

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4267569号
(P4267569)

(45) 発行日 平成21年5月27日 (2009.5.27)

(24) 登録日 平成21年2月27日 (2009.2.27)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

C O 7 D 403/06 C S P

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 25/00 1 O 1

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/24

請求項の数 7 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-505370 (P2004-505370)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月16日 (2003.5.16)
 (65) 公表番号 特表2005-532326 (P2005-532326A)
 (43) 公表日 平成17年10月27日 (2005.10.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/005151
 (87) 国際公開番号 W02003/097637
 (87) 国際公開日 平成15年11月27日 (2003.11.27)
 審査請求日 平成17年1月12日 (2005.1.12)
 (31) 優先権主張番号 02010217.4
 (32) 優先日 平成14年5月16日 (2002.5.16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ビュッテルマン, ベルント
 ドイツ国、79650 ショップハイム、
 アムゼルヴェーク 10

最終頁に続く

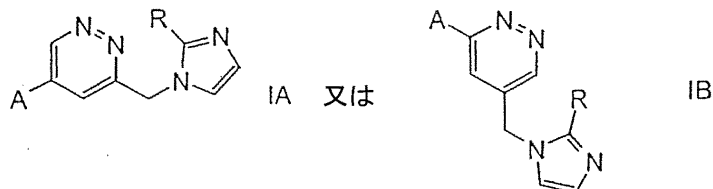
(54) 【発明の名称】 NMDAレセプターブロッカーとしての (イミダゾール-1-イル-メチル) -ピリダジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I A 又は I B :

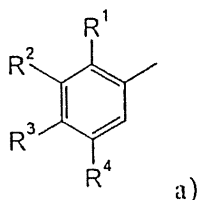
【化1】



(式中、

A は、基 a) :

【化2】

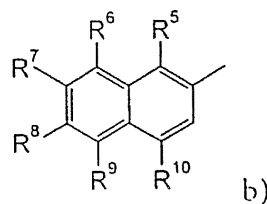


であり、ここで、

$R^1 \sim R^4$ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)F_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキル、 OCF_3 又はフェニルであるか、あるいは

Aは、基b)：

【化3】



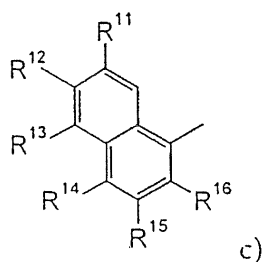
10

であり、ここで、

$R^5 \sim R^{10}$ は、互いに独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ又は CHF_2 であるか、あるいは

Aは、基c)：

【化4】



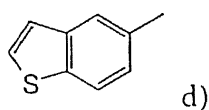
20

であり、ここで、

$R^{11} \sim R^{16}$ は、互いに独立して水素、ハロゲン、低級アルコキシ又は低級アルキルであるか、あるいは

Aは、基d)：

【化5】

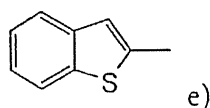


30

であるか、あるいは

Aは、基e)：

【化6】

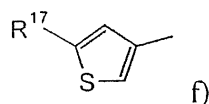


40

であるか、あるいは

Aは、基f)：

【化7】



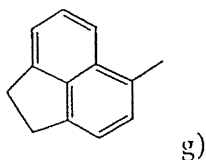
であり、ここで、

R^{17} は、水素又は CHF_2 であるか、あるいは

Aは、基g)：

50

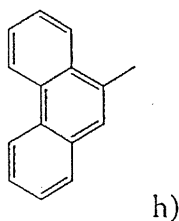
【化 8】



であるか、あるいは

A は、基 h) :

【化 9】

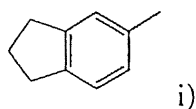


10

であるか、あるいは

A は、基 i) :

【化 10】

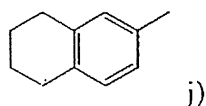


20

であるか、あるいは

A は、基 j) :

【化 11】

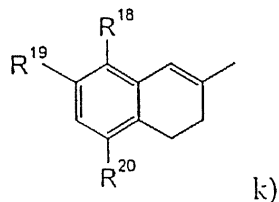


30

であるか、あるいは

A は、基 k) :

【化 12】



であり、ここで、

40

$R^{18} \sim R^{20}$ は、互いに独立して水素、低級アルキル又は低級アルコキシであり；そして R は、水素又は低級アルキルである）で示される化合物、並びに薬学的に許容されうるその酸付加塩。

【請求項 2】

化合物が、

- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
- 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリダジン、
- 5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダ

50

ゴール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダ
 ゴール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 -
 メチル - イミダゴール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゴール - 1
 - イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゴール - 1 -
 イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - 10
 メチル - イミダゴール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
 5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - エチル - イミダ
 ゴール - 1 - イルエチル) - ピリダジン、又は
 5 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゴ
 ール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン
 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

化合物が、
 5 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゴール - 1 - イル
 - メチル) - ピリダジンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

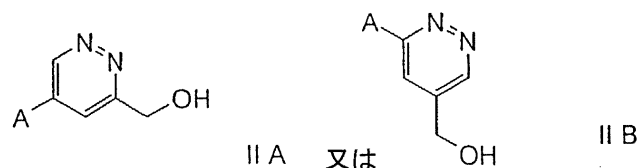
化合物が、
 5 - (3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゴール
 - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 記載の式 I の化合物の製造方法であって、

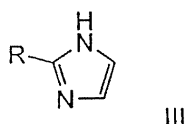
式 I I A 又は I I B :

【化 1 3】



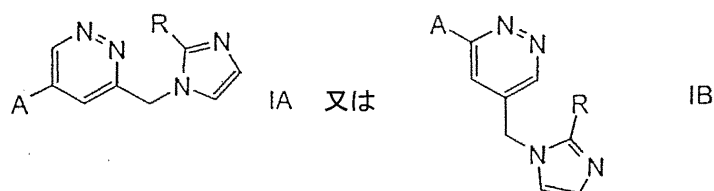
の化合物を式 I I I :

【化 1 4】



の化合物と反応させて、式 I A 又は I B :

【化 1 5】



で示される化合物を得る〔式中、A は、請求項 1 記載の基 a)、b)、c)、d)、e)

、 f)、 g)、 h)、 i)、 j) 又は k) であり、そして R は、水素又は低級アルキルである) こと、そして

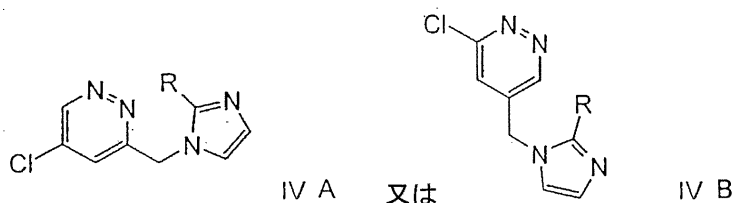
所望であれば、得られる式 I の化合物を薬学的に許容されうる塩に変換することを含む方法。

【請求項 6】

請求項 1 記載の式 I の化合物の製造方法であって、

式 I V A 又は I V B :

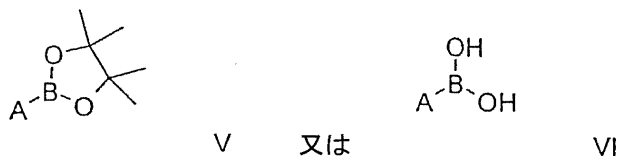
【化 1 6】



10

の化合物を式 V 又は V I :

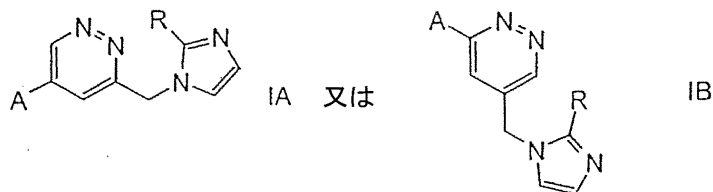
【化 1 7】



20

の化合物と反応させて、式 I A 又は I B :

【化 1 8】



で示される化合物を得る (式中、A は、請求項 1 記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j) 又は k) であり、そして R は、水素又は低級アルキルである) こと、そして

30

所望であれば、得られる式 I の化合物を薬学的に許容されうる塩に変換することを含む方法。

【請求項 7】

請求項 5 又は 6 記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

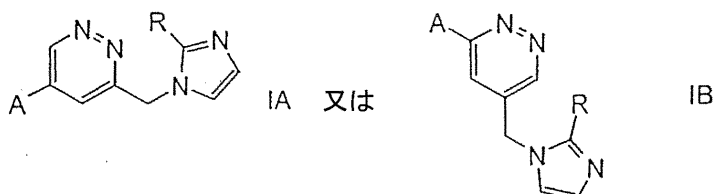
【0001】

40

本発明は、一般式 I A 又は I B :

【0002】

【化 1 9】



【0003】

50

(式中、

Aは、非置換又は置換されている環式基であり；そして

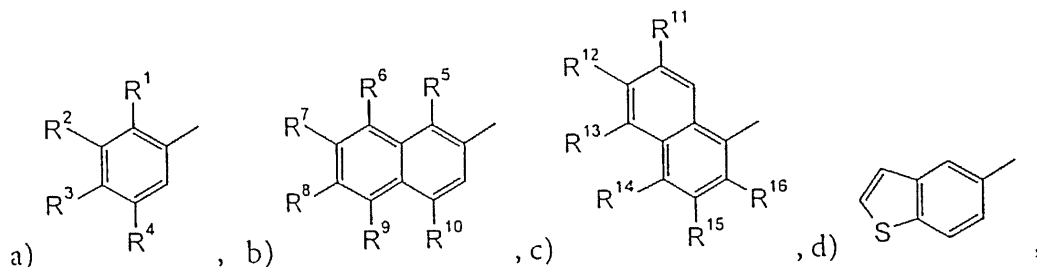
Rは、水素又は低級アルキルである)で示される化合物、並びに
薬学的に許容されうるその酸付加塩に関する。

【0004】

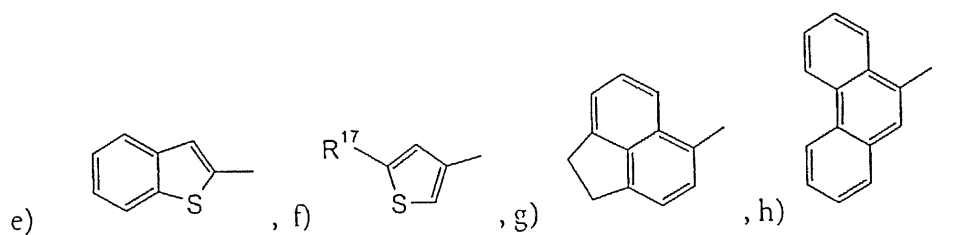
特に好ましい化合物は、環式基Aが下記：

【0005】

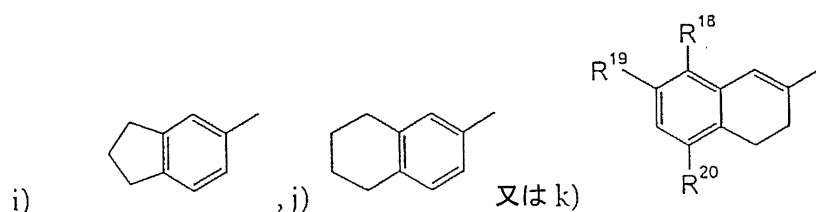
【化20】



10



20



30

【0006】

であり、ここで、

$R^1 \sim R^4$ が、互いに独立して、水素、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)F_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキル、 OCF_3 又はフェニルであり；

$R^5 \sim R^{10}$ が、互いに独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ又は CHF_2 であり；

$R^{11} \sim R^{16}$ が、互いに独立して水素、ハロゲン、低級アルコキシ又は低級アルキルであり；

R^7 が、水素又は CHF_2 であり；

$R^{18} \sim R^{20}$ が、互いに独立して水素、低級アルキル又は低級アルコキシであるものである。

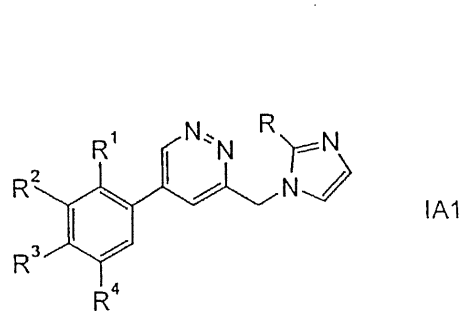
40

【0007】

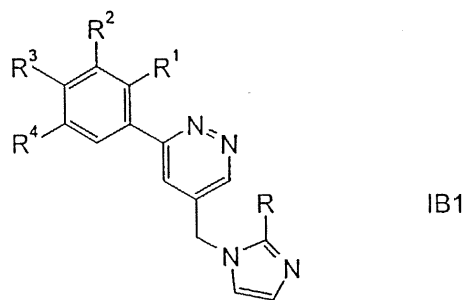
下記の種類の化合物が、本発明の式Iに包含される：

【0008】

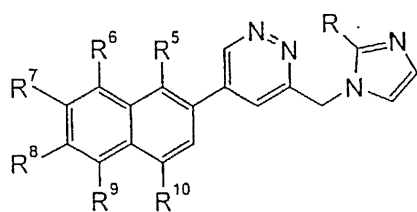
【化 2 1】



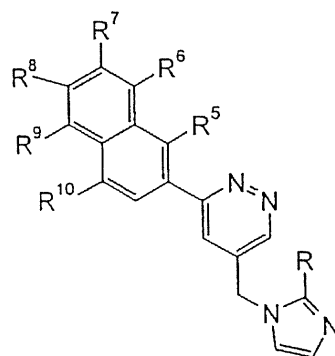
IA1



IB1



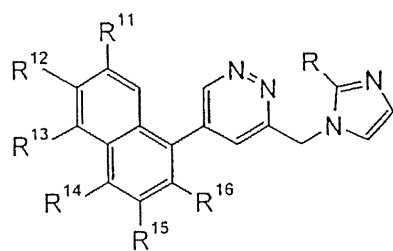
IA2



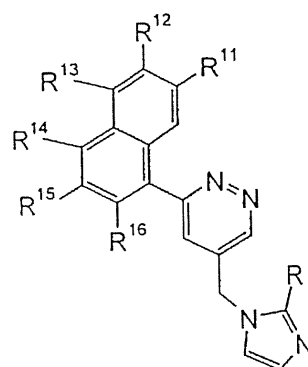
IB2

10

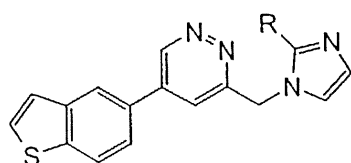
20



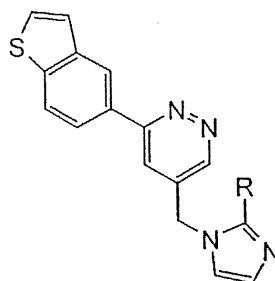
IA3



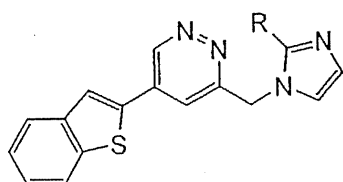
IB3



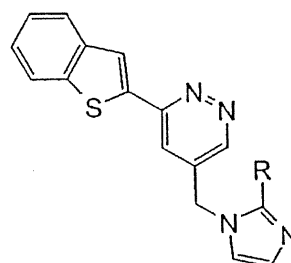
IA4



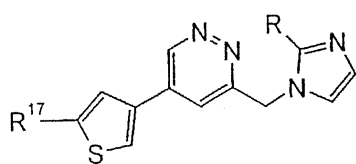
IB4



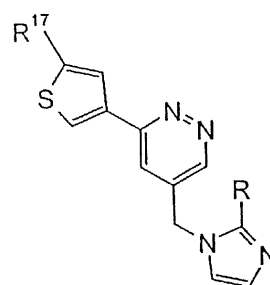
IA5



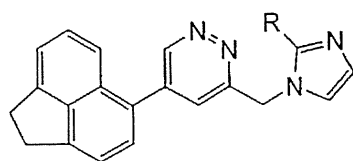
IB5



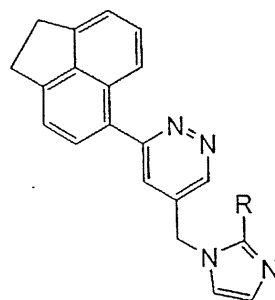
IA6



IB6



IA7



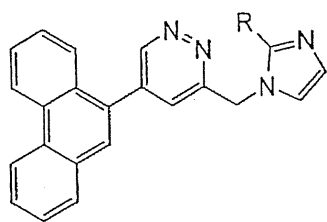
IB7

10

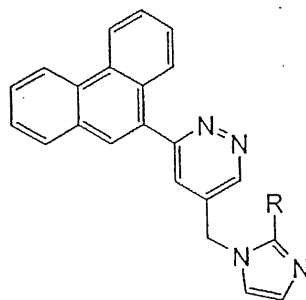
20

30

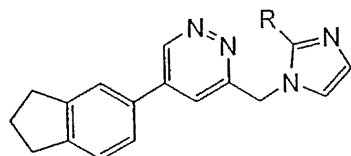
40



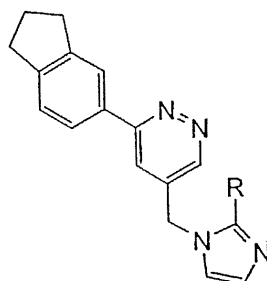
IA8



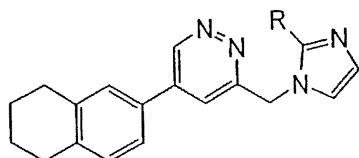
IB8



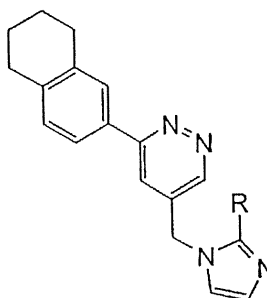
IA9



IB9

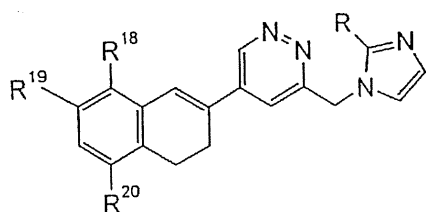


IA10

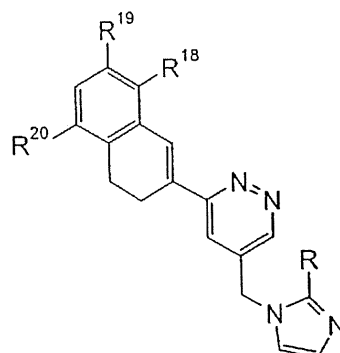


IB10

or



IA11



IB11

【 0 0 0 9 】

これらの置換基は上記で記載されている。

【 0 0 1 0 】

好ましくは、式 I A 1、I A 2、I A 3、I A 4、I A 5、I A 6、I A 7、I A 8、I A 9、I A 1 0 及び I A 1 1 の化合物である。

【 0 0 1 1 】

式 I の化合物及びそれらの塩は、有用な治療特性により区別される。本発明の化合物は、NMDA (N - メチル - D - アスパラギン酸塩) レセプターサブタイプ選択的ブロッカーであり、それらは、ニューロンの活性及び可塑性を調節することにおいて主要な機能を有することにより、CNS の発達ならびに学習及び記憶形成の基礎を成す仲介作用において重要な役割を果たす。

【 0 0 1 2 】

急性及び慢性型の神経変性の病理状態において、NMDAレセプターの過剰活性は神経細胞死の誘因となる主要な事象である。NMDAレセプターは、2個のサブユニットファミリー、すなわち異なる遺伝子に由来するNR-1（8種の異なるスプライス変種）及びNR-2（A～D）のメンバーから構成される。2個のサブユニットファミリーのメンバーは、異なる脳領域において明確な分布を示す。NR-1メンバーと、異なるNR-2サブユニットとの異種の組み合わせが、異なる薬学的特性を示すNMDAレセプターとなる。NMDA NR-2Bレセプターサブタイプ特異的ブロッカーのための可能な治療適応症には、例えば発作又は脳外傷により引き起こされる急性型神経変性、並びにアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、及び細菌若しくはウイルス感染に関連する神経変性などの慢性型神経変性、加えて、うつ病、慢性及び急性疼痛が挙げられる。

10

【0013】

更に、EP1254661は、選択的NMDAアンタゴニストを用いる運動障害の予防方法を記載し、WO0285352は、禁煙などの中毒性疾患の処置におけるNMDAモジュレーターの有用性を開示している。

【0014】

最も重要な適応症は、パーキンソン病、（神経因性）疼痛及び発作である。

【0015】

本発明の目的は、式IA又はIBの化合物及びそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩、式IA又はIBの化合物及びそれらの塩の製造、式IA若しくはIBの化合物又はその薬学的に許容されうる酸付加塩を含む医薬、そのような医薬の製造、並びに疾病、特に前記の種類の疾病及び障害の制御又は予防における、及び対応する医薬の製造のための、式IA又はIBの化合物及びそれらの薬学的に許容されうる塩のそれぞれの使用に関する。

20

【0016】

本記載で使用される一般的用語の下記の定義は、該当の用語が単独で現れるか、又は組み合わされて現れるかにかかわらず、適用される。

【0017】

本明細書で使用されるように、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等である。好ましい低級アルキル基は、1～4個の炭素原子を含む。

30

【0018】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【0019】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上記と同義であり、そのアルキル基が酸素原子を介して結合している基を意味する。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子3～6個の炭素環を意味し、好ましくはシクロプロピルである。

【0021】

用語「薬学的に許容されうる酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン-スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の無機及び有機酸との塩を包含する。

40

【0022】

本発明の好ましい化合物は、Aが基a)であるものである。この群に分類される特に好ましい化合物は、下記である：

- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、
- 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリダジン、
- 5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダ

50

ゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、 10

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン、

5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イルエチル) - ピリダジン、又は

5 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン。

【 0 0 2 3 】

更に好ましくは、A が基 d) である化合物であり、例えば、下記の化合物

5 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンである。 20

【 0 0 2 4 】

更に好ましい化合物の群は、A が基 k) であるものであり、例えば、下記の化合物

5 - (3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンである。

【 0 0 2 5 】

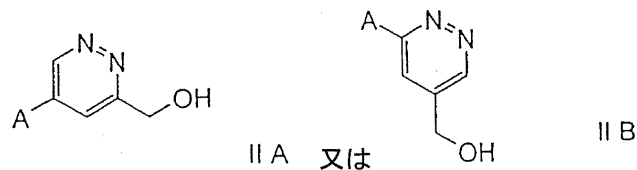
上記の式 I の化合物は、

a) 式 I I A 又は I I B :

【 0 0 2 6 】

【 化 2 2 】

30



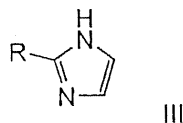
【 0 0 2 7 】

の化合物を式 I I I :

【 0 0 2 8 】

【 化 2 3 】

40

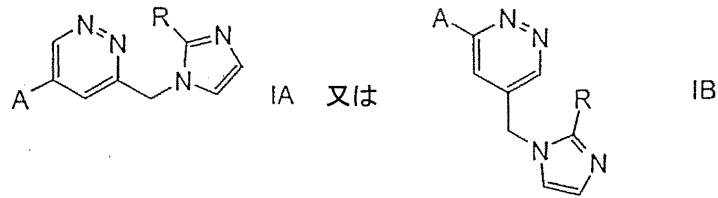


【 0 0 2 9 】

の化合物と反応させて、式 I A 又は I B :

【 0 0 3 0 】

【化 2 4】



【 0 0 3 1】

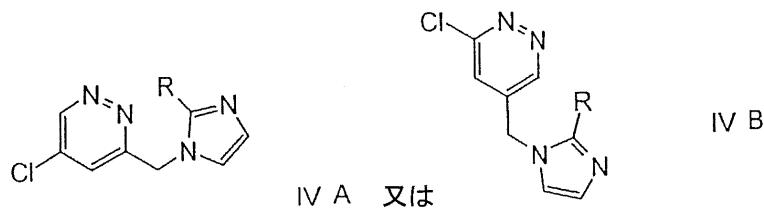
で示される化合物を得る〔式中、Aは、上記記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)又はk)であり、そしてRは、水素又は低級アルキルである

10

b) 式 I V A 又は I V B :

【 0 0 3 2】

【化 2 5】



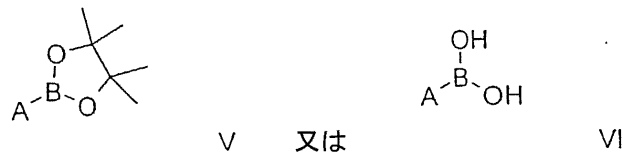
20

【 0 0 3 3】

の化合物を式 V 又は V I :

【 0 0 3 4】

【化 2 6】



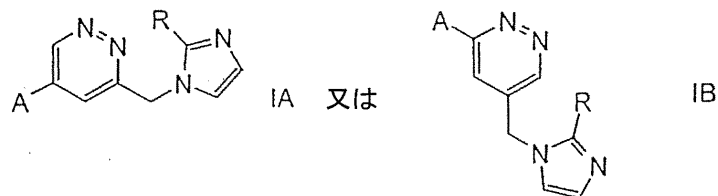
30

【 0 0 3 5】

の化合物と反応させて、式 I A 又は I B :

【 0 0 3 6】

【化 2 7】



40

【 0 0 3 7】

で示される化合物を得る〔式中、Aは、上記記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)又はk)であり、そしてRは、水素又は低級アルキルである〕こと、そして

所望であれば、得られる式 I の化合物を薬学的に許容されうる塩に変換することにより、本発明に従って製造することができる。

【 0 0 3 8】

下記において I A 及び I B の化合物の製造が詳細に記載されている。

【 0 0 3 9】

上記記載の方法の変形及び下記に記載されるスキーム 1 ~ 5 に従って、式 I A 及び I B

50

の化合物は、既知の方法、例えば下記により製造することができる。

【 0 0 4 0 】

下記のスキーム 1 ～ 5 において、既知の化合物、市販品又は常法により製造できる化合物から出発する、式 I A の化合物の製造方法が記載されている。

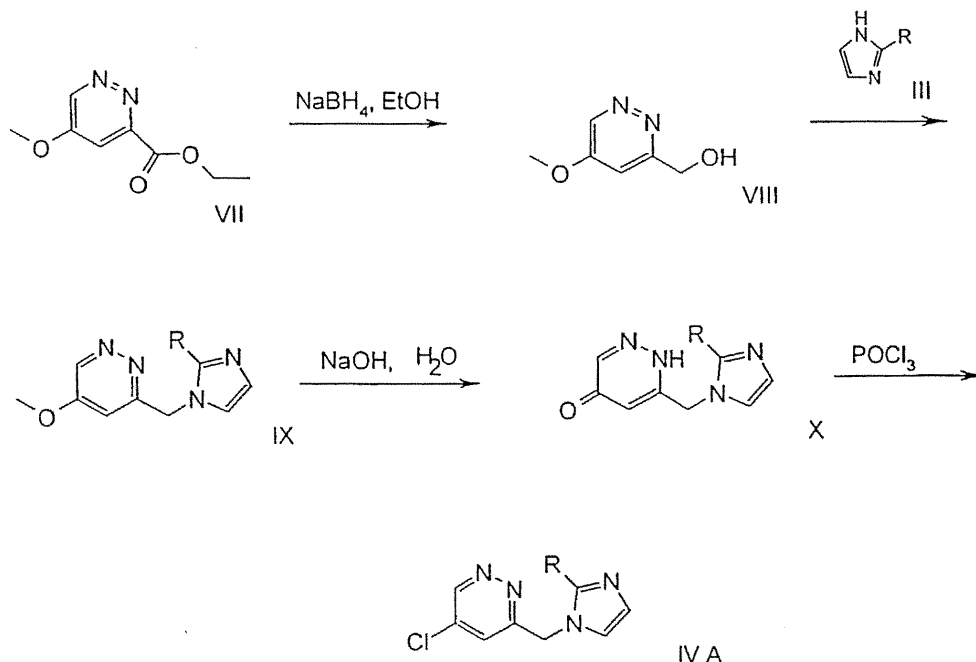
【 0 0 4 1 】

式 I A 及び I B の化合物の製造は、実施例 1 ～ 7 3 及び実施例 7 4 ～ 1 8 0 において更により詳細に記載されている。

【 0 0 4 2 】

【 化 2 8 】

スキーム 1



【 0 0 4 3 】

3 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリダジン (Bryant, R. D.; Kunng, F. -A.; South, M. S. J. Heterocycl. Chem. (1995), 32 (5), 1473-6) から出発して、式 V I I の化合物は、下記のように製造してもよい：エタノール中の 3 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリダジン、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム及びトリエチルアミンを、一酸化炭素 4 0 b a r の圧力下、約 1 2 0 で約 5 時間加熱する。反応混合物を冷却し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣を C H₂ C l₂に取り、H₂Oで洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (V I I)を得る。

【 0 0 4 4 】

5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステルをアルゴン下、エタノールに溶解する。反応混合物を 0 に冷却し、N a B H₄で処理する。1 0 分後、反応混合物を室温に温め、約 1 時間攪拌し、H C l 及び飽和重炭酸ナトリウムで連続して処理して、p H を 8 に調整する。溶媒を真空下で除去し、残渣を M e O H と共に攪拌する。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮する。

【 0 0 4 5 】

得られる (5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール (V I I I) を、アルゴン下で M e C l₂に溶解し、D M F を 1 滴加える。混合物を氷浴で冷却し、塩化チオニルを滴加し、反応混合物を室温まで温めさせる。3 0 分間の攪拌の後、橙色の溶液を 0 に冷却し、飽和 N a H C O₃溶液を滴加する。水層を M e C l₂で抽出する。合わせた有機層を N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、適切なイミダゾール (I I I) で

処理する。反応混合物を約 100 で 2 時間加熱し、次に室温に冷却して、対応する 5 - メトキシ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (IX) を得る。

【0046】

5 - メトキシ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (IX) をジオキサンに溶解し、NaOHを加える。混合物を約 7 時間還流し、室温に冷却し、HClでクエンチする。NaHCO₃の飽和溶液でpHを8に調整する。溶媒を真空下で除去し、残渣をMeOHに取る。濾過の後、溶媒を真空下で除去し、MeOHで希釈して、対応する 6 - (1 - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1H - ピリダジン - 4 - オン (X) を得る。

【0047】

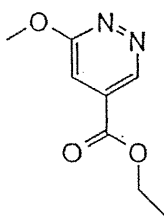
6 - (イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1H - ピリダジン - 4 - オン (X) をアルゴン下でオキシ塩化リンに取る。混合物を 60 の油浴中で 1.5 時間撹拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣を氷浴で冷却しながら水に溶解させる。溶液を固体 NaHCO₃で中和し、水層をMeCl₂で抽出して、対応する 5 - クロロ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (IVA) を得る。

【0048】

式 IVB の化合物は、下記：

【0049】

【化29】



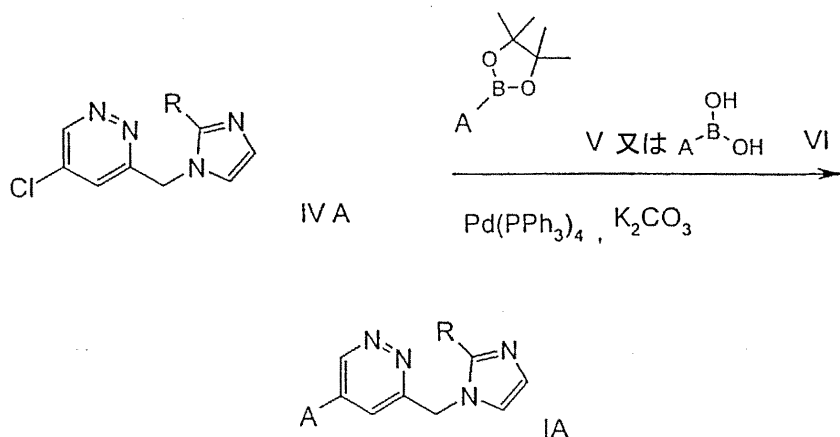
【0050】

から出発して、上記のスキームに従って製造してもよい。

【0051】

【化30】

スキーム2



【0052】

式中、Aは、上記記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j) 又は k) であり、そして R は、水素又は低級アルキルである。好ましい化合物は、R がメチルであるものである。

【0053】

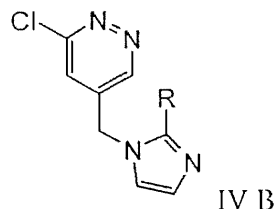
スキーム 2 に従って、式 I の化合物を下記のように製造してもよい：対応する 5 - クロロ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (I V A)、対応する式 V I で示されるボロン酸又は対応する 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] - ジオキサボロラン (V)、 K_2CO_3 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを混合し、脱ガスジオキサンを加える。混合物を約 4 4 時間還流し、溶媒を真空下で除去する。残渣を $MeCl_2$ に取り、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、式 I A の化合物を得る。

【 0 0 5 4 】

このスキームに従って、下記式：

【 0 0 5 5 】

【 化 3 1 】



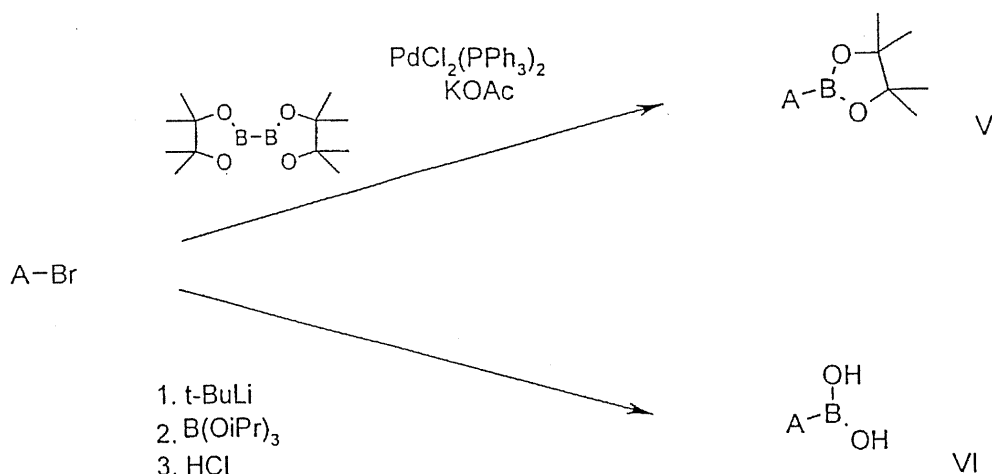
【 0 0 5 6 】

の化合物を出発材料として使用し、対応する式 I B の化合物を得てもよい。

【 0 0 5 7 】

【 化 3 2 】

スキーム 3



【 0 0 5 8 】

式中、A は、上記記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j) 又は k) である。

【 0 0 5 9 】

式 A - B r の化合物は、例えば、下記のようにして製造してもよい： CH_2Cl_2 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒドを (ジエチルアミノ) 三フッ化硫黄により 0 で処理する。反応混合物を一晩還流し、次に $NaHCO_3$ の飽和溶液でクエンチする。水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - ベンゼン (式 A - B r の化合物) を得る。

【 0 0 6 0 】

スキーム 3 の方法に従って、式 V 及び V I の化合物を得てもよい。

【 0 0 6 1 】

10

20

30

40

50

式 V の化合物：式 A - Br の化合物、ビス（ピナコラト）ニホウ素、酢酸カリウム及びビス（トリフェニルホスフィン）二塩化パラジウムをジオキサン中に懸濁する。懸濁液をアルゴンで 30 分間フラッシュし、約 12 時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、式 V の対応する化合物を得る。

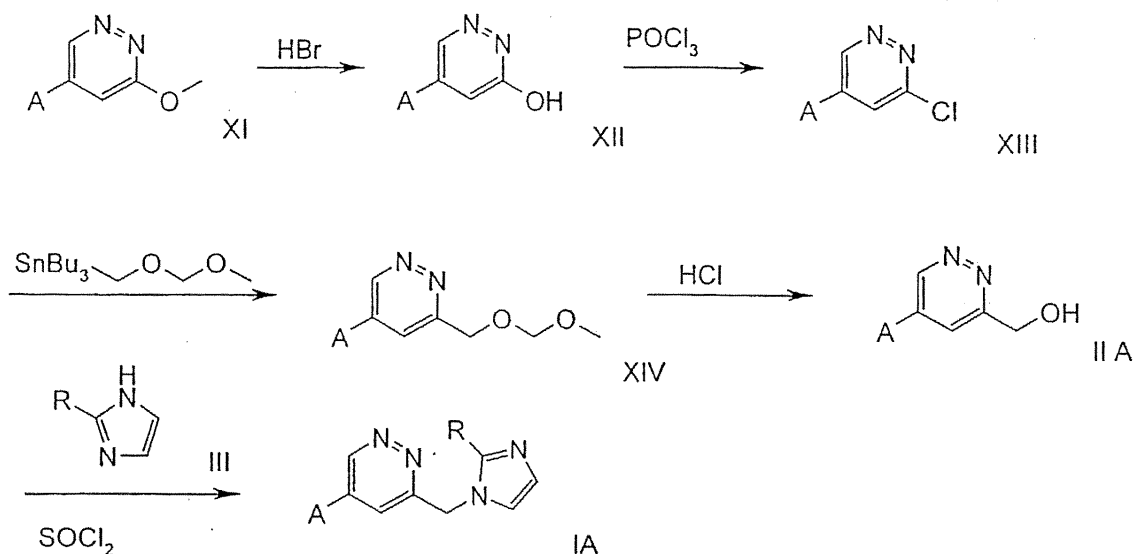
【0062】

式 VI の化合物：式 A - Br の化合物、例えば、ジエチルエーテル中の 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロ - ナフタレン（Adamczyk, M.; Watt, D. S.; Netzel, D. A. J. Org. Chem. 1984, 49, 4226-4237）の溶液をドライアイス浴中で冷却し、tert - ブチルリチウム溶液を、 $T < -65^\circ\text{C}$ を維持しながら加える。この温度で攪拌を 30 分間続け、次にホウ酸トリイソプロピルを加える。反応混合物を室温にして、HCl で処理する。15 分後、有機相を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させ、ペンタンで沈殿させて、式 VI の対応する化合物を得る。

【0063】

【化 33】

スキーム 4



【0064】

式中、A は、上記記載の基 a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j) 又は k) であり、そして R は、水素又は低級アルキルである。

【0065】

スキーム 4 に従って、式 XI の化合物を、下記の方法と同様にして得てもよい：

3 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリダジン（Bryant, R. D.; Kunng, F.-A.; South, M.S. J. Heterocycl. Chem. (1995), 32(5), 1473-6）、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸、 Cs_2CO_3 及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体を混合し、脱ガスジオキサン中のトリ - tert - ブチルホスフィンの溶液を加える。混合物を約 90 で 22 時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルを加え、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、3 - （3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル） - 5 - メトキシ - ピリダジン（式 XI の化合物）を得る。

【0066】

式 XI の化合物、例えば、HBr 中の 3 - （3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル） - 5 - メトキシ - ピリダジンをアルゴン下、約 100 で 19 時間加熱する。溶媒を真空下で除去し、得られる固体を MeOH に溶解させる。濁った溶液をデカライトで濾過し、濾

10

20

30

40

50

液を濃縮して、例えば、6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - オール臭化水素酸塩 (X I I) を得る。

【 0 0 6 7 】

式 X I I I の化合物は、オキシ塩化リン中の式 X I I の化合物からアルゴン下で製造される。混合物を 6 0 の油浴中で 1 . 5 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を氷浴で冷却しながら水に溶解する。溶液を NaHCO_3 で中和し、水層を MeCl_2 で抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去して、式 X I I I の化合物を得る。

【 0 0 6 8 】

この式 X I I I の化合物及びビス - (トリフェニルホスフィン) - ニ塩化パラジウム (I I) を、DMF 中のトリブチル - メトキシメトキシメチル - スタンナン (Sawyer J. S. ; KucEROVY A. ; Macdonald T. L. ; McGarvey G. J. J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 842 -853) の溶液で処理する。混合物を約 1 0 0 で 4 時間加熱し、次に室温に冷却し、飽和 KF 溶液を加える。混合物を室温で 3 0 分間加熱し、酢酸エチル及び水を加える。混合物を濾過し、抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去して、式 X I V の化合物を得る。

【 0 0 6 9 】

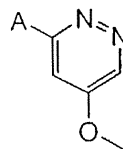
得られる化合物をジオキサンに溶解し、HCl で処理する。反応混合物を 1 . 5 時間還流し、次に室温に冷却する。水及び酢酸エチルを加える。水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、式 I I A の化合物を得て、次にそれを塩化チオニル中の式 I I I の化合物で処理して、対応する式 I A の化合物とする。

【 0 0 7 0 】

スキーム 4 に従って、下記式：

【 0 0 7 1 】

【 化 3 4 】



【 0 0 7 2 】

の化合物から出発して、式 I B の化合物を製造してもよい。

【 0 0 7 3 】

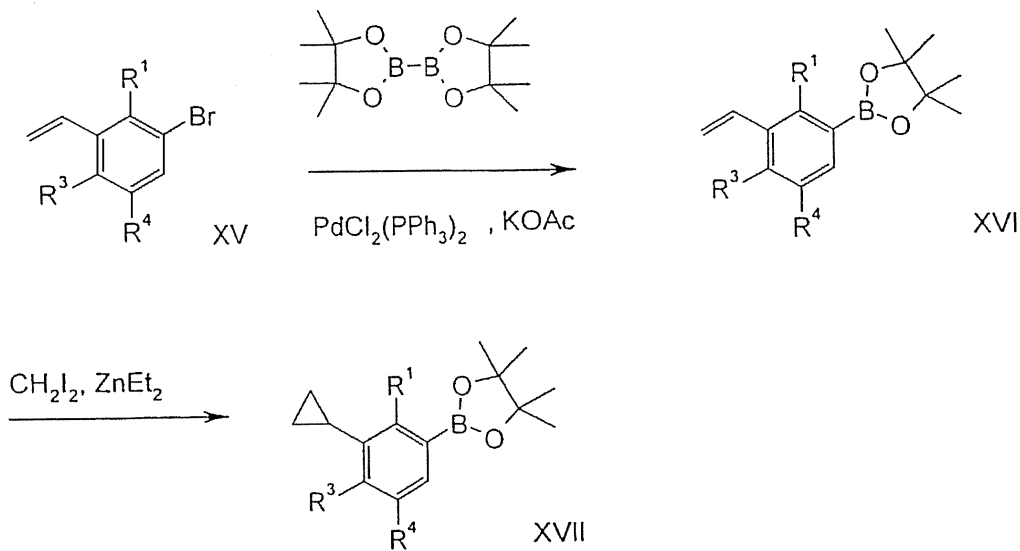
10

20

30

【化 3 5】

スキーム5



10

20

【0074】

式中、 R^1 、 R^3 及び R^4 は、上記で記載されている。

【0075】

式XVの化合物は、下記のようにして得てもよい：

THF中の（メチル）トリフェニル・ホスホニウムブロミドの懸濁液に、-78℃でBuLi及び対応するプロモ・ベンズアルデヒドを加える。反応混合物を室温で約18時間撹拌する。処理及びクロマトグラフィーによる精製の後、式XVの化合物を得る。

【0076】

式XVの化合物、ビス（ピナコラト）ニホウ素、酢酸カリウム及びビス（トリフェニルホスフィン）二塩化パラジウムをジオキサランに懸濁する。懸濁液をアルゴンで30分間フラッシュし、12時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、式XVIの化合物を得る。トルエン中の4,4,5,5-テトラメチル-2-（3-ビニル-フェニル）-〔1,3,2〕ジオキサボロラン（XVI）の対応する溶液に、ジエチル亜鉛溶液及びジヨードメタンを加える。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次に3時間還流する。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、対応する式XVIIのシクロプロピル置換化合物を得る。

30

【0077】

薬学的に許容されうる塩は、それ自体既知の方法であり、当業者に慣用である方法に従って製造することができる。式IA又はIBの化合物の酸付加塩は、特に薬学的用途に好適である。

40

【0078】

前述したように、式IA及びIBの化合物、並びにそれらの薬学的に使用されうる付加塩は、有用な薬力学的特性を有する。それらは、NMDAレセプターサブタイプ2B選択的ブロッカーであり、ニューロンの活動及び可塑性を調節することにおいて主要な機能を有することにより、CNSの発達ならびに学習及び記憶形成の基礎を成す仲介作用において重要な役割を果たす。

【0079】

下記に示した試験に従って化合物を調査した。

50

試験方法

^3H -Ro25-6981 結合 (Ro25-6981 は、 $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{S}^*)]-\alpha-(4\text{-ヒドロキシ-フェニル})-\beta\text{-メチル}-4-(\text{フェニル-メチル})-1\text{-ピペリジンプロパノール}$ である)

体重 150 ~ 200 g の雄Fuellinsdorf白ネズミを使用した。小脳及び延髄を除いた脳全体を、冷却 Tris-HCl 50 mM、EDTA 10 mM、pH 7.1 の緩衝液 25 容量中で、Polytron (10,000 rpm、30 秒) を用いて均質化して膜を調製した。ホモジネートを 4 で 10 分間、48,000 g で遠心分離した。ペレットを同容量の緩衝液中に Polytron を使用して再懸濁し、ホモジネートを 37 で 10 分間インキュベートした。遠心分離した後、ペレットを同じ緩衝液で均質化し、-80 で少なくとも 16 時間、しかし 10 日間以下で冷凍した。結合アッセイでは、ホモジネートを 37 で融解させ、遠心分離し、ペレットを Tris-HCl 5 mM、pH 7.4 の冷却緩衝液中、上記と同様にして 3 回洗浄した。最終ペレットを同じ緩衝液に再懸濁し、最終濃度 200 mg タンパク質/ml で使用した。

【0080】

Tris-HCl 50 mM、pH 7.4 の緩衝液を使用して、 ^3H -Ro25-6981 結合試験を実施した。置換試験では、 ^3H -Ro25-6981 5 nM を使用し、非特異的結合を、テトラヒドロイソキノリン 10 mM を使用して測定し、それは、通常、全体の 10 % を占める。インキュベーション時間は 4 で 2 時間であり、アッセイは Whatmann GF/B ガラス繊維フィルタ (Unifilter-96, Packard, チューリッヒ, スイス) で濾過して停止させた。フィルタを冷却緩衝液で 5 回洗浄した。microscint 40 (Canberra Packard S.A., チューリッヒ, スイス) 40 mL を加えた後、フィルタ上の放射能を Packard Top-count マイクロプレートシンチレーションカウンターでカウントした。

【0081】

最低 8 つの濃度を使用し、少なくとも 1 回繰り返して、化合物の効果を測定した。その相対的な上限及び下限の信頼限界 95 % を有する IC_{50} を提示する非直線回帰計算プログラムを使用して、プールした正常化値を分析した。

【0082】

上記の方法に従って試験した式 I の好ましい化合物の IC_{50} (μM) は、 $< 0.1 \mu\text{M}$ である。

【0083】

そのような化合物の例は、以下のものである：

【0084】

【表 1】

実施例 No.	IC ₅₀ (μM)	実施例 No.	IC ₅₀ (μM)
1	0.021	31	0.031
3	0.038	34	0.068
4	0.027	35	0.025
6	0.017	36	0.077
9	0.034	38	0.054
11	0.029	39	0.024
12	0.022	41	0.041
13	0.011	42	0.048
14	0.02	45	0.057
15	0.016	48	0.035
16	0.01	49	0.034
24	0.047	50	0.029
25	0.058	52	0.026
26	0.012	58	0.037
27	0.044	68	0.027
30	0.007		

【0085】

本明細書に記載される式 I A 及び I B の化合物並びにそれらの塩は、通常の医薬補助材料、例えば、水、ゼラチン、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ガム、ポリアルキレン - グリコール等の有機又は無機不活性担体材料と共に、例えば、経口又は非経口適用の標準的な医薬投与形態に混和することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、坐剤、カプセル剤として固体の剤形で、又は例えば、液剤、懸濁剤若しくは乳剤として液体の剤形で使用することができる。医薬補助材料には、防腐剤、安定剤、湿潤又は乳化剤、浸透圧を変化させる又は緩衝剤として作用する塩を加えることができ、かつ含むことができる。医薬製剤は、また、他の治療上活性な物質を含むことができる。

【0086】

投与量は、広い限度内で変更することができ、当然、それぞれの特定の症例ごとに個々の要件に適合されるであろう。経口投与の場合、投与量は、一般式 I の化合物の投与 1 回

10

20

30

40

50

当たり約 0.1 mg から 1 日当たり約 1000 mg の範囲であるが、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

【0087】

下記の実施例は本発明を更に詳細に説明する。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。全ての温度は摂氏で示される。

【実施例】

【0088】

実施例 1

5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (0.07 g、0.34 mmol)、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (0.076 g、0.44 mmol)、 K_2CO_3 (0.09 g、0.67 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g、0.034 mmol) を混合し、脱ガス化したジオキサン (1.4 ml) を加えた。混合物を 44 時間還流し、溶媒を真空下除去した。残渣を $MeCl_2$ 中に執り、ろ過し、ろ液を真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 - $MeOH$ 98 : 02) 上でクロマトグラフィーに付して、白色フォームを得た。それを $MeOH$ (2 ml) に溶かした。 $HCl - Et_2O$ を加えて、5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩 (0.1 g、77%) をオフホワイト固体として得た。MS : $m/e = 302.7 (M^+)$ 。

【0089】

実施例 1 の一般的な方法に従って、実施例 2 乃至実施例 67 の化合物を調製した。

【0090】

実施例 2

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 - トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (市販) 及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.4 (M + H^+)$ 。

【0091】

実施例 3

5 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 337.2 (M + H^+)$ 。

【0092】

実施例 4

5 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 353.3 (M + H^+)$ 。

【0093】

実施例 5

5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

【 0 0 9 4 】

標題化合物を、2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 303.3 (M + H^+)$ 。

【 0 0 9 5 】

実施例 6

5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

【 0 0 9 6 】

標題化合物を、2 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.4 (M + H^+)$ 。

【 0 0 9 7 】

実施例 7

5 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

【 0 0 9 8 】

標題化合物を、2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 337.2 (M + H^+)$ 。

【 0 0 9 9 】

実施例 8

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - フェニル - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、フェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 251.2 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 0 】

実施例 9

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 315.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 1 】

実施例 10

5 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 - クロロフェニルボロン酸 (市販) 及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 285.2 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 2 】

実施例 11

5 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) 4 - フルオロフェニル] -

10

20

30

40

50

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 333.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 3 】

実施例 1 2

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - ナフタレン - 2 - イル - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、ナフチルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 301.3 (M + H^+)$ 。

10

【 0 1 0 4 】

実施例 1 3

5 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.2 (M^+)$ 。

【 0 1 0 5 】

実施例 1 4

5 - (3 - シクロプロピル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

20

標題化合物を、2 - (3 - シクロプロピル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 291.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 6 】

実施例 1 5

5 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 307.3 (M + H^+)$ 。

30

【 0 1 0 7 】

実施例 1 6

5 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルボロン酸 (市販) 及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 283.1 (M + H^+)$ 。

40

【 0 1 0 8 】

実施例 1 7

5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 - メトキシベンゼンボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 281.2 (M + H^+)$ 。

【 0 1 0 9 】

実施例 1 8

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - p - トリル - ピリダジン塩

50

酸塩

標題化合物を、p - トリルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 265.3 (M + H^+)$ 。

【0110】

実施例 19

5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - クロロフェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 285.2 (M + H^+)$ 。

【0111】

実施例 20

5 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 - クロロフェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 285.2 (M + H^+)$ 。

【0112】

実施例 21

5 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 , 4 - ジフルオロベンゼンボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 287.2 (M + H^+)$ 。

【0113】

実施例 22

5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 , 5 - ジクロロベンゼンボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.3 (M + H^+)$ 。

【0114】

実施例 23

5 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、ベンゾ [b] チオフェン - 2 - ボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 307.3 (M + H^+)$ 。

【0115】

実施例 24

5 - (3 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.3 (M + H^+)$ 。

【0116】

実施例 25

5 - (3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル

- メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 301.3 (M + H^+)$ 。

【0117】

実施例 26

5 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 335.3 (M + H^+)$ 。

【0118】

実施例 27

5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

【0119】

実施例 28

5 - (6 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (6 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 351.4 (M + H^+)$ 。

【0120】

実施例 29

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロラン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 335.3 (M + H^+)$ 。

【0121】

実施例 30

5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS: $m/e = 299.3 (M + H^+)$ 。

【0122】

実施例 31

5 - [3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - [3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ -

10

20

30

40

50

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 333.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 3 】

実施例 3 2

5 - (5 - ジフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (5 - ジフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 307.2 (M + H^+)$ 。

10

【 0 1 2 4 】

実施例 3 3

5 - ビフェニル - 4 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 - ビフェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 327.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 5 】

実施例 3 4

5 - (3 - tert - ブチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

20

標題化合物を、2 - (3 - tert - ブチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 307.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 6 】

実施例 3 5

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - ナフタレン - 1 - イル - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、1 - ナフチルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 301.3 (M + H^+)$ 。

30

【 0 1 2 7 】

実施例 3 6

5 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

40

【 0 1 2 8 】

実施例 3 7

5 - ビフェニル - 3 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、3 - ビフェニルボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 327.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 9 】

実施例 3 8

5 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダ

50

ゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 349.4 (M + H^+)$ 。

【0130】

実施例 39

5 - [4 - クロロ - 3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - [4 - クロロ - 3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 349.4 (M + H^+)$ 。

【0131】

実施例 40

5 - (7 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (7 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 351.3 (M + H^+)$ 。

【0132】

実施例 41

5 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 315.3 (M + H^+)$ 。

【0133】

実施例 42

5 - (3 - イソプロピル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - イソプロピル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 293.3 (M + H^+)$ 。

【0134】

実施例 43

5 - (7 - エトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (7 - エトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 345.4 (M + H^+)$ 。

【0135】

実施例 44

5 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テト

10

20

30

40

50

ラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 3 6 】

実施例 4 5

5 - アセナフテン - 5 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - アセナフテン - 5 - イル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 327.3 (M + H^+)$ 。

10

【 0 1 3 7 】

実施例 4 6

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (2 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 315.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 3 8 】

実施例 4 7

20

5 - (2 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (2 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 3 9 】

実施例 4 8

5 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

30

標題化合物を、2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 0 】

実施例 4 9

5 - (3 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

40

【 0 1 4 1 】

実施例 5 0

5 - (4 - フルオロ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (4 - フルオロ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.3 (M + H^+)$ 。

50

【 0 1 4 2 】

実施例 5 1

5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 305.2 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 2

5 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、2 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 333.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 3

5 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 5 】

実施例 5 4

5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 6 】

実施例 5 5

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (4 - メチル - ナフタレン - 2 - イル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチル - ナフタレン - 2 - イル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 351.8 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 7 】

実施例 5 6

5 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 8 】

実施例 5 7

10

20

30

40

50

5 - (1 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (1 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 331.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 4 9 】

実施例 5 8

5 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

10

標題化合物を、2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 337.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 0 】

実施例 5 9

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (4 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 351.9 (M + H^+)$ 。

20

【 0 1 5 1 】

実施例 6 0

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - フェナンスレン - 9 - イル - ピリダジン

標題化合物を、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - フェナンスレン - 9 - イル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 351.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 2 】

30

実施例 6 1

5 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。

【 表 2 】

($^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 9.38$ (s, 1H), 6.80-7.55 (m, 6H), 5.50 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 2H), 0.68-0.78 (m, 2H))

40

【 0 1 5 3 】

実施例 6 2

5 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、2 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 309.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 4 】

実施例 6 3

50

5 - (7 - フルオロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、7 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 5 】

実施例 6 4

5 - (5 - フルオロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、5 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319.4 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 6 】

実施例 6 5

5 - (8 - フルオロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、8 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 319 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 7 】

実施例 6 6

5 - インダン - 5 - イル - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、(2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ボロン酸 (Dack, K. N. ; Whitlock, G.A. PCT Int. Appl. WO 9929667, 1999; Chem Abstr. 1999, 131, 4474 0) 及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 291.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 8 】

実施例 6 7

3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボロラン及び5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 305.3 (M + H^+)$ 。

【 0 1 5 9 】

実施例 6 8

5 - (3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.02 g, 0.017 mmol)、
 ビフェニル - 2 - イル - ジシクロヘキシル - ホスファン (0.005 g, 0.014 mmol)、
 K_3PO_4 (0.21 g, 1 mmol) 及び3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸 (0.13 g, 0.7 mmol) を、脱ガス化トルエン (2 ml) 中で混合した。5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (0.1 g, 0.48 mmol) を加え、混合物を24時間還流した。さらに、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.02 g, 0.017 mmol)、ビフェニル - 2 - イル - ジシクロヘキシル - ホスファン (0.005 g, 0.014 mmol) 及び3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸 (0.13 g, 0.7 mmol) を加えた後、さらに12時間還流を続けた。真空下溶媒を除去した後、残渣をAcOEtに溶かし、 H_2O で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空下濃縮した。残渣をシリカゲル [グラディエント $CH_2Cl_2 \sim 40$

10

20

30

40

50

% (CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 90 : 10 : 1) } 上でクロマトグラフィーに付して、白色フォームを得た。それを MeOH (2 ml) に溶かした。 HCl - Et_2O を加えて、標題化合物 (0.098 g、40%) を明黄色固体として得た。 $\text{MS} : m/e = 303.3 (M^+)$ 。

【0160】

実施例 68 の一般的な方法に従って、実施例 69 乃至実施例 72 の化合物を調製した。

【0161】

実施例 69

5 - (7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

10

標題化合物を、7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。 $\text{MS} : m/e = 333.3 (M + H^+)$ 。

【0162】

実施例 70

5 - (5 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、5 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。 $\text{MS} : m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

20

【0163】

実施例 71

5 - (5 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

標題化合物を、5 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。 $\text{MS} : m/e = 331.3 (M + H^+)$ 。

【0164】

実施例 72

5 - (5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン塩酸塩

30

標題化合物を、5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸及び 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジンから調製した。 $\text{MS} : m/e = 333.3 (M + H^+)$ 。

【0165】

実施例 73

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

[6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - イル] - メタノール (13 mg、0.054 mmol) をアルゴン下 MeCl_2 (1 ml) に溶かし、 DMF 1 滴を加えた。混合物を氷浴で冷却し、塩化チオニル (0.02 ml、0.27 mmol) を滴加し、反応混合物を室温に温めた。30 分後、反応混合物を真空下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし、2 - メチル - イミダゾール (22.3 mg、0.27 mmol) で処理した。反応混合物を 12 時間還流し、次いで室温に冷却し、濃縮した。酢酸エチル及び飽和 NaHCO_3 溶液を加えた。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 - MeOH 19 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して、3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (4 mg、24%) を明褐色油状物として得た。 $\text{MS} : m/e = 303.2 (M + H^+)$ 。

40

【0166】

50

中間体の製造

実施例 7 4

5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

6 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン (3 . 9 g、2 0 . 5 mmol) をアルゴン下オキシ塩化リン (1 8 ml、2 0 5 mmol) で処理した。混合物を 6 0 の油浴で 1 . 5 時間撹拌した。溶媒を真空下除去し、残渣を氷浴冷却下水 (1 0 0 ml) に溶かした。褐色溶液を固体 NaHCO_3 で中和し、水性層を MeCl_2 (6 × 5 0 ml) で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下除去して 5 - クロロ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (3 . 1 g、7 3 %) を褐色固体として得た。MS : $m/e = 209.3$ ($M + H^+$)。

10

【 0 1 6 7 】

実施例 7 4 の一般的な方法に従って、実施例 7 5 及び 7 6 の化合物を調製した。

【 0 1 6 8 】

実施例 7 5

5 - クロロ - 3 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - ピリダジン

標題化合物を、6 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンから調製した。MS : $m/e = 195.2$ ($M + H^+$)。

【 0 1 6 9 】

実施例 7 6

5 - クロロ - 3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

標題化合物を、6 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンから調製した。MS : $m/e = 223.2$ ($M + H^+$)。

【 0 1 7 0 】

実施例 7 7

6 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

5 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (4 . 2 5 g、2 1 mmol) をジオキサン (6 5 ml) に溶かし、2 N NaOH (4 2 ml) を加えた。混合物を 7 時間還流し、室温に冷却し、2 N HCl (6 5 ml) で急冷した。pH を NaHCO_3 飽和溶液で 8 に調整した。溶媒を真空下除去し、残渣を MeOH (1 0 0 ml) に取った。ろ過後、溶媒を真空下除去し、 MeOH (5 0 ml) で希釈した。シリカゲル (1 0 g) を加え、溶媒を蒸発した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 - MeOH 9 : 1、4 : 1、2 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して、6 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン (4 . 1 g、1 0 0 %) を淡黄色固体として得た。MS : $m/e = 191.3$ ($M + H^+$)。

30

【 0 1 7 1 】

実施例 7 7 の一般的な方法に従って、実施例 7 8 及び 7 9 の化合物を調製した。

【 0 1 7 2 】

実施例 7 8

6 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

標題化合物を、3 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - 5 - メトキシ - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 177.1$ ($M + H^+$)。

【 0 1 7 3 】

実施例 7 9

6 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

標題化合物を、3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - メトキシ - ピリダジンから調製した。MS : $m/e = 205.2$ ($M + H^+$)。

【 0 1 7 4 】

実施例 8 0

5 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン

50

(5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール (5.7 g、40 mmol) をアルゴン下 MeCl_2 (115 ml) に溶かし、DMF 1 滴を加えた。混合物を氷浴で冷却し、塩化チオニル (3.6 ml、49 mmol) を滴加し、反応混合物を室温に温めた。30 分後、オレンジ色溶液を 0 に冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液 (150 ml) を滴加した。水性層を MeCl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下濃縮して、褐色油状物 5.85 g を得た。それをジオキサン (60 ml) に溶かし、2 - メチルイミダゾール (6.1 g、74 mmol) で処理した。反応混合物を 100 で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 - MeOH 19 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して、5 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリダジン (4.6 g、62%) を明褐色固体として得た。MS : m/e = 205.3 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 10

【0175】

実施例 80 の一般的な方法に従って、実施例 81 及び 82 の化合物を調製した。

【0176】

実施例 81

3 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - 5 - メトキシ - ピリダジン

標題化合物を、(5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール及びイミダゾールから調製した。MS : m/e = 191.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0177】

実施例 82

3 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 5 - メトキシ - ピリダジン

標題化合物を、(5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール及び 2 - エチルイミダゾールから調製した。MS : m/e = 219.3 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 20

【0178】

実施例 83

(5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール

5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (8.1 g、44.5 mmol) をアルゴン下エタノール (105 ml) に溶かした。反応混合物を 0 に冷却し、 NaBH_4 (3.5 g、89 mmol) で処理した。10 分後、反応混合物を室温に温め、1 時間攪拌し、2N HCl および飽和重炭酸ナトリウムで連続して処理して pH を 8 に調整した。溶媒を真空下除去し、残渣を MeOH (100 ml) と共に攪拌した。懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 - MeOH 19 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して、(5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール (5.2 g、83%) を明褐色固体として得た。MS : m/e = 140 (M^+)。 30

【0179】

実施例 84

5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

エタノール (420 ml) 中の 3 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリダジン (Bryant, R.D.; Kunng. F.A.; South, M.S.J. Hetrocycl. Chem. (1995), 32(5), 1473-6) (21 g、0.145 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (10.2 g、14.5 mmol) 及びトリエチルアミン (30.5 ml、0.218 mol) を、一酸化炭素 40 bar 压力下 120 で 5 時間加熱した。反応混合物を冷却し、ろ過し、真空下濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (200 ml) に取り、 H_2O (2 回) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下濃縮した。粗固体を Et_2O 中で攪拌し、ろ過して、明褐色固体 22.1 g を得た。それをシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 99 : 1 ~ 50 : 50) 上でクロマトグラフィーに付して、5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (21.1 g、80%) を淡黄色固体として得た。MS : m/e = 183.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 40

【0180】

実施例 85

(6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - イル) - メタノール 50

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシメトキシメチルピリダジン (0 . 0 6 g、0 . 2 1 mmol) をジオキサン (2 ml) に溶かし、1 N HCl (0 . 2 ml、0 . 2 mmol) で処理した。反応混合物を 1 . 5 時間還流し、次いで室温に冷却した。水及び酢酸エチルを加えた。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1 次いで 2 : 8) 上でクロマトグラフィーに付して、〔 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - イル) - メタノール (1 3 mg、2 6 %) を明黄色固体として得た。MS : m / e = 2 3 9 . 2 (M + H⁺)。

【 0 1 8 1 】

実施例 8 6

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシメトキシメチルピリダジン 5 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン (5 3 5 mg、2 . 2 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) - ジクロリド (1 4 5 mg、0 . 2 2 mmol) を、トリブチル - メトキシメトキシメチル - スタンナン (Sawyer J.S. ; Kucerory A. ; Macdonald T.L. ; McGarrey G.J.J. Am. Chem. Soc. (1988), 110 , 842-853) (9 6 4 mg、2 . 6 4 mmol) の DMF (5 . 3 ml) 溶液で処理した。混合物を 1 0 0 ° で 4 時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和 KF 溶液 (5 . 3 ml) を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、酢酸エチル及び水を加えた。混合物をろ過し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下除去した。残渣をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 7 : 3) 上でクロマトグラフィーに付して、3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシメトキシメチルピリダジン (3 7 0 mg、6 0 %) を淡黄色固体として得た。MS : m / e = 2 8 3 . 0 (M + H⁺)。

【 0 1 8 2 】

実施例 8 7

5 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン

標題化合物を、実施例 7 4 に記載された操作に従って、6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - オール臭化水素酸塩から調製した。MS : m / e = 2 4 3 . 2 (M⁺)。

【 0 1 8 3 】

実施例 8 8

6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - オール臭化水素酸塩 水性 HBr (4 8 %、3 . 6 ml) 中の 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - ピリダジン (3 6 5 mg、1 . 5 3 mmol) をアルゴン下 1 0 0 ° で 1 9 時間加熱した。溶媒を真空下除去し、得られた固体を MeOH に溶かした。濁った溶液をデカライトを通してろ過し、ろ液を濃縮した。粗固体を MeCl₂ 中で攪拌し、ろ過し、乾燥して、6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - オール臭化水素酸塩 (3 7 5 mg、8 0 %) をベージュ色の固体として得た。MS : m / e = 2 2 5 . 1 (M + H⁺)。

【 0 1 8 4 】

実施例 8 9

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - ピリダジン

3 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリダジン (Bryant, R.D. ; Kunng. F.A. ; South, M.S.J . Hetrocycl. Chem. (1995), 32(5), 1473-6) (3 0 0 mg、2 . 0 8 mmol)、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (7 2 4 mg、4 . 1 5 mmol)、Cs₂CO₃ (2 g、6 . 2 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム - クロロホルム錯体 (9 6 . 7 mg、0 . 0 9 3 mmol) を混合し、トリ - tert - ブチルホスフィン (4 5 . 4 mg、0 . 2 2 mmol) の脱ガス化ジオキサン (6 ml) 溶液を加えた。混合物を 9 0 ° で 2 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。酢酸エチルを加え、固体をろ過し、ろ液を真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して

10

20

30

40

50

、 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - ピリダジン (330 mg 、 67 %) をオレンジ色固体として得た。MS : $m/e = 239.3$ ($M + H^+$)。

【 0185 】

実施例 90

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

1 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - フルオロベンゼン (1 g 、 4.8 mmol) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (1.33 g 、 5.3 mmol) 、 酢酸カリウム (1.4 g 、 14.3 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (0.2 g 、 0.29 mmol) をジオキサン (20 ml) に懸濁した。黄色懸濁液をアルゴンで 30 分間フラッシュし、12 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 99 : 1) 上でクロマトグラフィーに付して、2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン (0.7 g 、 59 %) を無色油状物として得た。MS : $m/e = 256.2$ (M^+)。

10

【 0186 】

実施例 90 の一般的な方法に従って、実施例 91 乃至実施例 133 の化合物を調製した。

【 0187 】

実施例 91

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

20

標題化合物を 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾトリフルオリドから調製した。MS : $m/e = 290.1$ (M^+)。

【 0188 】

実施例 92

2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 5 - ブロモ - 2 - クロロベンゾトリフルオリドから調製した。MS : $m/e = 306.1$ (M^+)。

【 0189 】

30

実施例 93

2 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 272.1$ (M^+)。

【 0190 】

実施例 94

2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾトリフルオリドから調製した。MS : $m/e = 290.1$ (M^+)。

40

【 0191 】

実施例 95

2 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 268.2$ (M^+)。

【 0192 】

実施例 96

2 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2

50

] ジオキサボロラン

標題化合物を 5 - ブロモ - ベンゾ [b] チオフェン (Ple, P.A.; Marnett, L.J.J. Heterocycl. Chem. (1988), 25(4), 1271-2) から調製した。MS : $m/e = 260.1$ (M^+)。

【0193】

実施例 97

2 - (3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - ジフルオロメチル - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 254.2$ (M^+)。

10

【0194】

実施例 98

2 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 5 - ブロモ - 2 - クロロトルエンから調製した。MS : $m/e = 252.1$ (M^+)。

【0195】

実施例 99

2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

20

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 302.1$ (M^+)。

【0196】

実施例 100

2 - [4 - クロロ - 3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 302.1$ (M^+)。

【0197】

実施例 101

2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

30

標題化合物を 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 268.1$ (M^+)。

【0198】

実施例 102

2 - (3 - イソプロピル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - イソプロピルベンゼンから調製した。MS : $m/e = 246.2$ (M^+)。

40

【0199】

実施例 103

2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 7 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284.2$ (M^+)。

【0200】

実施例 104

2 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

50

標題化合物を 4 - ブロモ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 1 - フルオロ - ベンゼン (E P 出願 No . 0 1 1 0 1 9 4 7 . 8 に従って調製) から調製した。MS : $m/e = 286.2 (M^+)$ 。

【 0 2 0 1 】

実施例 1 0 5

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (3 - ビニル - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 3 - ブロモスチレンから調製した。MS : $m/e = 230.2 (M^+)$ 。

【 0 2 0 2 】

実施例 1 0 6

2 - (3 - フルオロ - 5 - ビニル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - スチレンから調製した。

【 表 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,

CDCl_3): $\delta = 7.6$ (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 1.35 (s, 12H).

【 0 2 0 3 】

実施例 1 0 7

2 - (4 - フルオロ - 3 - ビニル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - スチレンから調製した。

【 表 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,

CDCl_3): $\delta = 7.90$ -7.96 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 1.35 (s, 12H).

【 0 2 0 4 】

実施例 1 0 8

2 - (3 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロベンゼンから調製した。MS : $m/e = 272 (M^+)$ 。

【 0 2 0 5 】

実施例 1 0 9

2 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 288.1 (M^+)$ 。

【 0 2 0 6 】

実施例 1 1 0

2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - ナフタレン (市販) から調製した。MS : $m/e = 284.2 (M^+)$ 。

【 0 2 0 7 】

実施例 1 1 1

10

20

30

40

50

2 - (6 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 6 - ジフルオロメチル - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 304.2 (M^+)$ 。

【 0 2 0 8 】

実施例 1 1 2

2 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - ベンゼンから調製した。MS : $m/e = 286.2 (M^+)$ 。

10

【 0 2 0 9 】

実施例 1 1 3

2 - (5 - ジフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチル - チオフェンから調製した。MS : $m/e = 260.3 (M^+)$ 。

【 0 2 1 0 】

実施例 1 1 4

2 - (3 - tert - ブチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

20

標題化合物を 2 - ブロモ - 3 - tert - ブチルベンゼン (E P 特許 6 2 7 4 0 0 に従って調製) から調製した。MS : $m/e = 260 (M^+)$ 。

【 0 2 1 1 】

実施例 1 1 5

2 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 5 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284.2 (M^+)$ 。

【 0 2 1 2 】

実施例 1 1 6

2 - (7 - ジフルオロメチル - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

30

標題化合物を 2 - ブロモ - 7 - ジフルオロメチル - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 304 (M^+)$ 。

【 0 2 1 3 】

実施例 1 1 7

2 - (7 - エトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 7 - エトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 298 (M^+)$ 。

40

【 0 2 1 4 】

実施例 1 1 8

2 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284 (M^+)$ 。

【 0 2 1 5 】

実施例 1 1 9

2 - アセナフテン - 5 - イル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

50

標題化合物を 5 - ブロモアセナフタレンから調製した。MS : $m/e = 280$ (M^+)。

【 0 2 1 6 】

実施例 1 2 0

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 2 - メチル - フタレンから調製した。MS : $m/e = 286$ (M^+)。

【 0 2 1 7 】

実施例 1 2 1

2 - (2 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284$ (M^+)。

【 0 2 1 8 】

実施例 1 2 2

2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 7 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284$ (M^+)。

【 0 2 1 9 】

実施例 1 2 3

2 - (3 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - ナフタレンから調製した。MS : $m/e = 284$ (M^+)。

【 0 2 2 0 】

実施例 1 2 4

2 - (4 - フルオロ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 4 - フルオロナフタレンから調製した。MS : $m/e = 272$ (M^+)。

【 0 2 2 1 】

実施例 1 2 5

2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 7 - メトキシナフタレンから調製した。

【表 5】

¹H-NMR

(300MHz, CDCl₃): $\delta = 8.22$ (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.42 (s, 12H).

【 0 2 2 2 】

実施例 1 2 6

2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 6 - メトキシ - ナフタレン (特許 WO 9 0 0 0 1 6 4 A 1 に従って調製) から調製した。

10

20

30

40

【表 6】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.67 (d, 1H), 7.91

(d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.10-7.22 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (s, 12H).

【0223】

実施例 127

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチル - ナフタレン - 2 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 6 - メチルナフタレン (特許 WO 0064891A1 に従って調製) から調製した。MS: m/e = 268 (M^+)。

【0224】

実施例 128

2 - (5 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 5 - メトキシナフタレン (特許 WO 0064891A1 に従って調製) から調製した。MS: m/e = 284 (M^+)。

【0225】

実施例 129

2 - (1 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

標題化合物を 2 - ブロモ - 1 - メトキシナフタレンから調製した。MS: m/e = 284 (M^+)。

【0226】

実施例 130

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

標題化合物を 3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾトリフルオリド (市販) から調製した。MS: m/e = 290 (M^+)。

【0227】

実施例 131

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチル - ナフタレン - 1 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 1 - ブロモ - 4 - メチルナフタレン (市販) から調製した。MS: m/e = 268 (M^+)。

【0228】

実施例 132

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - フェナンスレン - 9 - イル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

標題化合物を 9 - ブロモ - フェナンスレン (市販) から調製した。MS: m/e = 304 (M^+)。

【0229】

実施例 133

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

標題化合物をトリフルオロメタンスルホン酸 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルエステル (Han, X.; Stoltz, B.M.; Corey, E.J.J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 7600-7605) から調製した。MS: m/e = 258.3 (M^+)。

【0230】

10

20

30

40

50

実施例 1 3 4

2 - (3 - シクロプロピル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (3 - ビニル - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン (3 0 0 mg、1 . 3 mmol) のトルエン (1 0 ml) 溶液にジエチル亜鉛溶液 (トルエン中 1 . 1 N、5 . 2 2 ml、5 . 7 4 mmol) およびジヨードメタン (8 . 7 ml、3 3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 3 時間還流した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (2 0 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下濃縮して、2 - (3 - シクロプロピル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン (収率 6 9 %) を得た。

10

【表 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.12-7.82 (m, 4H),

1.35 (s, 12H), 1.28 (t, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H).

【0 2 3 1】

実施例 1 3 4 の一般的な方法に従って、実施例 1 3 5 および 1 3 6 の化合物を調製した。

【0 2 3 2】

実施例 1 3 5

2 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

20

標題化合物を、実施例 1 3 4 に記載された操作に従って、2 - (4 - フルオロ - 3 - ビニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランから調製した。MS : m/e = 2 6 2 (M^+)。

【0 2 3 3】

実施例 1 3 6

2 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

標題化合物を、実施例 1 3 4 に記載された操作に従って、2 - (5 - フルオロ - 3 - ビニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランから調製した。MS : m/e = 2 6 2 (M^+)。

30

【0 2 3 4】

実施例 1 3 7

3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

3 - ブロモ - 1 , 2 - ジヒドロナフタレン (7 . 7 g、3 7 mmol) (Adamczyk, M.; Watt, D.S.; Netzel, D.A.J. Org. Chem. 1984, 49, 4226-4237) のジエチルエーテル (3 7 0 ml) 溶液をドライアイス浴中で冷却し、温度を - 6 5 °C 未満に維持しながら tert - ブチルリチウム溶液 (ペンタン中 1 . 5 M 溶液 5 0 ml) を加えた。この温度で攪拌を 3 0 分間続け、次いでトリイソプロピルボラート (1 7 . 3 ml、7 5 mmol) を加えた。反応混合物を室温とし、3 N HCl (1 0 0 ml) で処理した。1 5 分後、有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発し、ペンタンで沈殿させて、標題化合物 (3 . 8 3 g、6 0 %) を白色固体物質として得た。MS : m/e = 1 7 3 ($\text{M} - \text{H}^-$)。

40

【0 2 3 5】

実施例 1 3 7 の一般的な方法に従って、実施例 1 3 8 乃至 1 4 4 の化合物を調製した。

【0 2 3 6】

実施例 1 3 8

5 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

標題化合物を、2 - ブロモ - 5 - フルオロ - ナフタレンを tert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及び HCl と反応させることによって得た。MS : m/e = 1 8 9 (M^+)。

50

【 0 2 3 7 】

実施例 1 3 9

8 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

標題化合物を、2 - プロモ - 8 - フルオロ - ナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及びH C l と反応させることによって得た。

M S : m / e = 1 8 9 (M ⁺)。

【 0 2 3 8 】

実施例 1 4 0

7 - フルオロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

標題化合物を、2 - プロモ - 7 - フルオロ - ナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及びH C l と反応させることによって得た。

【表 8】

¹H-NMR (300 MHz,

DMSO): δ = 8.35 (s, 1H), 8.22 (br. s, 2H), 7.82-8.04 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.44 (t, 1H).

【 0 2 3 9 】

実施例 1 4 1

7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

3 - プロモ - 6 - メトキシ - 1、2 - ジヒドロナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及び3 N H C l と反応させることによって、標題化合物を白色固体物質として得た。M S : m / e = 2 6 3 (M + O A c)。

【 0 2 4 0 】

実施例 1 4 2

5 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

3 - プロモ - 6 , 8 - ジメチル - 1、2 - ジヒドロ - ナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及び3 N H C l と反応させることによって、標題化合物を白色固体物質として得た。M S : m / e = 2 6 1 (M + O A c)。

【 0 2 4 1 】

実施例 1 4 3

5 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

3 - プロモ - 5 , 8 - ジメチル - 1、2 - ジヒドロ - ナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及び3 N H C l と反応させることによって、標題化合物を白色結晶性物質として得た。M S : m / e = 2 6 1 (M + O A c)。

【 0 2 4 2 】

実施例 1 4 4

5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - ボロン酸

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 1、2 - ジヒドロ - ナフタレンをtert - ブチルリチウム溶液と反応させ、次いでトリイソプロピルボラート及び3 N H C l と反応させることによって、標題化合物を白色結晶性物質として得た。M S : m / e = 2 0 3 (M - H ⁺)。

【 0 2 4 3 】

実施例 1 4 5

4 - プロモ - 2 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - ベンゼン

C H ₂ C l ₂ (5 0 ml) 中の5 - プロモ - 2 - フルオロオロベンズアルデヒド (2 g、9 . 8 mmol) を、0 で (ジエチルアミノ) サルファトリフルオリド (2 ml、1 4 . 8 mmol) で処理した。反応混合物を一晩還流し、次いでN a H C O ₃ 飽和溶液で急冷した。水性相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空下濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 9 9 : 0 1) 上でクロマトグラフィーに付して、4 - プロモ - 2 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - ベン

10

20

30

40

50

ゼン (1 . 5 5 g 、 7 0 %) を無色油状物として得た。MS : $m/e = 226.0$ ($M + H^+$)。

【 0 2 4 4 】

実施例 1 4 5 の一般的な方法に従って、実施例 1 4 6 乃至 1 5 2 、 1 5 7 及び 1 5 9 の化合物を調製した。

【 0 2 4 5 】

実施例 1 4 6

1 - プロモ - 3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - ベンゼン

標題化合物を 3 - プロモアセトフェノン (市販) から調製した。MS : $m/e = 221.0$ (M^+)。

10

【 0 2 4 6 】

実施例 1 4 7

1 - プロモ - 3 - ジフルオロメチル - ベンゼン

標題化合物を 3 - プロモベンズアルデヒド (市販) から調製した。MS : $m/e = 207.0$ (M^+)。

【 0 2 4 7 】

実施例 1 4 8

4 - プロモ - 1 - クロロ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - ベンゼン

標題化合物を 1 - (5 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - エタノン (特許 : D D 2 3 6 7 2 6 に従って調製) から調製した。MS : $m/e = 225.4$ (M^+)。

20

【 0 2 4 8 】

実施例 1 4 9

1 - プロモ - 3 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロベンゼン

標題化合物を 3 - プロモ - 5 - フルオロベンズアルデヒド (特許 W O 0 0 6 6 5 5 6 に従って調製) から調製した。MS : $m/e = 272$ (M^+)。

【 0 2 4 9 】

実施例 1 5 0

4 - プロモ - 2 - ジフルオロメチル - チオフェン

標題化合物を 4 - プロモチオフェン - 2 - カルバルデヒド (市販) から調製した。MS : $m/e = 214.0$ ($M + H^+$)。

30

【 0 2 5 0 】

実施例 1 5 1

2 - プロモ - 6 - ジフルオロメチルナフタレン

標題化合物を 2 - プロモ - 6 - カルバルデヒド - ナフタレン (特許 W O 9 8 3 3 7 7 8 に従って調製) から調製した。MS : $m/e = 258$ ($M + H^+$)。

【 0 2 5 1 】

実施例 1 5 2

1 - プロモ - 3 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 5 - フルオロ - ベンゼン

標題化合物を 1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - エタノンから調製した。

【 表 9 】

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (s, 1H), 7.14 (d,

1H), 7.04 (d, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 1.51 (d, 3H).

【 0 2 5 2 】

実施例 1 5 3

1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - エタノン

1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - エタノール (2 . 9 g 、 1 3 . 2 mmol) の塩化メチレン (1 5 0 ml) 溶液に、室温でピリジニウムジクロマート (3 . 9 8 g) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、シリカゲルの存在下溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、1 - (3 - プロモ - 5 - フル

50

オロ - フェニル) - エタノン (1 . 3 9 g、 4 5 %) を明黄色固体として得た。MS : m / e = 2 1 6 . 1 (M ⁺)。

【 0 2 5 3 】

実施例 1 5 4

1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - エタノール

3 - ブロモ - 5 - フルオロベンズアルデヒド (6 . 0 g、 2 9 . 6 mmol、特許WO 0 0 6 6 5 5 6 に従って調製) の THF (1 0 0 ml) 溶液に、0 でメチルマグネシウムクロリド (THF 中 3 N、 1 2 ml) を滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl 溶液を加えた。水性相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下除去した。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製して、1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - エタノール (2 . 9 g、 4 5 %) を得た。

【表 1 0 】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (s, 1H), 7.61

(d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.90 (br. s, 2H).

【 0 2 5 4 】

実施例 1 5 5

4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼン

NaNO₂ (0 . 5 9 g、 8 . 6 mmol) の硫酸 (6 ml) 及び酢酸 (7 ml) 溶液に、冷却下、4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニルアミン (1 . 5 g、 8 . 4 mmol) を滴加した。この混合物をCuBrのHBrを激しく攪拌した溶液に0 で滴加した。混合物を室温で 4 5 分間攪拌し、次いで氷水に注いだ。水性相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下溶媒を除去して、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼン (6 4 %) を得た。MS : m / e = 2 4 2 (M + 1)。

【 0 2 5 5 】

実施例 1 5 6

4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニルアミン

鉄粉末 (1 6 g) の酢酸 (9 5 ml) 懸濁液に、1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (5 . 1 g、 1 5 mmol) を加え、反応混合物を 1 1 5 に 1 5 分間加熱した。混合物をろ過し、残渣を酢酸及びCH₂Cl₂で洗浄した。溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。それをシリカゲル上でクロマトグラフィーによりさらに精製して、4 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニルアミン (7 6 %) を得た。MS : m / e = 1 7 7 . 1 (M ⁺)。

【 0 2 5 6 】

実施例 1 5 7

1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - 4 - ニトロ - ベンゼン

標題化合物を、実施例 1 4 5 に記載された操作に従って、2 - クロロ - 5 - ニトロベンズアルデヒドから調製した。MS : m / e = 2 0 7 . 0 (M ⁺)。

【 0 2 5 7 】

実施例 1 5 8

1 - ブロモ - 5 - メトキシ - ナフタレン

1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - ナフタレン (1 . 5 6 g、 7 . 0 mmol、特許WO 0 1 4 6 1 8 1 に従って調製)、K₂CO₃ (1 . 4 5 g、 1 0 . 5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (1 5 mg、 0 . 0 5 mmol) 及び硫酸ジメチル (1 . 3 2 ml、 1 0 . 5 mmol) のMeCN懸濁液を 1 時間還流した。水を加えた後、水性相をCH₂Cl₂で 3 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下除去して、1 - ブロモ - 5 - メトキシ - ナフタレン (1 . 0 5 g、 6 4 %) を白色固体として得た。MS : m / e = 2 3 6 (M ⁺)。

【 0 2 5 8 】

実施例 159

2 - ブロモ - 7 - ジフルオロメチル - ナフタレン

標題化合物を、実施例 145 に記載された操作に従って、7 - ブロモ - 2 - ナフタレン - カルバルデヒドから調製した。MS : $m/e = 256 (M^+)$ 。

【0259】

実施例 160

7 - ブロモ - 2 - ナフタレン - カルバルデヒド

(7 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イル)メタノール (1.37 g、5.8 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を塩化オギザリル (0.55 ml、6 mmol)、DMSO (0.9 ml、13 mmol) 及び NEt_3 (0.73 ml、2.9 mmol) と反応させて (A.J. Mancuso and D. Swern, Synthesis, 1981, 165に従って)、7 - ブロモ - 2 - ナフタレン - カルバルデヒド (定量的収率) を得た。MS : $m/e = 234 (M^+)$ 。

【0260】

実施例 161

7 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イル - メタノール

7 - ブロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.4 g、5.3 mmol、特許 EP 483667A2 に従って調製) の THF (50 ml) 溶液に DIBAL-H (15.8 ml、THF 中 1 M 溶液) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応後、7 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イル - メタノールを定量的収率で得た。MS : $m/e = 236 (M^+)$ 。

【0261】

実施例 162

2 - ブロモ - 7 - エトキシナフタレン

7 - ブロモ - ナフト - 2 - オール (1.0 g、4.5 mmol、特許 WO 0146187 A1 に従って調製) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に硫酸ジエチル (1.04 g、6.7 mmol)、 K_2CO_3 (0.92 g) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (10 mg) を加えた。反応混合物を 1 時間還流し、水に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下除去して、2 - ブロモ - 7 - エトキシナフタレン (89%) を得た。

MS : $m/e = 252 (M^+)$ 。

【0262】

実施例 163

2 - ブロモ - 7 - メトキシナフタレン

標題化合物を、実施例 162 に記載された操作に従って、7 - ブロモ - ナフト - 2 - オールおよび硫酸ジメチルから調製した。MS : $m/e = 236 (M^+)$ 。

【0263】

実施例 164

1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼン

標題化合物を、実施例 155 に記載された操作に従って、5 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - アニリンから調製した。MS : $m/e = 254 (M^+)$ 。

【0264】

実施例 165

2 - ブロモ - 8 - フルオロ - ナフタレン

BF_3 - エテラート (0.86 ml、THF 中 1.25 M、6.5 mmol) のジメトキシエタン 12 ml 溶液に、-5 で 8 - アミノ - 2 ブロモ - ナフタレン (1.20 g、5.4 mmol) のジメトキシエタン (12 ml) 溶液を 35 分間かけて加えた。1 時間後、亜硝酸 tert - ブチル (0.62 ml、5.4 mmol) のジメトキシエタン (24 ml) 溶液を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下除去した。クロロベンゼン (120 ml) を加え、反応混合物を 50 分間還流し、混合物を濃縮した。その固体を塩化メチレンで希釈し、 $NaHCO_3$ 洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減少させて、粗生成物を得た

10

20

30

40

50

。シリカゲル（ヘキサン）上のクロマトグラフィーにより、生成物 721 mg（59%）を褐色油状物として得た。MS：m/e = 242（M⁺）。

【0265】

実施例 166

8 - アミノ - 2 - ブロモ - ナフタレン

鉄粉末（1.66 g）の水 25 ml 及び 25% HCl（1.7 ml）懸濁液に、2 - ブロモ - 8 - ニトロナフタレン（2.15 g, 8.5 mmol）を加え、反応混合物を 2 時間還流した。水性相を酢酸エチルで抽出して粗生成物を得た。シリカゲル（ヘキサン / 酢酸エチル 1 / 9 ~ 2 / 3）上のクロマトグラフィーにより生成物 1.17 g（62%）を褐色油状物として得た。MS：m/e = 222.2（M⁺）。

10

【0266】

実施例 167

2 - ブロモ - 8 - ニトロ - ナフタレン

2 - ブロモナフタレン（11.4 g, 55 mmol）の硝酸（40 ml）及び酢酸（40 ml）溶液を 60℃ に 2 時間加熱し、次いで氷に注いだ。混合物をろ過して、黄色固体を得た。モノ - 硝酸化生成物の混合物をシリカゲル（ヘキサン：トルエン 95：5）上のクロマトグラフィーにより分離して、標題生成物 2.15 g（15%）を黄色固体として得た。MS：m/e = 251（M⁺）。

【0267】

実施例 168

20

2 - ブロモ - 5 - フルオロ - ナフタレン

標題化合物を、実施例 165 に記載された操作に従って、5 - アミノ - 2 - ブロモ - ナフタレンから調製した。MS：m/e = 224（M⁺）。

【0268】

実施例 169

5 - アミノ - 2 - ブロモ - ナフタレン

標題化合物を、実施例 166 に記載された操作に従って、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - ナフタレンから調製した。MS：m/e = 222（M⁺）。

【0269】

実施例 170

30

2 - ブロモ - 5 - ニトロ - ナフタレン

標題化合物を、実施例 167 に記載された操作に従って、2 - ブロモ - ナフタレンから調製した。MS：m/e = 251（M⁺）。

【0270】

実施例 171

2 - ブロモ - 7 - フルオロナフタレン

標題化合物を、実施例 165 に記載された操作に従って、7 - アミノ - 2 - ブロモ - ナフタレンから調製した。MS：m/e = 224（M⁺）。

【0271】

実施例 172

40

7 - アミノ - 2 - ブロモ - ナフタレン

標題化合物を、実施例 166 に記載された操作に従って、2 - ブロモ - 7 - ニトロ - ナフタレンから調製した。

【表 11】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (s, 1H), 7.61

(d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.90 (br. s, 2H).

【0272】

実施例 173

2 - ブロモ - 7 - ニトロ - ナフタレン

50

NaNO_2 (1.1 g, 24 mmol) の硫酸 (8.4 ml) 溶液に、0 で酢酸 (8.9 ml) 及び 7 - アミノ - 2 - ニトロ - ナフタレン (2.1 g, 11 mmol) を加えた。この溶液を 0 で CuBr (2.5 g, 39 mmol) の濃 HBr (16 ml) 懸濁液に加え、混合物を 1 時間撹拌した。混合物を氷に注ぎ、水性相を塩化メチレンで抽出した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 1.9 g (7.4 mmol, 51%) を得た。MS: $m/e = 251$ (M^+)。

【0273】

実施例 174

7 - アミノ - 2 - ニトロ - ナフタレン

2, 7 - ジニトロ - ナフタレンの酢酸エチル (400 ml) 及び DMF (4 ml) 懸濁液を、P/C 上で、50 で 2 時間水素化した。反応後クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2.1 g (11.2 mmol, 24%) を得た。MS: $m/e = 251$ (M^+)。

【0274】

実施例 175

4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ビニルベンゼン

メチル(トリフェニル) - ホスホニウムブロミド (15.5 g, 43 mmol) の THF (60 ml) 懸濁液に、-78 で BuLi (27 ml, ヘキサン中 1.6 M, 43.2 mmol) 及び 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド (877 mg, 43 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応後、クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9/1 ~ 4/1) により精製して、標題化合物 5.7 g (28.5 mmol, 72%) を得た。

【表 12】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3): $\delta = 7.62$ (dd, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.42 (d, 1H).

【0275】

実施例 176

5 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ビニルベンゼン

標題化合物を、実施例 175 に記載された操作に従って、5 - ブロモ - 3 - フルオロベンズアルデヒドから調製した。MS: $m/e = 200$ (M^+)。

【0276】

実施例 177

3 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1, 2 - ジヒドロ - ナフタレン

Adamczyk-Netzel プロトコル (Adamczyk, M.; Watt, D.S.; Netzel, D.A.J. Org. Chem. 1984, 49, 4226-4237) に従って、7 - メトキシ - 1 - テトラロンをまず臭素と、次いで水素化ホウ素ナトリウムと、最後に p - トルエンスルホン酸と反応させることにより、標題化合物を無色油状物として得た。

【表 13】

$^1\text{H-Nmr}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.76$ and 2.86 each:

(mc, 2H, CH_2), 3.76 (s, OCH_3), 6.54 (d, $J = 3$ Hz, 1H, arom-H), 6.68 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H, arom-H), 6.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CBr}$), 7.00 (d, $J = 8$ Hz, 1H, arom-H).

【0277】

実施例 177 の一般的な方法に従って、実施例 178 から 180 の化合物を調製した。

【0278】

実施例 178

3 - ブロモ - 6, 8 - ジメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ナフタレン

10

20

30

40

50

5, 7 - ジメチル - 1 - テトラロンを、臭素、水素化ホウ素ナトリウム及び p - トルエンスルホン酸と反応させることにより、標題化合物を無色油状物として得た。MS : m / e = 236 (M⁺)。

【0279】

実施例 179

3 - ブロモ - 5, 8 - ジメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ナフタレン

5, 8 - ジメチル - 1 - テトラロンを、臭素、水素化ホウ素ナトリウム及び p - トルエンスルホン酸と反応させることにより、標題化合物を無色油状物として得た。MS : m / e = 236 (M⁺)。

【0280】

10

実施例 180

3 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1, 2 - ジヒドロ - ナフタレン

5 - メトキシ - 1 - テトラロンを、臭素、水素化ホウ素ナトリウム及び p - トルエンスルホン酸と反応させることにより、標題化合物を無色油状物として得た。

【表 14】

¹H-Nmr (250 MHz,

CDCl₃): δ = 2.74 and 2.94 each: (mc, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.62 (d, J = 8 Hz,

1H, arom-H), 6.75 (s, 1H, CH=CHBr), 6.76 (d, J = 8 Hz, 1H, arom-H), 7.11 (t, J = 8Hz,

1H, arom-H).

20

【0281】

実施例 A

【表 15】

錠剤の処方 (湿式造粒)

項目	成分	mg/ 錠剤				
		5 mg	25 mg	100mg	500mg	
1.	式1の化合物	5	25	100	500	
2.	無水ラクトース DTG	125	105	30	150	
3.	Sta-RX1500	6	6	6	30	
4.	微結晶セルロース	30	30	30	150	40
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	
	合計	167	167	167	831	

製造手順

1. 項目 1、2、3、及び 4 を混合し、純水で造粒すること。
2. 造粒物を 50 で乾燥すること。

50

3. 造粒物を適切な造粒機を通すこと。

4. 項目 5 を加え、3 分間混合し、適切なプレス機で圧縮すること。

【 0 2 8 2 】

実施例 B

【表 1 6】

カプセル剤の処方

項目	成分	mg/カプセル				
		5 mg	25mg	100mg	500mg	
1.	式1の化合物	5	25	100	500	10
2.	含水ラクトース	159	123	148	---	
3.	コーンスターチ	25	35	40	70	
4.	タルク	10	15	10	25	
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5	20
	合計	200	200	300	600	

製造手順

1. 項目 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 3 0 分間混合すること。

2. 項目 4 及び 5 を加え、3 分間混合すること。

3. 適切なカプセルに充填すること。

4. 項目 5 を加え、3 分間混合し、適切なプレスで圧縮すること。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30
C 0 7 D 409/14 (2006.01)		C 0 7 D 409/14

(72)発明者 ハイツ・ニダール, マリー - ポール
 フランス国、エフ - 6 8 2 2 0 アージェンタール・ル・パ、リュ・デュ・シュタインレール 9

(72)発明者 ヤーシュケ, ゲオルク
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、オイラーシュトラッセ 8 2

(72)発明者 ピナール, エマニュエル
 フランス国、エフ - 6 8 4 8 0 リンスドルフ、リュ・ドゥ・ピュジュ 7

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 3 0 2 6 3 5 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 0 6 3 3 8 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 403/06
 A61K 31/501
 A61P 25/00
 A61P 25/16
 A61P 25/24
 A61P 25/28
 A61P 25/30
 C07D 409/14
 CA(STN)
 REGISTRY(STN)