3H, m), 4.66 (1H, s), 7.55 (1H, s), 11.18 (1H, s), 12.60 (1H, s).

【 0 4 8 4 】

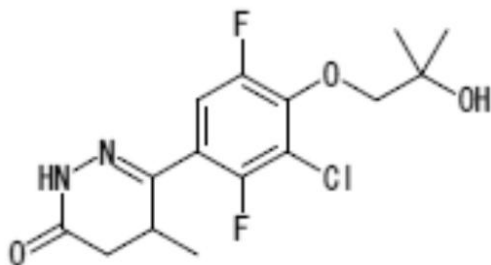
30

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 3 1)

6-[3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 6】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.24 (6H, s), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.5 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.91-3.97 (2H, m), 4.66 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 12.3, 7.1 Hz), 11.13 (1H, s).

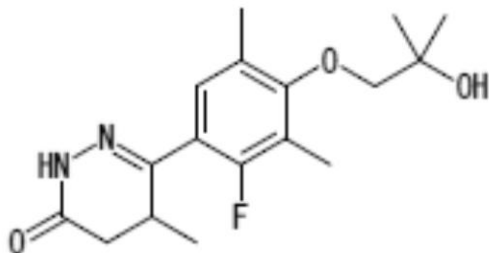
【 0 4 8 5 】

(実施例 1 3 2)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

50

【化 3 8 7】



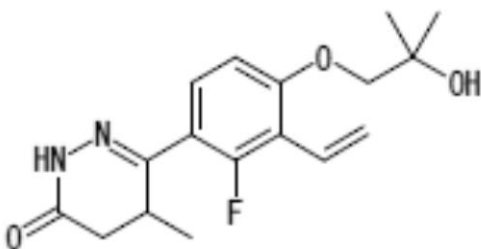
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.27 (6H, s), 2.17 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.22 (3H, s), 2.23 (1H, dd, J = 16.8, 3.8 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.7 Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 3.51 (2H, s), 4.65 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.96 (1H, s).

【0 4 8 6】

(実施例 1 3 3)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 8】



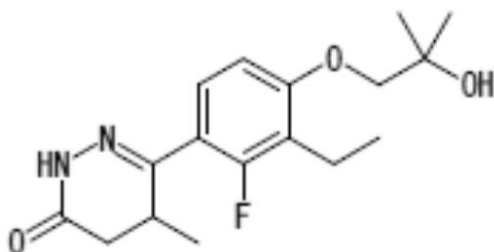
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.23 (6H, s), 2.23 (1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.71 (1H, s), 5.53-5.60 (1H, m), 6.03-6.11 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 18.1, 12.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.8 Hz), 10.96 (1H, s).

【0 4 8 7】

(実施例 1 3 4)

6-[3-エチル-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 8 9】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24 (6H, s), 2.22 (1H, dd, J = 16.9, 3.9 Hz), 2.61-2.71 (3H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 9.0 Hz), 10.92 (1H, s).

【0 4 8 8】

(実施例 1 3 5)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-ビニルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2

20

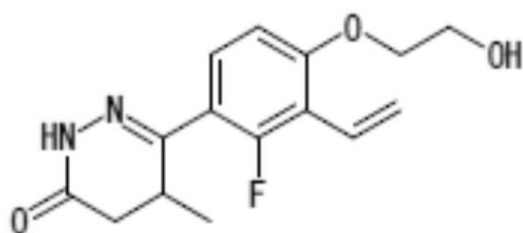
30

40

50

H-ピリダジン-3-オン

【化 3 9 0】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.03 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.9, 3.9 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.54 (1H, dt, J = 12.2, 2.0 Hz), 6.06 (1H, dt, J = 18.1, 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 18.1, 12.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.8 Hz), 10.95 (1H, s).

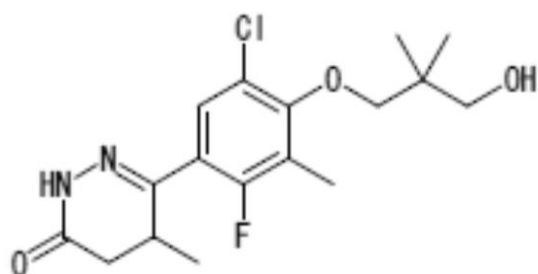
【 0 4 8 9 】

適当な出発原料を用い、実施例 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 3 6)

6-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 9 1】



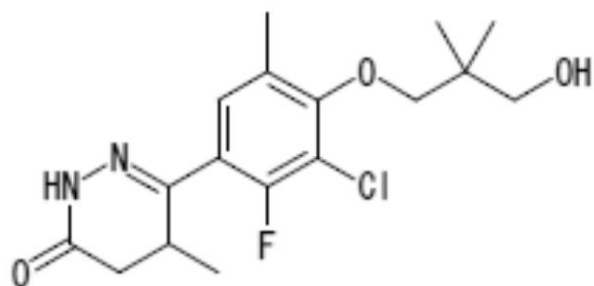
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.20-2.29 (4H, m), 2.68 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.66 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.06 (1H, s).

【 0 4 9 0 】

(実施例 1 3 7)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 9 2】



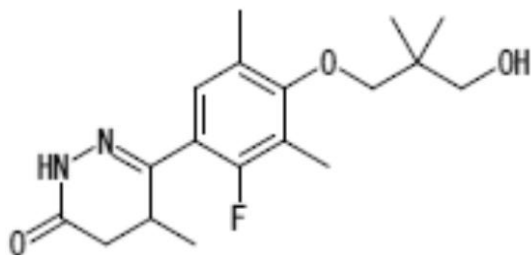
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21-2.30 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.68 (2H, s), 4.62 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.07 (1H, s).

【 0 4 9 1 】

(実施例 138)

6-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 393】



10

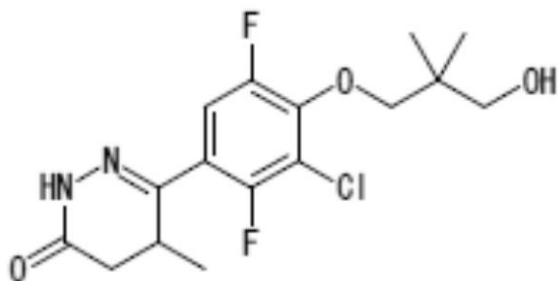
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99 (6H, s), 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.16 (3H, d, J = 2.1 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz), 3.06-3.16 (1H, m), 3.35 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.50 (2H, s), 4.62 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.96 (1H, s).

【0492】

(実施例 139)

6-[3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 394】



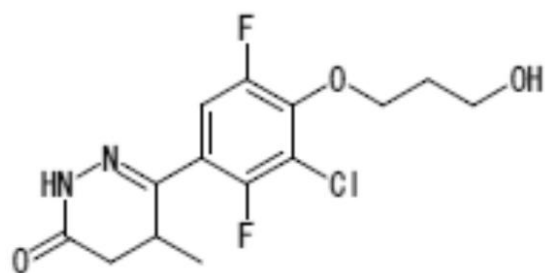
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (6H, s), 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.5 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 3.29-3.33 (2H, m), 3.98-4.00 (2H, m), 4.63 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 12.5, 7.1 Hz), 11.13 (1H, s).

【0493】

(実施例 140)

6-[3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 395】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.82-1.92 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 12.1, 7.1 Hz), 11.14 (1H, s).

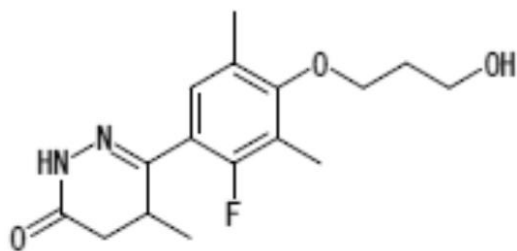
50

【0494】

(実施例141)

6-[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化396】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.84-1.94 (2H, m), 2.15 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.53 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.96 (1H, s).

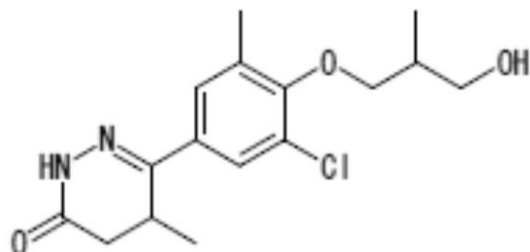
【0495】

(実施例142)

6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

20

【化397】



30

6-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例86、251 mg)、4-メチルベンゼンスルホン酸 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル(364 mg)、炭酸セシウム(647 mg)のNMP(3.0 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=50：50→0：100→酢酸エチル：メタノール=90：10)で精製後、ジイソプロピルエーテル/2-プロパノールより結晶化して、白色粉末の表題化合物(224 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.01-2.07 (1H, m), 2.22 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.31 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.35-3.54 (3H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.56 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.99 (1H, s).

40

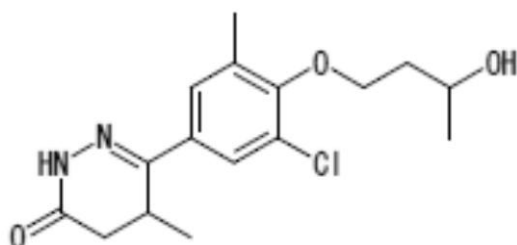
【0496】

適当な出発原料を用い、実施例142と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例143)

6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 9 8】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 2.23 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.31 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 3.33-3.42 (1H, m), 3.82-4.03 (3H, m), 4.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.99 (1H, s).

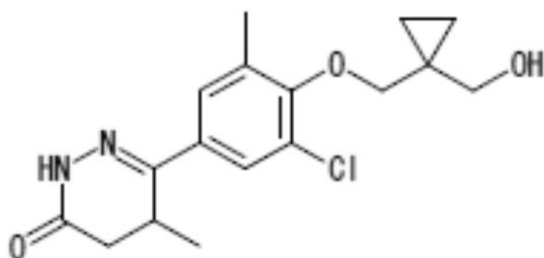
【 0 4 9 7】

適当な出発原料を用い、実施例 9 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 4 4)

6-{3-クロロ-4-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルメトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 9 9】



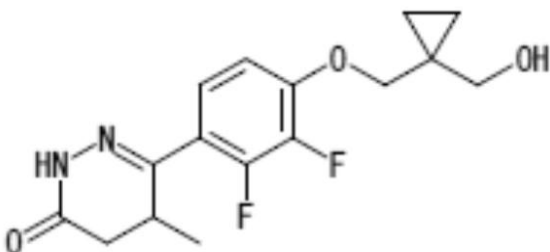
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.52-0.55 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.22 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.32 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 3.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.80 (2H, s), 4.57 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.97 (1H, s).

【 0 4 9 8】

(実施例 1 4 5)

6-{2,3-ジフルオロ-4-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルメトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 0】



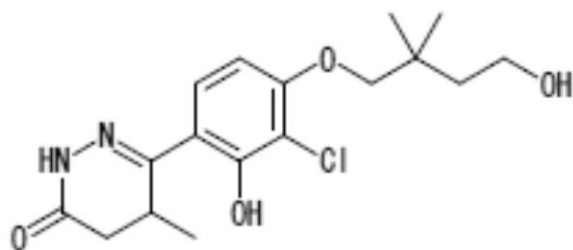
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.52-0.54 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.20 (1H, m), 3.39 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.03 (2H, s), 4.67 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 11.02 (1H, s).

【 0 4 9 9】

(実施例 1 4 6)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブトキシ)フェニル]-5-メチル

-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造
【化 4 0 1】



6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 9 9、250 mg)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,2-ジメチルブタン-1-オール(214 mg)、トリフェニルホスフィン(285 mg)、アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(255 mg)、の THF (10 mL) 溶液を室温にて終夜撹拌した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=67：33→33：67)にて精製して、目的の中間体を含む混合物を得た。この中間体のエタノール(2.0 mL)混合液に、塩化水素(2Mエタノール溶液、1.0 mL)を加えて室温にて終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、濾液を濃縮して得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンで分散洗浄し、無色固体の表題化合物(28 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (6H, s), 1.10 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.29 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.47-3.60 (3H, m), 3.79 (2H, s), 4.32 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.12 (1H, s), 13.00 (1H, s).

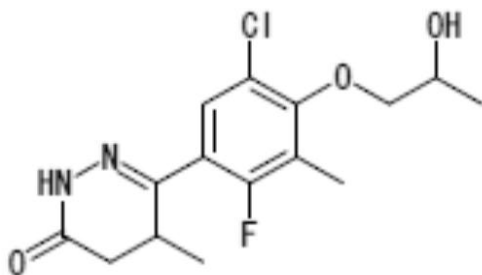
【0 5 0 0】

適当な出発原料を用い、実施例 4 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 4 7)

6-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 2】



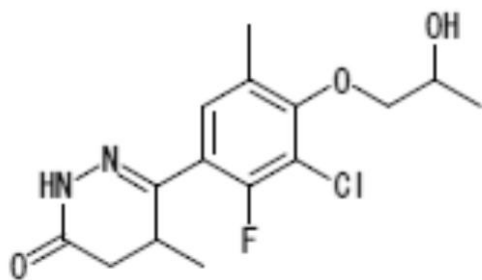
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.20-2.29 (4H, m), 2.68 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.90-4.95 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.06 (1H, s).

【0 5 0 1】

(実施例 1 4 8)

6-[3-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 3】



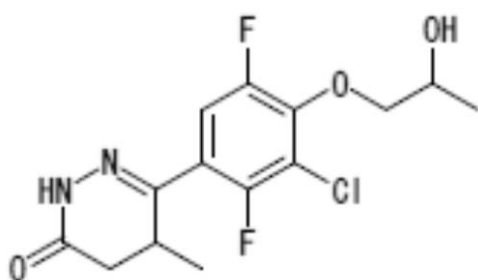
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.29 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.09-3.20 (1H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.07 (1H, s).

【 0 5 0 2】

(実施例 1 4 9)

6-[3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 4】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.5 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.11-3.23 (1H, m), 3.89-4.12 (3H, m), 4.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 12.3, 7.1 Hz), 11.14 (1H, s).

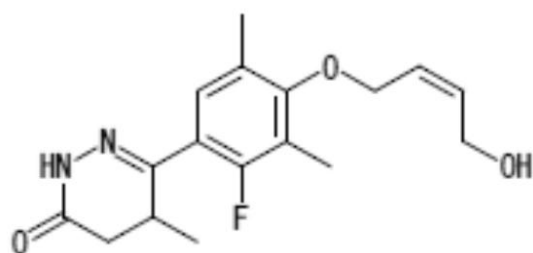
【 0 5 0 3】

適当な出発原料を用い、実施例 7 6 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 5 0)

6-{2-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-3,5-ジメチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 5】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.16 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.06-3.16 (1H, m), 3.97-4.07 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m), 4.77 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.68-5.79 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.97 (1H, s).

【 0 5 0 4】

(実施例 1 5 1)

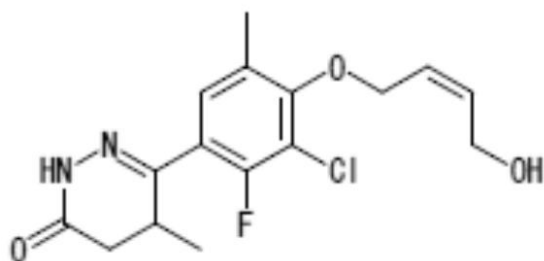
20

30

40

50

6-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 0 6】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.22-2.32 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.10-3.19 (1H, m), 3.97-4.07 (2H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 4.78 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.69-5.81 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.08 (1H, s).

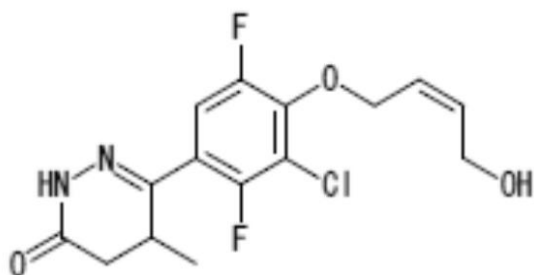
【 0 5 0 5 】

(実施例 1 5 2)

6-{3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 7】

20



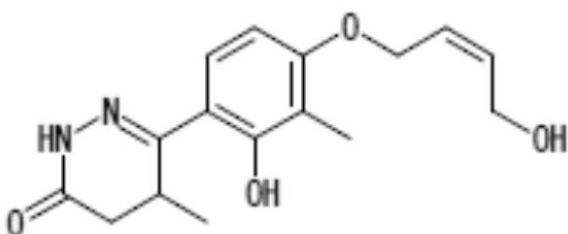
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.76-4.86 (3H, m), 5.63-5.82 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 12.0, 7.1 Hz), 11.14 (1H, s).

【 0 5 0 6 】

(実施例 1 5 3)

6-{2-ヒドロキシ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 0 8】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.01 (3H, s), 2.27 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 4.05-4.14 (2H, m), 4.65-4.71 (2H, m), 4.81 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.60-5.77 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.04 (1H, s), 12.48 (1H, s).

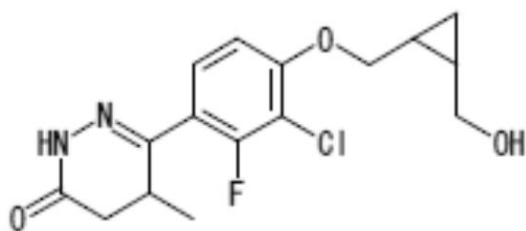
【 0 5 0 7 】

(実施例 1 5 4)

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ

50

}フェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 0 9】

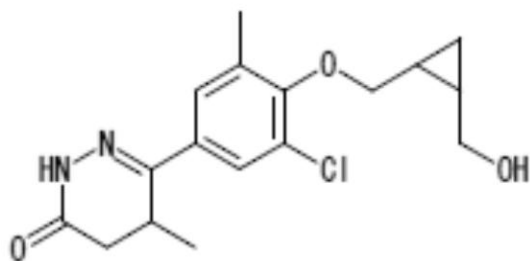


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.36-0.43 (1H, m), 0.77-0.85 (1H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.14-1.26 (1H, m), 1.29-1.40 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J = 16.7, 3.5 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 6.8 Hz), 3.09-3.21 (1H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.39-4.47 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).

【 0 5 0 8】

(実施例 1 5 5)

6-(3-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 0】

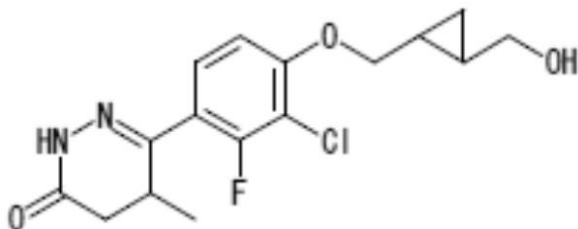


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.28-0.35 (1H, m), 0.74-0.83 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.11-1.23 (1H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.33-3.51 (3H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 10.98 (1H, s).

【 0 5 0 9】

(実施例 1 5 6)

6-(3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2S*)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}フェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 1】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.49-0.58 (2H, m), 0.99-1.20 (5H, m), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.5 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.07-3.20 (1H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.02-7.11 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).

【 0 5 1 0】

(実施例 1 5 7)

10

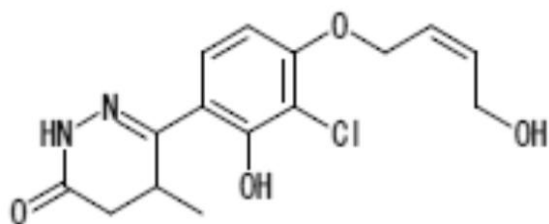
20

30

40

50

6-{3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 2】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.26-2.32 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz), 3.49-3.61 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.75-4.86 (3H, m), 5.59-5.69 (1H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.13 (1H, s), 13.02 (1H, s).

【 0 5 1 1 】

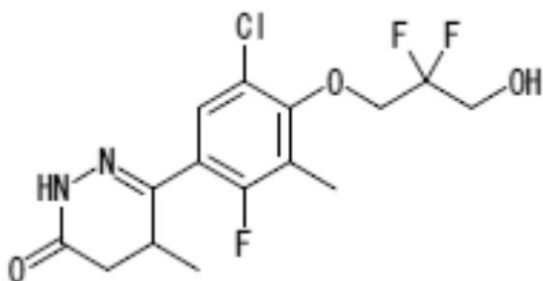
適当な出発原料を用い、実施例 1 0 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 5 8)

6-[5-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 1 3】

20



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21-2.31 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 3.80 (2H, td, J = 13.8, 6.1 Hz), 4.32 (2H, t, J = 13.5 Hz), 5.68 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.08 (1H, s).

30

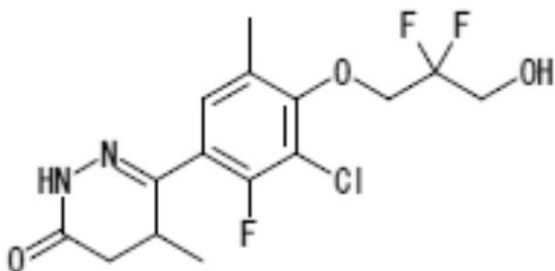
【 0 5 1 2 】

(実施例 1 5 9)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 1 4】

40



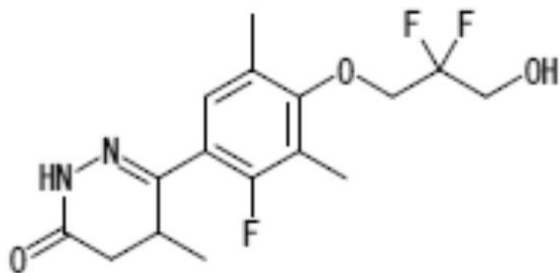
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.9, 3.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.81 (2H, td, J = 13.9, 6.1 Hz), 4.32 (2H, t, J = 13.4 Hz), 5.67 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.09 (1H, s).

【 0 5 1 3 】

50

(実施例 160)

6-[4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 5】



10

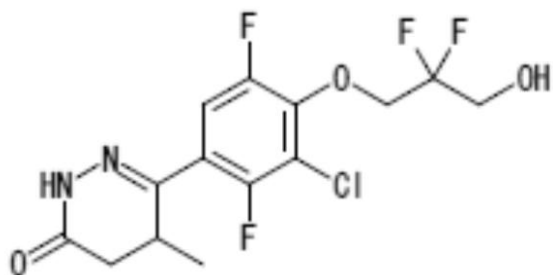
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.18 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.237 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.238 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.80 (2H, td, J = 13.8, 6.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 13.3 Hz), 5.68 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.00 (1H, s).

【0514】

(実施例 161)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 6】

20



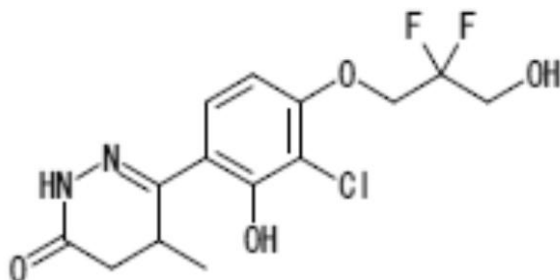
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.27 (1H, dd, J = 16.9, 3.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.79 (2H, td, J = 13.8, 6.2 Hz), 4.55 (2H, t, J = 13.1 Hz), 5.68 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 12.2, 7.1 Hz), 11.16 (1H, s).

30

【0515】

(実施例 162)

6-[3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 1 7】



40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.29 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.50-3.62 (1H, m), 3.80 (2H, td, J = 13.9, 6.4 Hz), 4.46 (2H, t, J = 12.5 Hz), 5.68 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.3 Hz), 11.16 (1H, s), 13.08 (1H, s).

50

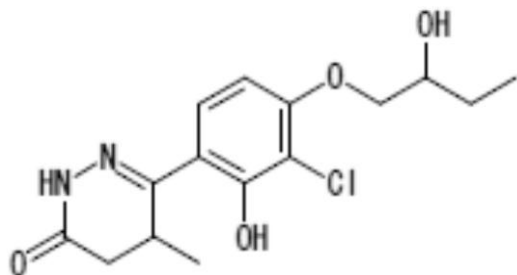
【0516】

適当な出発原料を用い、実施例74と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例163)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化418】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.37-1.51 (1H, m), 1.56-1.70 (1H, m), 2.29 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.49-3.60 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.3 Hz), 11.13 (1H, s), 13.00-13.03 (1H, m).

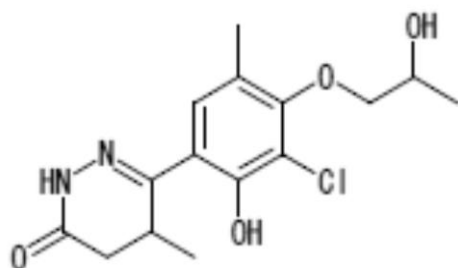
【0517】

20

(実施例164)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化419】



30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.25 (3H, s), 2.30 (1H, dd, J = 16.8, 1.1 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.8, 6.7 Hz), 3.51-3.61 (1H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 7.46 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.78 (1H, s).

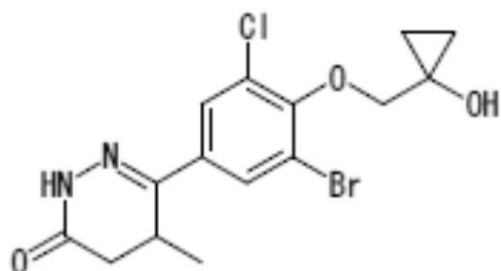
【0518】

(実施例165)

6-{3-ブromo-5-クロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

40

【化420】



6-(3-ブromo-5-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン

50

-3-オン(参考例 8 7、318 mg)および[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロプロピル]メタノール(207 mg)のTHF(5.0 mL)溶液に、0°Cでトリフェニルホスフィン(315 mg)およびアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(281 mg)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、溶媒留去した。酢酸エチルにて希釈後、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=71：29→50：50→32：68)にて精製して、無色非晶質を得た。これをエタノール(5.0 mL)に溶解させた後、ピリジニウム p-トルエンスルホナート(23 mg)を加えた後、60°Cにて30分間攪拌した。放冷後、反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄することで白色固体の表題化合物(282 mg)を得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.67-0.78 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.36-3.46 (1H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 5.63 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.08 (1H, s).

【0519】

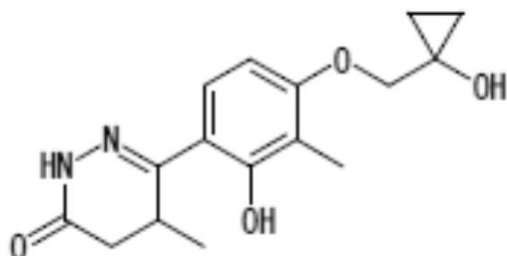
適当な出発原料を用い、実施例 1 6 5と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 6 6)

6-{2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

20

【化421】



30

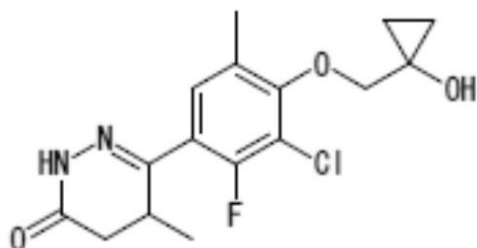
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.60-0.73 (4H, m), 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.05 (3H, s), 2.26 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 5.55 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.02 (1H, s), 12.45 (1H, s).

【0520】

(実施例 1 6 7)

6-{3-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化422】



40

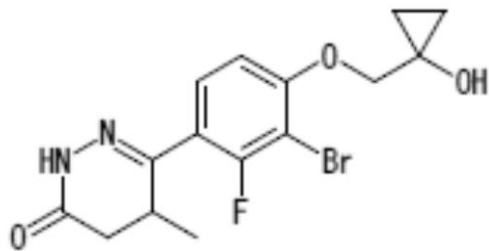
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.61-0.74 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz), 2.32 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.95 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.39-7.45 (1H, m), 11.06 (1H, s).

【0521】

50

(実施例 168)

6-{3-ブromo-2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 2 3】



10

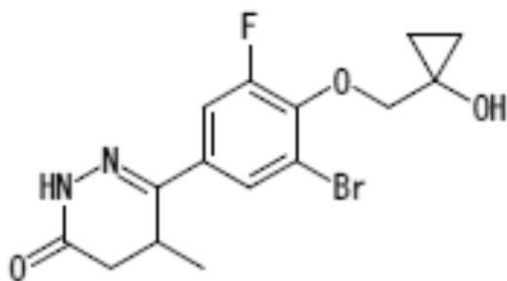
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.64-0.76 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 4.15 (2H, s), 5.59 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 9.0, 1.0 Hz), 7.56 (1H, t, J = 9.0 Hz), 11.01 (1H, s).

【0522】

(実施例 169)

6-{3-ブromo-5-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 2 4】

20



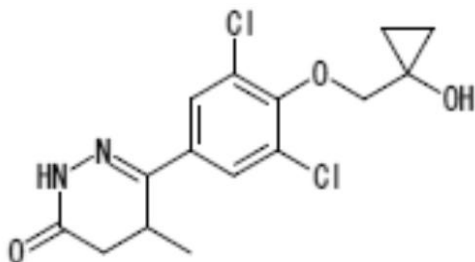
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.65-0.72 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.23 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.9 Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 4.09 (2H, s), 5.55 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 12.5, 2.1 Hz), 7.81 (1H, t, J = 2.1 Hz), 11.06 (1H, s).

30

【0523】

(実施例 170)

6-{3,5-ジクロロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 2 5】



40

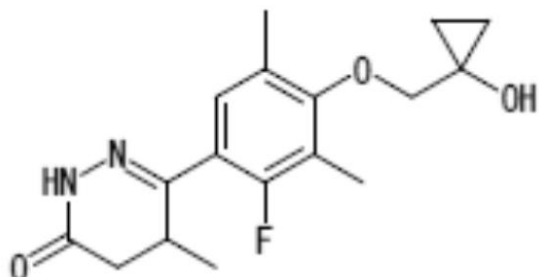
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66-0.75 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.9, 7.0 Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 4.01 (2H, s), 5.61 (1H, s), 7.81 (2H, s), 11.08 (1H, s).

【0524】

(実施例 171)

50

6-{2-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3,5-ジメチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 2 6】



10

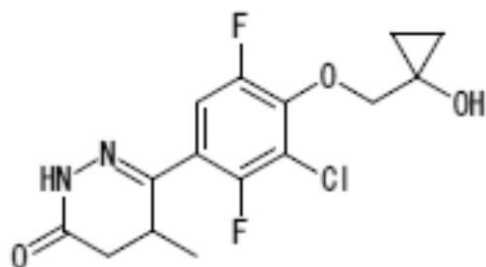
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.59-0.71 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.19 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.8, 3.8 Hz), 2.24 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 16.8, 6.7 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.77 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.96 (1H, s).

【 0 5 2 5 】

(実施例 1 7 2)

6-{3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 2 7】

20



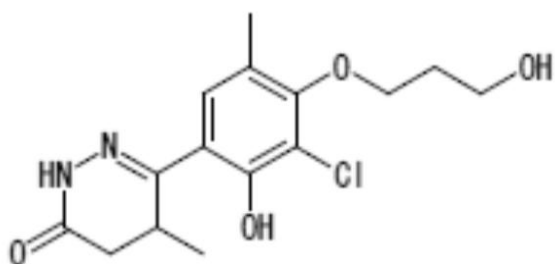
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.62-0.72 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 16.8, 3.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 12.1, 7.1 Hz), 11.13 (1H, s).

30

【 0 5 2 6 】

(実施例 1 7 3)

6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造
【化 4 2 8】



40

6-[3-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 2 0 3、313 mg)および3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール(208 mg)のTHF(5.0 mL)溶液に、0℃でトリフェニルホスフィン(341 mg)およびアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)(304 mg)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。溶媒留去後、酢酸エチルにて希釈した。1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した

50

。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=61：39→40：60→33：67)にて精製して、無色非晶質の化合物を得た。これをエタノール(5.0 mL)に溶解させた後、塩化水素(2Mエタノール溶液、1.0 mL)を加えた。室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、生じた沈殿物をろ取、乾燥して、白色固体の表題化合物(256 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.30 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.8, 6.7 Hz), 3.50-3.67 (3H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.51 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.46 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.77 (1H, s).

【0527】

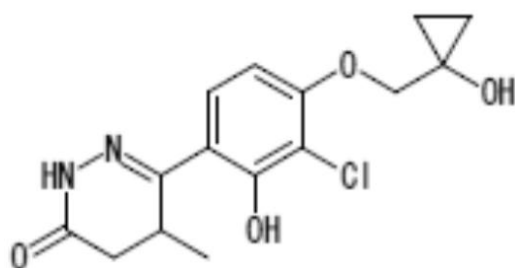
10

適当な出発原料を用い、実施例173と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例174)

6-{3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化429】



20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.62-0.74 (4H, m), 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.29 (1H, d, J = 16.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 5.57 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.12 (1H, s), 13.01 (1H, s).

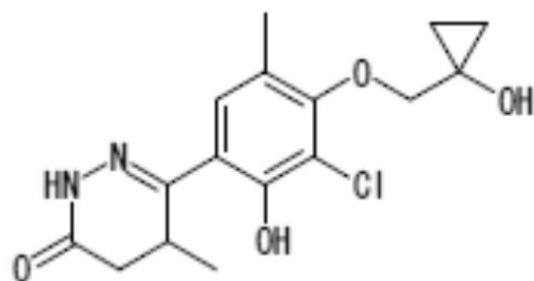
【0528】

(実施例175)

6-{3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-5-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

30

【化430】



40

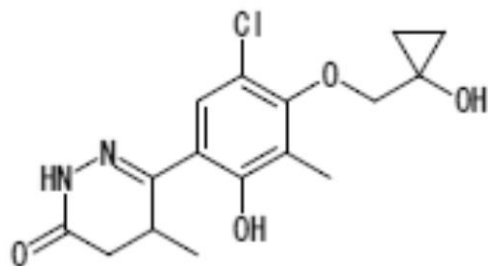
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.62-0.74 (4H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.30 (1H, dd, J = 16.9, 1.3 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.9, 6.7 Hz), 3.51-3.62 (1H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 5.61 (1H, s), 7.46 (1H, s), 11.16 (1H, s), 12.76 (1H, s).

【0529】

(実施例176)

6-{5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]-3-メチルフェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 4 3 1】



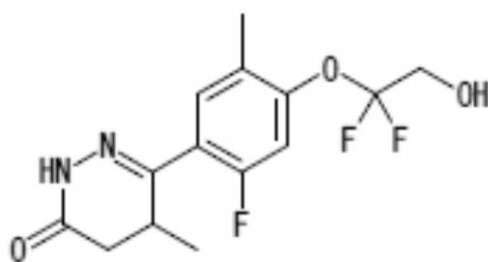
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.61-0.73 (4H, m), 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.19 (3H, s), 2.27 (1H, dd, J = 16.9, 1.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16.9, 6.7 Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.88 (2H, s), 5.64 (1H, s), 7.53 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.58 (1H, s).

【 0 5 3 0】

(実施例 1 7 7)

6-[4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエトキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 4 3 2】



6-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 2 0 5、472 mg)およびブロモジフルオロ酢酸エチル(0.385 mL)の DMF (10 mL) 溶液に、0℃で炭酸カリウム(415 mg)を加えた。徐々に室温とし、終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=68：32→47：53→40：60)にて精製することで無色非晶質の化合物を得た。これを THF (6.0 mL) に溶解させた後、0℃で水素化ほう素リチウム(44 mg)を加えた。室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=53：47→32：68→29：71)にて精製後、ジイソプロピルエーテルにて分散洗浄することで白色固体の表題化合物(44 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.21-2.29 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 5.94 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.06 (1H, s).

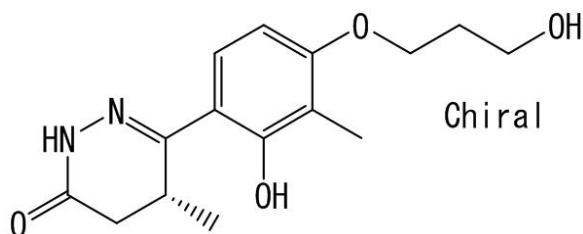
【 0 5 3 1】

以下の実施例 1 7 8 ~ 1 8 3 の絶対配置については、実施例 1 1 6 との比較により推定した。

(実施例 1 7 8)

(5R)-(-)-6-[2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化 4 3 3】



6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 2 2 8、695 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィにより光学分取を行い、無色非晶質の光学活性6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(322 mg, 99% ee)を得た。

<分取条件>

カラム：Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=80/20

流速：15 ml/min

検出：UV (254 nm).

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=40/60

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：4.7 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.09 (2H, quintet, J = 6.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 17.1, 4.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 17.1, 7.0 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.87-3.91 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.98 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, brs).

【0 5 3 2】

上記で得られた光学活性6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(291 mg)のエタノール(1.5 mL)溶液に塩化水素(2Mエタノール溶液、0.865 mL)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。析出した固体を濾取した後、2-プロパノールから再結晶して白色固体の表題化合物(182 mg, >99% ee)を得た。

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液：アセトニトリル/水=40/60

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：5.2 min

旋光度：[α]_D³¹ -332.1° (c=0.26, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.27 (1H, dd, J = 16.9, 1.3 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz), 3.48-3.61 (3H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.55 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.03 (1H, s), 12.46 (1H, s).

【0 5 3 3】

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

(実施例 1 7 9)

(5R)-(-)-6-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5

10

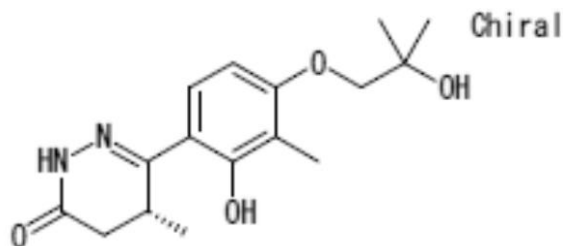
20

30

40

50

-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン
【化 4 3 4】



光学活性6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン 10

光学純度：98% ee

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=50/50

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：5.6 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.38 (6H, s), 2.16 (1H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 17.1, 4.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.00 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, brs). 20

【0 5 3 4】

(5R)-(-)-6-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

光学純度：98% ee

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液：アセトニトリル/水=35/75

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：7.5 min

旋光度：[α]_D³¹ -312.2° (c=0.24, MeOH)

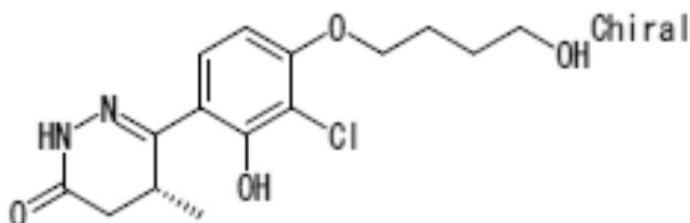
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.23 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J = 16.7, 6.7 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.03 (1H, s), 12.46 (1H, s).

【0 5 3 5】

(実施例 180)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン 40

【化 4 3 5】



光学活性6-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5- 50

-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

光学純度: >99% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=15/85

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 4.6 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.50-1.54 (1H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.74-3.79 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.01 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, brs).

【0536】

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

光学純度: >99% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液: アセトニトリル/水=40/60

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 4.7 min

旋光度: $[\alpha]_D^{31} -305.4^\circ$ (c=0.24, MeOH)

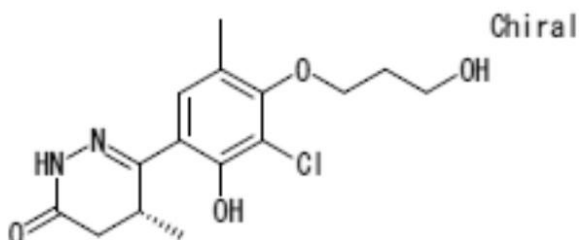
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.53-1.64 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 16.9, 6.8 Hz), 3.42-3.50 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.46 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.13 (1H, brs), 13.01 (1H, brs).

【0537】

(実施例 181)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化436】



光学活性6-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

光学純度: >99% ee

<光学純度分析 H P L C 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール=25/75

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 3.9 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 2.07-2.13

(2H, m), 2.30 (3H, d, $J = 0.7$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.30-3.39 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.97 (2H, td, $J = 5.9, 5.5$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.49 (1H, s).

【0538】

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン

光学純度: 96% ee

<光学純度分析 HPLC 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液: アセトニトリル/水 = 40/60

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 4.7 min

旋光度: $[\alpha]_D^{31} -286.0^\circ$ ($c=0.23$, MeOH)

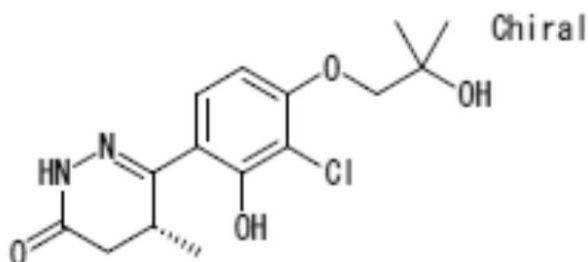
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.30 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.50-3.67 (3H, m), 3.98 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.77 (1H, s).

【0539】

(実施例 182)

(5R)-(-)-6-[3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化437】



6-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例 212、525 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィーにより光学分取を行い、無色非晶質の光学活性6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(220 mg, 99% ee)を得た。

<分取条件>

カラム: Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール = 75/25

流速: 15 ml/min

検出: UV (254 nm).

<光学純度分析 HPLC 条件>

カラム: Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液: ヘキサン/エタノール = 40/60

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm).

保持時間: 5.2 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (6H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.30-3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.

87 (2H, s), 5.01-5.06 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.44 (1H, brs).

【0540】

上記で得られた光学活性6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(メトキシメチルオキシ)-3-メチルフェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(164 mg)のエタノール(1.0 mL)溶液に塩化水素(2Mエタノール溶液、0.442 mL)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。析出した沈殿物を濾取した後、2-プロパノールから再結晶して白色固体の表題化合物(57 mg, 99% ee)を得た。

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液：アセトニトリル/水=35/65

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：6.5 min

旋光度： $[\alpha]_D^{30}$ -291.0° (c=0.26, MeOH)

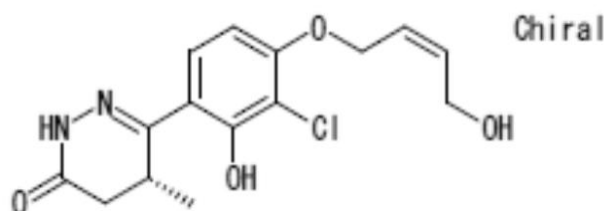
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.24 (6H, s), 2.25-2.34 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J = 17.0, 6.7 Hz), 3.48-3.60 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.67 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.3 Hz), 11.13 (1H, s), 13.01 (1H, s).

【0541】

(実施例183)

(5R)-(-)-6-{3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]フェニル}-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化438】



6-[3-クロロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例229、497 mg)を用いて以下の分取条件に従ったキラルカラムクロマトグラフィにより光学分取を行い、無色非晶質の光学活性6-[3-クロロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(232 mg, >99% ee)を得た。

<分取条件>

カラム：Daicel CHIRALFLASH IA (3.0 cmφ x 10 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=70/30

流速：15 ml/min

検出：UV (254 nm).

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK IA (0.46 cmφ x 25 cm)

溶離液：ヘキサン/エタノール=20/80

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：4.6 min

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.63-1.68 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 3.31-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 4.72-4.77 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.16 (1H, d,

10

20

30

40

50

$J = 5.6$ Hz), 5.83-5.96 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.52 (1H, s).

【0542】

上記で得られた光学活性6-[3-クロロ-4-[(Z)-4-ヒドロキシ-2-ブテニルオキシ]-2-(メトキシメチルオキシ)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(204 mg)のエタノール(1.0 mL)溶液に塩化水素(2Mエタノール溶液、0.442 mL)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。析出した沈殿物を濾取した後、ヘキサン/2-プロパノールから再結晶して白色固体の表題化合物(54 mg, 93% ee)を得た。

<光学純度分析HPLC条件>

カラム：Daicel CHIRALPAK AS-RH (0.46 cmφ x 15 cm)

溶離液：アセトニトリル/水=35/65

流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm).

保持時間：6.5 min

旋光度： $[\alpha]_D^{31} -274.0^\circ$ ($c=0.23$, MeOH)

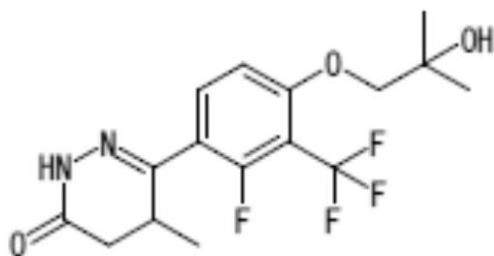
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.26-2.32 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz), 3.49-3.61 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.75-4.86 (3H, m), 5.59-5.69 (1H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.13 (1H, s), 13.02 (1H, s).

【0543】

(実施例184)

6-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

【化439】



6-[2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(参考例242、290 mg)のDMF(5.0 mL)溶液に炭酸カリウム(207 mg)および3-クロロ-2-メチル-1-プロペン(0.117 mL)を加えた後、80℃にて1時間攪拌した。3-クロロ-2-メチル-1-プロペン(0.029 mL)を追加した後、80℃にてさらに30分攪拌した。放冷後、反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄して、白色固体(276 mg)を得た。この白色固体(242 mg)を塩化メチレン(3.5 mL)に溶解させた後、0℃でメタクロロ過安息香酸(280 mg)を加えた。室温にて3時間攪拌した。0℃で、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=47：53→26：74→12：88)にて精製後、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて分散洗浄して、白色固体(163 mg)を得た。この白色固体(140 mg)、ギ酸アンモニウム(74 mg)およびパラジウム-炭素(10重量%, 14 mg)のエタノール(7.0 mL)溶液を水素置換した後、室温にて3時間攪拌した。セライトのパッドを通して濾過後、ろ液を濃縮した。残渣の固体をジイソプロピルエーテルで分散洗浄後、濾取しての白色固体の表題化合物(108 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (6H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 16.8, 4.2$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.88 (2H, s),

4.72 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.76-7.83 (1H, m), 11.05 (1H, s).

【0 5 4 4】

(試験例)

ヒト小児脳腫瘍細胞株 (PFSK-1) に対する増殖抑制作用を、Tominaga, H.らの方法 (Anal. Commun., 1999, 36, 47-50.) に準じてWST-8試薬 [2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt, Cell Counting Kit-8 (登録商標)] を用いて測定した。即ち、PFSK-1を10%の牛胎児血清 (FBS) を含むロズウェルパーク記念研究所 (RPMI) 1640培地で96ウェルマイクロプレートに1ウェルあたり100 μ Lで播種し、細胞を5%炭酸ガス (CO₂) 存在下、37℃にて24時間培養した後、培地で希釈した供試化合物を各ウェルに50 μ Lずつ添加し更に3日間培養した。培養後15 μ LのCell Counting Kit-8 (登録商標) を添加し、細胞を1時間30分培養した。次に測定波長450 nm、対照波長630 nmとしてOD値を測定しその差をとり、更に細胞を含まない対照ウェルの光学密度 (OD) 値 (測定波長450 nm、対照波長630 nmの差) を差し引いて各ウェルの細胞増殖活性とした。

供試化合物を添加時の細胞増殖活性を、供試化合物を含まない細胞増殖活性 (コントロール) と比較して、供試化合物の細胞増殖抑制活性を算出した。結果を以下の表に示す。

実施例番号	IC50 (nM)	実施例番号	IC50 (nM)	実施例番号	IC50 (nM)	実施例番号	IC50 (nM)
1	1.1	2	1.0	6	3.8	7	1.0
8	7.9	9	4.2	10	3.7	11	3.0
12	1.9	14	8.0	15	4.0	16	3.6
17	2.9	18	4.0	19	1.3	20	4.2
21	4.0	22	1.9	23	8.0	24	1.7
25	2.6	26	2.0	28	6.3	31	1.1
32	4.0	33	5.1	34	5.2	35	6.3
36	1.0	37	8.8	38	5.2	39	2.8
40	1.6	43	4.3	44	1.0	45	7.2
46	3.9	47	2.4	48	0.9	49	2.8
50	2.9	51	5.5	52	3.8	53	1.9
54	0.5	55	1.9	56	7.6	57	<1.0
58	2.8	59	2.2	60	4.7	61	4.7
62	8.9	63	5.0	64	2.1	65	4.3
66	4.1	67	3.6	69	1.2	70	5.3
71	3.9	72	0.9	74	4.1	75	3.2
76	2.7	77	5.3	78	6.6	79	5.6
80	5.1	81	4.7	82	6.0	83	6.6
84	3.3	85	4.0	86	4.6	87	9.8
88	9.5	89	4.9	90	3.9	91	6.0
92	4.9	93	3.1	94	3.0	95	3.0
96	3.9	97	8.6	98	3.6	99	<1.0
100	1.6	101	7.5	102	3.4	103	2.6
104	5.2	105	9.0	106	6.4	108	4.1
109	1.6	110	7.8	111	3.0	112	2.3
113	1.1	114	3.3	115	5.9	116	4.3
117	3.0	118	<1.0	119	2.9	120	2.4
121	3.8	122	4.1	123	3.3	124	2.3
125	1.5	126	2.9	127	<1.0	129	3.6
130	7.0	131	1.0	132	3.0	133	3.4
134	7.1	135	6.8	136	5.2	137	<1.0
138	3.9	139	2.7	140	2.0	141	4.6
142	1.0	143	6.9	144	4.2	145	7.1
146	6.8	147	7.6	148	<1.0	149	3.6
150	5.7	151	1.3	152	3.4	153	5.3
154	2.9	155	2.2	156	2.9	158	4.3
159	<1.0	160	1.9	161	2.7	162	6.4
163	5.2	164	4.9	165	2.6	166	4.7
167	1.3	168	2.3	169	4.0	170	2.5
171	6.3	172	5.2	174	4.2	175	4.1
176	9.2	177	4.0	178	4.6	179	3.3
180	6.5	181	3.9	182	2.9	183	4.5
184	2.2						

10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 寺内 悠樹
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 山口 和也
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 廣瀬 俊之
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 横山 史晴
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 西森 光
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 大淵 豊
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 鍋島 弘嗣
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 高木 英美理
大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会社内

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 国際公開第2014/164704 (WO, A2)
特表2011-514365 (JP, A)
米国特許第05100892 (US, A)
特開昭63-145272 (JP, A)
国際公開第2008/156094 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 237/04
A61K 31/50
CAplus/REGISTRY (STN)