(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年1月18日(18.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/014282 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 249/08 (2006.01) *C07B 57/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/023822

(22) 国際出願日： 2023年6月27日(27.06.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-113477 2022年7月14日(14.07.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社クレハ (**KUREHA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目３番２号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 萩原 隆介 (**HAGIHARA, Ryusuke**); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目３番２号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 梅野 智大 (**UMENO, Tomohiro**); 〒1948543 東京都町田市東玉川学園３丁目３１６５番地 学校法人昭和薬科大学内 Tokyo (JP). 唐澤 悟 (**KARASAWA, Satoru**); 〒1948543 東京都町田市東玉川学園３丁目３１６５番地 学校法人昭和薬科大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人 ＨＡＲＡＫＥＮＺＯ ＷＯＲＬＤ ＰＡＴＥＮＴ ＆ ＴＲＡＤＥＭＡＲＫ (**HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK**); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋２丁目北２番６号 大和南森町ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING TRIAZOLE DERIVATIVE ENANTIOMER (R)

(54) 発明の名称： トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法

(57) Abstract: Provided is a method for producing a triazole derivative enantiomer (R). The method includes: a step for adding, in a solvent, a chiral molecule represented by general formula (IIa) or general formula (IIb) to a triazole derivative represented by general formula (I), and carrying out crystallization; and a step for separating a precipitated crystal and a residual liquid.

(57) 要約：トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を製造する方法を提供する。一般式（Ｉ）で表されるトリアゾール誘導体に溶媒中で一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を添加して、結晶化を行う工程と、析出した結晶と残液とを分離する工程を含む。

WO 2024/014282 A1

明　細　書

発明の名称 ：

トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法

技術分野

[0001]　本発明はトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法に関する。

背景技術

[0002]　従来、人畜に対する毒性が低く取扱い安全性に優れ、かつ広範な植物病害に対して高い防除効果を示す農園芸用薬剤が求められている。このような状況下、特許文献１において、植物病菌に対する高い抗菌性を有するトリアゾール誘導体、ならびにこれを有効成分として含む農園芸用薬剤および工業用材料保護剤が開示されている。また、特許文献２において、より活性の高いトリアゾール誘導体の（－）－エナンチオマーが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開ＷＯ２０１９／０９３５２２

特許文献2：国際公開ＷＯ２０２１／２３０３８２

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　特許文献２では、優位に活性のある（－）－エナンチオマーの調製方法として、トリアゾール誘導体のラセミ体から光学分割用のカラムによって分取分離する方法が開示されている。しかしながら工業的観点から、コスト削減のため、カラム以外による特定のエナンチオマーを取得する方法がこれまで望まれてきている。

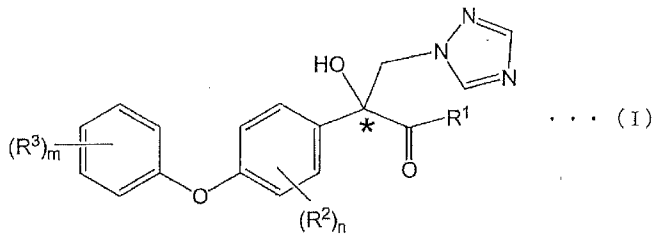
[0005]　本発明は上記の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、トリアゾール誘導体の特定のエナンチオマーを製造する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意検討した結果、トリアゾール誘導体のラセミ体に特定のキラル分子を添加することで（－）－エナンチオマーとの共結晶化が可能となることを見出した。また本発明者らは、別の検討結果から、トリアゾール誘導体の（－）－エナンチオマーがトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体であることを見出し、本発明に想到するに至った。

[0007] すなわち、上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、下記一般式（Ｉ）で表されるトリアゾール誘導体に溶媒中で下記一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を添加して、結晶化を行う工程、および析出した結晶と残液とを分離する工程を含む。

[化1]



・・・（Ｉ）

［式（Ｉ）中、

Ｒ^{1}は、－ＯＲ^{4}または－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり；

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立に、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルキニル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル基、フェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルケニル基またはフェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキニル基であり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}はこれらが結合する窒素原子とともに環を形成していてもよく；

ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}における脂肪族基は、１、２、３もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基Ｒ^{a}を有していてもよく、Ｒ^{a}は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ基およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

R^2はハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル－オキシ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、－ＳＯR^7または－ＳＦ$_5$であり；

R^3は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル－オキシ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－ＳＯR^7または－ＳＦ$_5$であり；

R^4、R^5、およびR^6におけるシクロアルキル基およびフェニル基部分ならびにR^3におけるフェニル基部分は、１、２、３、４、５もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基R^bを有していてもよく、R^bは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルキル基およびC_1－C_4－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

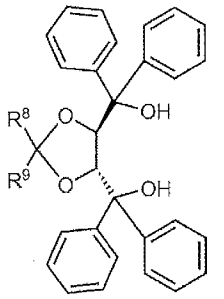
ここで、R^7は、C_1－C_4－アルキル基またはC_1－C_4－ハロアルキル基であり；

ｎは０，１，２，３，または４であり；

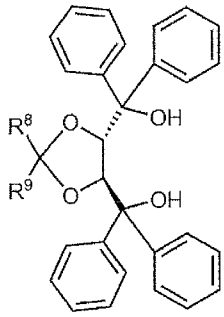
ｍは１，２，３，４または５であり、

アスタリスク（＊）は不斉炭素原子を指す。］

[化2]



・・・（ＩＩａ）



・・・（ＩＩｂ）

［式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）中、

R^8およびR^9は、C_1－C_6－アルキル基であり、R^8およびR^9はこれらが結合する炭素原子とともに環を形成していてもよい。］

発明の効果

[0008] 本発明の一態様によれば、トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を効率的に製造することができる。

発明を実施するための形態

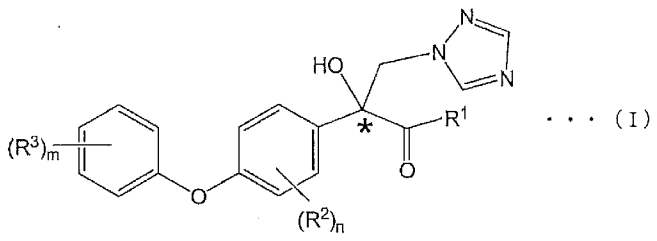
[0009] 以下、本発明に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法について詳細に説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0010] 本発明の一実施形態に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、トリアゾール誘導体に溶媒中でキラル分子を添加して、共結晶化を行う工程、および析出した結晶と残液とを分離する工程を含む。なお、本明細書における「エナンチオマーの製造」とは、ラセミ体または各エナンチオマーの混合物を出発材料とし、目的のエナンチオマーをより多く含む

状態にすることを意図している。したがって、本明細書における「エナンチオマーの製造」は、各エナンチオマーの混合物からの一方のエナンチオマーの分離とも表現することができる。なお、いずれの表現であっても、他のエナンチオマーを完全に含んでいない状態で得ることを必ずしも意図するものではない。目的のエナンチオマーをより多く含む状態とすることで、ラセミ体を用いるよりも活性の高い農園芸用薬剤を調製することができる。

[0011] ここで、本実施形態に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマーは、下記一般式（Ｉ）で示されるトリアゾール誘導体（以下、トリアゾール誘導体（Ｉ）と称する）における（－）－エナンチオマー（以下、トリアゾール誘導体（－）－エナンチオマーと称する）、または（＋）－エナンチオマー（以下、トリアゾール誘導体（＋）－エナンチオマーと称する）である。下記一般式（Ｉ）におけるアスタリスク（＊）が不斉炭素原子を指す。なお、本明細書において、「（－）－エナンチオマー」とは、ナトリウムＤ線の直線偏光の振動面を左に回転させるエナンチオマーのことを指し、「（＋）－エナンチオマー」とは、ナトリウムＤ線の直線偏光の振動面を右に回転させるエナンチオマーのことを指す。また、後述の実施例で明らかにした通り、トリアゾール誘導体（－）－エナンチオマーは、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体であり、トリアゾール誘導体（＋）－エナンチオマーは、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｓ）体である。また、本明細書において単に「一般式（Ｉ）で示されるトリアゾール誘導体」または「トリアゾール誘導体（Ｉ）」と表現する場合、トリアゾール誘導体（－）－エナンチオマーとトリアゾール誘導体（＋）－エナンチオマーとに分離されていない状態を意図している。したがって、本明細書における「一般式（Ｉ）で示されるトリアゾール誘導体」および「トリアゾール誘導体（Ｉ）」とは、トリアゾール誘導体（－）－エナンチオマーとトリアゾール誘導体（＋）－エナンチオマーとの混合物を意図し、典型的には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のラセミ体である。

[化3]



・・・（Ｉ）

一般式（Ｉ）中、

Ｒ^{1}は、－ＯＲ^{4}または－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、好ましくは－ＯＲ^{4}である。

[0012] Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立に、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルキニル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル基、フェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルケニル基またはフェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキニル基である。Ｒ^{5}とＲ^{6}とは、Ｒ^{5}およびＲ^{6}が結合している窒素原子とともに環を形成していてもよい。

[0013] Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基は、炭素原子数が１～６個である直鎖または分岐鎖状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、１－メチルエチル基、１，１－ジメチルエチル基、プロピル基、１－メチルプロピル基、２－メチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、２，２－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、ブチル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、ペンチル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基および４－メチルペンチル基が挙げられる。

[0014] Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル基は、炭素原子数が２～６個である直鎖または分岐鎖状のアルケニル基であり、例えば、エテニル基、２－プロペニル基、１－メチル－２－プロペニル基、２－メチル－２－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－メチル－２－ブテニル基、１－メチル－２－ブテニル基、３－ブテニル基、１－ペンテニル基、２－ペンテニル基、１－ヘキ

セニル基および５－ヘキセニル基が挙げられる。

[0015] C_2－C_6－アルキニル基は、炭素原子数が２～６個である直鎖または分岐鎖状のアルキニル基であり、例えば、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、ペンチニル基および１－ヘキシニル基が挙げられる。

[0016] C_3－C_8－シクロアルキル基は、炭素原子数３～８個の環状のアルキルであり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基が挙げられる。

[0017] C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_4－アルキル基は、炭素原子数３～８個の環状のシクロアルキル基が直鎖または分岐鎖状の炭素数１～４個のアルキル基に結合していることを示す。例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、２－シクロプロピルエチル基、１－シクロプロピルエチル基、２－シクロヘキシルエチル基、３－シクロプロピルプロピル基、２－シクロプロピルプロピル基、４－シクロプロピルブチル基が挙げられる。

[0018] フェニル－C_1－C_4－アルキル基は、炭素原子数１～４個の直鎖または分岐鎖状のアルキル基にフェニル基が置換しており、例えば、フェニルメチル基、２－フェニルエチル基、３－フェニルプロピル基、および４－フェニルブチル基が挙げられる。

[0019] フェニル－C_2－C_4－アルケニル基は、フェニル基に炭素原子数２～４個の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基が結合しており、例えば、フェニルエテニル基、フェニル－１－プロペニル基、フェニルイソプロペニル基、およびフェニルブテニル基が挙げられる。

[0020] フェニル－C_2－C_4－アルキニル基は、フェニル基に炭素原子数２～４個のアルキニル基が結合しており、例えば、フェニルエチニル基、フェニル－１－プロピニル基、フェニル－２－プロピニル基、フェニル－１－ブチニル基、フェニル－２－ブチニル基、およびフェニル－３－ブチニル基が挙げら

れる。

[0021] R^4は、好ましくは、C_1－C_6－アルキル基である。

[0022] R^1、R^4、R^5、およびR^6における脂肪族基は、１、２、３もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基R^aを有していてもよく、R^aは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_4－アルコキシ基およびC_1－C_4－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択される。

[0023] ハロゲン基としては塩素基、臭素基、ヨウ素基またはフッ素基が挙げられる。例えば、クロロメチル基、２－クロロエチル基、２，３－ジクロロプロピル基、ブロモメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、および３，３，３－トリフルオロプロピル基が挙げられる。

[0024] C_1－C_4－アルコキシ基は、炭素原子数１～４個の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基が挙げられる。

[0025] C_1－C_4－ハロアルコキシ基は、上述のC_1－C_4－アルコキシ基の置換し得る位置に１または２以上のハロゲン原子が置換されており、置換されるハロゲン基が２以上の場合においてハロゲン基は同一または異なっても良い。

[0026] R^2は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル－オキシ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、－ＳＯR^7または－SF_5である。

[0027] ハロゲン基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、およびC_1－C_4－ハロアルコキシ基は、R^aで表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。

[0028] R^2は、好ましくは、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、－ＳＯR^7または－SF_5であり、さらに好ましくは、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基またはC_1－C_4－アルコキシ基である。

[0029] R^7は、C_1－C_4－アルキル基またはC_1－C_4－ハロアルキル基である。Ｒ

^{2}の置換位置は２位、３位、５位または６位であり、好ましくは２位である。ｎは、０、１、２、３または４であり、好ましくは１である。

[0030] R^{3}は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－ＳＯＲ^{7}または－ＳＦ$_5$であり、ハロゲン基、C_1－C_4－アルキルC_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基、および－ＳＯＲ^{7}はR^{2}で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。

[0031] R^{3}は、好ましくは、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－ＳＯＲ^{7}または－ＳＦ$_5$であり、さらに好ましくは、ハロゲン基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基である。

[0032] C_1－C_4－アルキルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子の１つが炭素原子数１～４個の直鎖または分岐鎖状のアルキル基に置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、およびｔｅｒｔ－ブチルアミノ基が挙げられる。

[0033] C_1－C_4－ジアルキルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子２つ共が炭素原子数１～４個の直鎖または分岐鎖状のアルキル基に置換されたアミノ基であり、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジ－ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ基、およびＮ，Ｎ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ基が挙げられる。

[0034] C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子の１つまたは２つが炭素原子数１～４個の直鎖または分岐鎖状のアルキルアシル基

に置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアシルアミノ基、エチルアシルアミノ基、ｎ－プロピルアシルアミノ基、イソプロピルアシルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブチルアシルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアシルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジエチルアシルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジ－ｎ－プロピルアシルアミノ基、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアシルアミノ基、およびＮ，Ｎ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルアシルアミノ基が挙げられる。

[0035] R^4、R^5、R^6におけるシクロアルキル基もしくはフェニル基部分、またはR^3におけるフェニル基部分は、１、２、３、４、５もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基R^bを有していてもよく、R^bは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルキル基およびC_1－C_4－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択される。ハロゲン基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルキル基およびC_1－C_4－ハロアルコキシ基は、R^aで表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。

[0036] 以上から、トリアゾール誘導体の好ましい一態様としては、一般式（Ｉ）において、R^1が、－ＯR^4であり；R^2が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、－ＳOR^7または－ＳF_5であり；R^3が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－ＳOR^7または－ＳF_5である、トリアゾール誘導体が挙げられる。

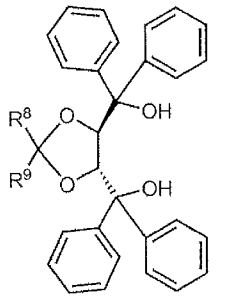
[0037] また、トリアゾール誘導体のより好ましい一態様としては、一般式（Ｉ）において、R^1が、－ＯR^4であり、かつR^4が、C_1－C_6－アルキル基であり；R^2が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基またはC_1－C_4－アルコキシ基であり；R^3が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基である、トリアゾール誘導体が挙

げられる。

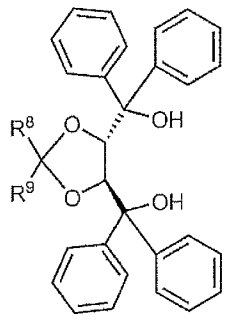
[0038] 〔１．トリアゾール誘導体とキラル分子との共結晶化〕

上述の通り、トリアゾール誘導体（Ｉ）は、典型的には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のラセミ体である。トリアゾール誘導体（Ｉ）のラセミ体は、例えば、特許文献１に記載の方法に従い調製することができる。なお、特許文献１に記載の方法に従ってトリアゾール誘導体（Ｉ）を製造した場合、得られるトリアゾール誘導体（Ｉ）はラセミ体となる。調製されたトリアゾール誘導体（Ｉ）のラセミ体を、溶媒中で下記一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）で示されるキラル分子と混合することによって結晶化させ、トリアゾール誘導体（Ｉ）の一方のエナンチオマーとキラル分子との共結晶を得ることができる。

[化4]



・・・（ＩＩａ）



・・・（ＩＩｂ）

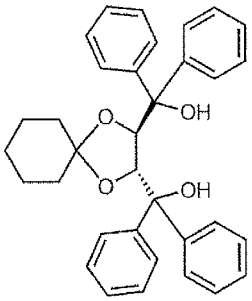
[0039] ここで一般式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）中、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基であり、Ｒ^{8}およびＲ^{9}はこれらが結合する炭素原子とともに環を形成していてもよい。

[0040] Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基は、炭素原子数が１～６個である直鎖または分岐鎖状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、１－メチルエチル基、

１，１－ジメチルエチル基、プロピル基、１－メチルプロピル基、２－メチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、２，２－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、ブチル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、ペンチル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基および４－メチルペンチル基が挙げられる。

[0041] 一般式（ＩＩａ）で示されるキラル分子は、好ましくは、下記一般式（ＩＩＩａ）または（ＩＶａ）で表されるキラル分子である。

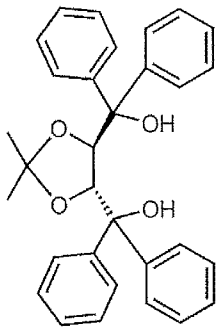
[化5]



・・・（ＩＩＩａ）

（一般式（ＩＩＩａ）：（（２Ｒ，３Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール））

[化6]

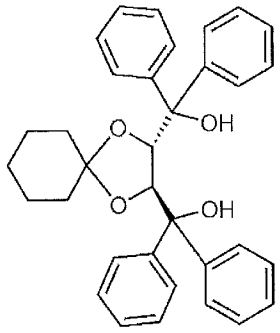


・・・（ＩＶａ）

（一般式（ＩＶａ）：（（４Ｒ，５Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール））

[0042] 一般式（ＩＩｂ）で示されるキラル分子は、好ましくは、下記一般式（ＩＩＩｂ）または（ＩＶｂ）で表されるキラル分子である。

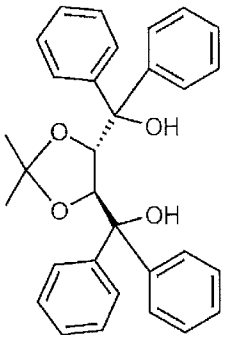
[化7]



・・・（ＩＩＩｂ）

（一般式（ＩＩＩｂ）：（（２Ｓ，３Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール））

[化8]



・・・（ＩＶｂ）

（一般式（ＩＶｂ）：（（４Ｒ，５Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール））

[0043] 添加するキラル分子の量は、トリアゾール誘導体（Ｉ）１モルに対して、０．０１～１００モルが好ましく、０．１～１０モルがより好ましく、０．５～５モルがさらに好ましい。

[0044] 用いる溶媒については特に限定されないが、メタノール、エタノールなどのアルコール類が好ましく、その他例えばベンゼン、トルエン、キシレンおよびクロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドンおよびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアルデヒドなどのアミド類、ならびにジメチルスルホキシドを挙げることができる。溶媒の種類によりトリアゾール誘導体（Ｉ）の可溶範囲が異なり得るため、用いる溶媒の量は、トリアゾール誘導体（Ｉ）の可溶範囲に応じて適宜決定すればよ

い。例えば溶媒としてメタノールを用いる場合、メタノールの量は、トリアゾール誘導体（Ｉ）１モルに対して、１０～１，０００，０００モルが好ましく、５０～５００，０００モルがより好ましく、１００～１０，０００モルがさらに好ましい。

[0045] 溶媒は、加温してもよく、または加温しなくてもよい。溶媒を加温しない場合、トリアゾール誘導体エナンチオマーを溶解した後、しばらくの間静置しておくことにより結晶が析出してくる。加温をせずに結晶化を行うことで、一方のエナンチオマーの存在比がより高い結晶を得ることができる。溶媒を加温する場合、トリアゾール誘導体（Ｉ）を添加する前に予め加温しておいてもよく、またはトリアゾール誘導体（Ｉ）を添加した後に加温してもよい。トリアゾール誘導体（Ｉ）を添加した後に加温する場合、トリアゾール誘導体（Ｉ）およびキラル分子の両方を添加した後に加温するものであってもよい。その後キラル分子が添加された、加温された溶媒を冷却することにより結晶化が行われる。加温後の溶媒の温度については特に限定されないが、例えば、２５～６４℃であり得、４０～６４℃とすることが好ましく、４５～６０℃とすることがより好ましい。冷却後の溶媒の温度については特に限定されないが、例えば、－５０～２５℃とすることが好ましく、０～２５℃とすることがより好ましい。典型的には、室温（例えば、２５℃）であり得る。室温以上とする場合、過度の冷却操作は必要なく、例えば室温で静置しておけばよい。

[0046] トリアゾール誘導体（Ｉ）とキラル分子とを混合した後の結晶化の方法、すなわち共結晶を析出させる方法はこれに限らず、優先晶析法、ジアステレオマー法、不斉晶析法および溶媒を蒸発させる方法等、従来公知の析出方法を採用することができる。例えば、溶媒を蒸発させることにより共結晶を析出する方法では、得られる結晶における一方のエナンチオマーの比率がより大きくなる。

[0047] トリアゾール誘導体エナンチオマーはいずれも非晶質性の化合物であるが、上述のキラル分子をトリアゾール誘導体（Ｉ）に添加することによって、

トリアゾール誘導体（Ｉ）の一方のエナンチオマーとキラル分子との共結晶として結晶化させることができる。この結果、得られた結晶を残液から分離することで、一方のエナンチオマーをより多く含む状態とすることができる。一方で、結晶を分離して得られた残液にはトリアゾール誘導体（Ｉ）の他方のエナンチオマーがより多く含まれるため、結晶形成後の残液を分取することで、他方のエナンチオマーをより多く含む状態とすることができる。

[0048] また、キラル分子の選択により、共結晶を形成させるトリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマーを変更することができる。例えば、キラル分子として、一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子を用いた場合には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体との共結晶が形成される。一方で、このキラル分子の鏡像異性体である一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を用いた場合には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｓ）体との共結晶が形成される。

[0049] 上記により得られたトリアゾール誘導体（Ｉ）とキラル分子との共結晶および残液は、例えば濾過によって分離される。

[0050] 〔２．トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の生成１〕

上述の通り、用いるキラル分子によって、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体およびエナンチオマー（Ｓ）体のいずれがキラル分子と共結晶化されるかが異なる。本項では、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体が共結晶化される、一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子を用いた場合について説明する。当該キラル分子を用いた場合には、析出した結晶と残液とを分離する工程は、析出した結晶と残液とを分離して、該結晶を得る工程ということができる。なお、キラル分子によっては、一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子についてもトリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｓ）体との共結晶化は可能である。しかしながらラセミ体に対して共結晶化を行った場合には、エナンチオマー（Ｒ）体の方が優先的に共結晶化される。

[0051] 分離された結晶には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）

体のみならず、トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｓ）体も含まれ得るが、（Ｓ）体に比して（Ｒ）体の含有量が多いものとなっている。典型的には、（Ｒ）体の含有量と（Ｓ）体の含有量との総量に対する（Ｒ）体の含有量の割合が、５０％超であり得、７０％以上であり得、９５％以上であり得、さらには１００％であり得る。

[0052] 分離された結晶に含まれる（Ｒ）体と（Ｓ）体との比率は、得られた結晶を溶媒に溶解させ、キラルクロマトグラフィーにより各エナンチオマーを分取分離する方法によって確認することができる。キラルクロマトグラフィーによる分取分離は、例えば特許文献２に記載の方法を参照して行えばよい。

[0053] 得られた共結晶から、目的とするトリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体の含有比を高めるために、結晶中のキラル分子を除去する工程が追加されてもよい。キラル分子を除去する方法としては、シリカゲルクロマトグラフィー等が挙げられる。これにより、キラル分子が除去されたトリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体を生成することができる。

[0054] 〔３．トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の生成２〕

上述の通り、用いるキラル分子によって、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体およびエナンチオマー（Ｓ）体のいずれがキラル分子と共結晶化されるかが異なる。本項では、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｓ）体が共結晶化される、一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を用いた場合について説明する。当該キラル分子を用いた場合には、析出した結晶と残液とを分離する工程は、析出した結晶と残液とを分離して、結晶化後の濾液を分取する工程ということができる。

[0055] 一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を用いた場合、エナンチオマー（Ｒ）体に比べてより多くのエナンチオマー（Ｓ）体が結晶を形成する。この結晶の濾過により、得られた結晶を取り除くことにより、結晶を濾過した後の濾液（すなわち、結晶形成後の残液）には、結果的にエナンチオマー（Ｒ）体がより多く含まれることになる。そのため、この濾液から非晶質固体を生成することにより、トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体をより

多く含む固体を得ることができる。非晶質固体を生成する方法としては、溶媒留去およびカラムクロマトグラフィーが挙げられる。

[0056] 得られる非晶質固体には、トリアゾール誘導体（Ｉ）のエナンチオマー（Ｒ）体のみならず、トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｓ）体も含まれ得るが、（Ｓ）体に比して（Ｒ）体の含有量が多いものとなっている。典型的には、（Ｒ）体の含有量と（Ｓ）体の含有量との総量に対する（Ｒ）体の含有量の割合が、５０％超であり得、７０％以上であり得、９５％以上であり得、さらには１００％であり得る。

[0057] また、得られる非晶質固体または共結晶を濾過した後の濾液には、共結晶化に用いたキラル分子も含まれ得る。当該キラル分子をシリカゲルクロマトグラフィー等で分離することにより、当該キラル分子を含まないトリアゾール誘導体（Ｉ）を得ることができる。

[0058] ＜まとめ＞

本発明の態様１に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、上述の一般式（Ｉ）で表されるトリアゾール誘導体に溶媒中で上述の一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を添加して、結晶化を行う工程、および析出した結晶と残液とを分離する工程を含む。

[0059] 本発明の態様２に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様１の構成に加え、上記キラル分子が、上記一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子であり、分離した上記結晶からトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する。

[0060] 本発明の態様３に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様２の構成に加え、シリカゲルクロマトグラフィーにより、分離した上記結晶中の上記キラル分子を除去してトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する。

[0061] 本発明の態様４に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様２の構成に加え、上記一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子が、（（２Ｒ，３Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカ

ン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）または（（４Ｒ，５Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）である。

[0062] 本発明の態様５に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様１の構成に加え、上記キラル分子が、上記一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子であり、分離した上記残液からトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する。

[0063] 本発明の態様６に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様５の構成に加え、上記残液から非晶質固体を生成し、該非晶質固体をトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体として分離する。

[0064] 本発明の態様７に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様５の構成に加え、上記一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子が、（（２Ｓ，３Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）または（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）である。

[0065] 本発明の態様８に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様１の構成に加え、キラル分子を添加する前または添加した後に溶媒を加温することを含み、キラル分子が添加された、加温された前記溶媒を冷却することにより前記結晶化を行う。

[0066] 本発明の態様９に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様１～８のいずれかの構成に加え、一般式（Ｉ）において、

R^1が、－OR^4であり；

R^2が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、－SOR^7または－SF_5であり；

R^3が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、C_1－C_4－アルキル

基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－ＳＯＲ^{7}または－ＳＦ$_5$である。

[0067] 本発明の態様１０に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、本発明の態様９の構成に加え、一般式（Ｉ）において、

Ｒ^{4}が、C_1－C_6－アルキル基であり；

Ｒ^{2}が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基またはC_1－C_4－アルコキシ基であり；

Ｒ^{3}が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基である。

[0068] 以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、本発明は以下の実施例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることはいうまでもない。さらに、本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、それぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された文献の全てが参考として援用される。

実施例

[0069] ＜参考例１：キラル分子の検討＞

２－（２－クロロ－４－（４－クロロフェノキシフェニル）フェニル）－２－ヒドロキシ－３－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン酸メチル（以下、化合物１と称する）の（－）－エナンチオマーと優先的に共結晶を形成する化合物を探索するために、以下のキラル分子１～１３を用い、化合物１の（－）－エナンチオマーとの共結晶化および化合物１の（＋）－エナンチオマーとの共結晶化を試みた。

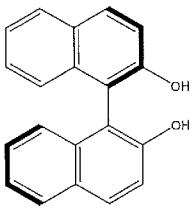
[0070] 化合物１は、特許文献１に記載の方法を参照して合成した。また、それぞれのエナンチオマーは、特許文献２に記載の方法に従い、化合物１のラセミ

体からキラルクロマトグラフィーにより分取分離した。以下の表１または表２に示される処方に従い、一方のエナンチオマーをメタノールに溶解させた。そこに、キラル分子１～１３の一つを表１または表２に示される処方に従い添加し溶解させ、２５℃にて静置して結晶の析出を試みた。結果を表１および表２に示す。オイルとなったものは共結晶形成不可と判定した（表中「不可」）。結晶または固体が析出した場合、それらの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）測定により、キラル分子由来と異なるピークが検出された場合、共結晶形成可と判定し（表中「可」）、キラル分子由来のピークが検出された場合には、共結晶が形成されなかったものとして、共結晶形成不可と判定した（表中「不可」）。

[0071] 表１に示される通り、キラル分子７および１０のみ（－）－エナンチオマーとの共結晶化が可能であることが分かった。また、表２に示される通り、キラル分子７および１０のみ（＋）－エナンチオマーとの共結晶化が可能であることが分かった。

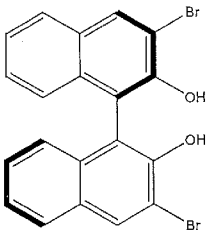
・キラル分子１：（Ｒ）－（＋）－１，１－ビ－２－ナフトール

[化9]



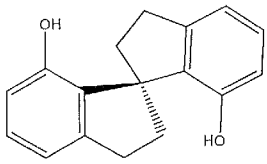
・キラル分子２：（Ｒ）－３，３－ジブロモ－１，１－ビ－２－ナフトール

[化10]



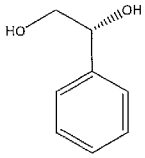
・キラル分子３：（Ｒ）－２，２，３，３－テトラヒドロ－１，１－スピロビ［インデン］－７，７－ジオール

[化11]



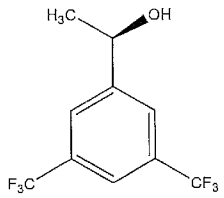
・キラル分子４：（Ｒ）－（－）－１－フェニルエタン－１，２－ジオール

[化12]



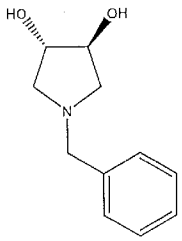
・キラル分子５：（Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタノール

[化13]



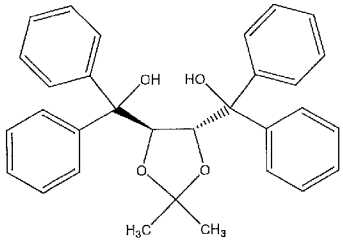
・キラル分子６：（３Ｓ，４Ｓ）－（フェニルメチル）－３，４－ピロリジンジオール

[化14]



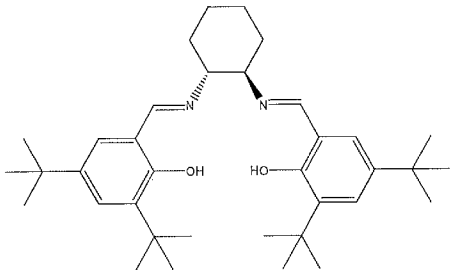
・キラル分子７：（（４Ｒ，５Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）

[化15]



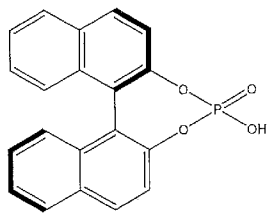
・キラル分子８：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ビス（３，５－ジ－フェルト－ブチルサリシリデン）

[化16]



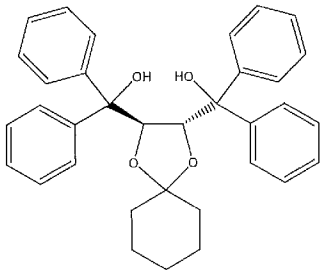
・キラル分子９：（１１ｂＲ）－４－ヒドロキシ－４－オキシド－ジナフト［２，１－ｄ：１，２－ｆ］［１，３，２］ジオキサフォスフェピン

[化17]



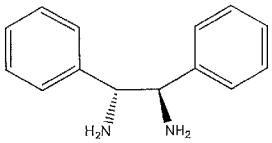
・キラル分子１０：（（２Ｒ，３Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）

[化18]



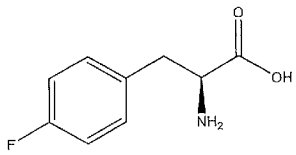
・キラル分子１１：（１Ｒ，２Ｒ）－１，２－ジフェニルエチレンジアミン

[化19]



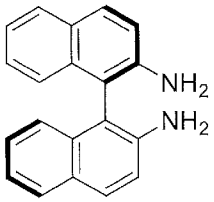
・キラル分子１２：４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン

[化20]



・キラル分子１３：（Ｒ）－（＋）－１，１’－ビナフチル－２，２’－ジアミン

[化21]



[表1]

（－）－エナンチオマーとの共結晶化

キラル分子	（－）－エナンチオマー添加量（mg）	キラル分子添加量（mg）	メタノール添加量（mg）	結果
1	20.3	14.1	3	不可
2	19.9	22.0	3	不可
3	20.0	12.5	3	不可
4	20.2	6.8	3	不可
5	20.1	12.7	3	不可
6	20.4	9.5	3	不可
7	19.9	23	3	可
8	19.9	26.8	4	不可
9	20.0	17.1	3	不可
10	20.2	24.7	3	可
11	20.3	10.7	3	不可
12	20.3	8.7	3	不可
13	20.3	14.0	3	不可

[表2]

（＋）－エナンチオマーとの共結晶化

キラル分子	（＋）－エナンチオマー添加量（mg）	キラル分子添加量（mg）	メタノール添加量（mg）	結果
1	20.4	14.3	3	不可
2	20.1	22.1	3	不可
3	20.1	12.5	3	不可
4	19.9	6.8	3	不可
5	19.9	12.7	3	不可
6	20.2	9.5	3	不可
7	19.9	22.9	3	可
8	20.2	26.9	4	不可
9	19.9	16.9	3	不可
10	19.9	25.0	3	可
11	20.1	10.2	3	不可
12	19.8	8.9	3	不可
13	19.7	14.0	3	不可

[0072] ＜参考例２：（－）－エナンチオマーの絶対配置の構造の決定＞

化合物１のエナンチオマーは非晶質性の化合物であるため、これまで結晶化ができず、結晶構造解析により絶対配置の構造を知ることができなかった。参考例１に示すとおり、特定のキラル分子を用いることでキラル分子との共結晶として（－）－エナンチオマーの結晶化が可能となったため、結晶構造解析を実施した。具体的には、化合物１の（－）－エナンチオマー２０ｍｇをメタノール３ｍＬに溶解し、そこに２４．８ｍｇのキラル分子１０を添

加し、２５℃にて白色結晶が析出するまで静置した。析出した白色針状結晶について単結晶Ｘ線結晶構造解析を行った。構造解析の結果、化合物１の（－）－エナンチオマーは、化合物１の（Ｒ）体であると決定づけられた。よって、以下の実施例では、（－）－エナンチオマーを（Ｒ）体と記載し、（＋）－エナンチオマーを（Ｓ）体と記載する。

[0073] ＜実施例１＞

化合物１のラセミ体１００ｍｇを６０℃のメタノール３ｍＬに溶解させた。そこにキラル分子１０を１２３ｍｇ添加し溶解させ、２５℃にて静置することにより、析出した白色固体を得た。得られた白色固体をＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧを用いて（Ｒ）体と（Ｓ）体とに分取分離して、ピークの面積比に基づき含有比率を分析したところ、（Ｒ）体：（Ｓ）体＝２１：８であった。

[0074] （分析条件）

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　（Ｄａｉｃｅｌ製）　４．６×２５０ｍｍ

粒径：５μｍ

移動相：ＭｅＯＨ

流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

注入量：１０μＬ。

[0075] ＜実施例２＞

化合物１のラセミ体５０ｍｇを２５℃のメタノール１ｍＬに溶解させた。そこにキラル分子１０を９３ｍｇ添加し溶解させ、２５℃にて静置することにより、析出した白色固体を得た。得られた白色固体を冷メタノールで洗浄し、洗浄後の白色固体を実施例１と同様に、（Ｒ）体と（Ｓ）体とに分取分離して、ピークの面積比に基づき含有比率を分析したところ、（Ｒ）体の比率は９９％以上であった。

[0076] ＜実施例３＞

化合物１のラセミ体５０ｍｇを６０℃のメタノール０．５ｍＬに溶解させた。そこにキラル分子１０の鏡像異性体である（（２Ｓ，３Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）を６２ｍｇ添加し溶解させ、２５℃にて静置することにより、析出した白色固体を得た。得られた白色固体を冷メタノールで洗浄し、これをろ過分離して得られた濾液を実施例１と同様に、（Ｒ）体と（Ｓ）体とに分取分離して、ピークの面積比に基づき含有比率を分析したところ、（Ｒ）体：（Ｓ）体＝４．６：１であった。

産業上の利用可能性

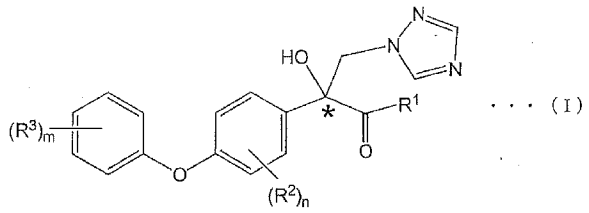
[0077] 本発明に係るトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法は、当該エナンチオマーを有効成分として含む、農園芸用の殺菌剤および工業用材料保護剤に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（Ｉ）で表されるトリアゾール誘導体に溶媒中で下記一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）で表されるキラル分子を添加して、結晶化を行う工程、および

析出した結晶と残液とを分離する工程を含む、トリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[化1]



・・・（Ｉ）

［式（Ｉ）中、

Ｒ^{1}は、－ＯＲ^{4}または－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり；

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立に、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルキニル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル基、フェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、フェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルケニル基またはフェニル－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキニル基であり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}はこれらが結合する窒素原子とともに環を形成していてもよく；

ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}における脂肪族基は、１、２、３もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基Ｒ^{a}を有していてもよく、Ｒ^{a}は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ基およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

Ｒ^{2}はハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル－オキシ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－ハロアルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－ハロアルコキシ基、－ＳＯＲ^{7}ま

たは－ＳＦ$_5$であり；

Ｒ^{3}は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル－オキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－ハロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ基またはＣ$_1$－Ｃ$_4$－ハロアルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－ジアルキルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルアシルアミノ基、－ＳＯＲ^{7}または－ＳＦ$_5$であり；

Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}におけるシクロアルキル基およびフェニル基部分ならびにＲ^{3}におけるフェニル基部分は、１、２、３、４、５もしくは可能な最大数の同一のまたは異なる基Ｒ^{b}を有していてもよく、Ｒ^{b}は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－ハロアルキル基およびＣ$_1$－Ｃ$_4$－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

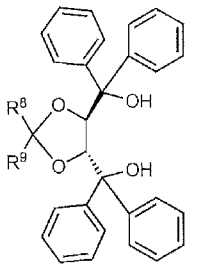
ここで、Ｒ^{7}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル基またはＣ$_1$－Ｃ$_4$－ハロアルキル基であり；

ｎは０，１，２，３，または４であり；

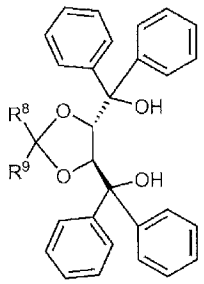
ｍは１，２，３，４または５であり、

アスタリスク（＊）は不斉炭素原子を指す。］

[化2]



・・・（ＩＩａ）



・・・（ＩＩｂ）

［式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）中、

R^8およびR^9は、C_1－C_6－アルキル基であり、R^8およびR^9はこれらが結合する炭素原子とともに環を形成していてもよい。］

[請求項2] 上記キラル分子が、上記一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子であり、

分離した上記結晶からトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する、請求項１に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項3] シリカゲルクロマトグラフィーにより、分離した上記結晶中の上記キラル分子を除去してトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する、請求項２に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項4] 上記一般式（ＩＩａ）で表されるキラル分子が、（（２Ｒ，３Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）または（（４Ｒ，５Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）である、請求項２に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項5] 上記キラル分子が、上記一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子であり、

分離した上記残液からトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体を生成する、請求項１に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項6] 上記残液から非晶質固体を生成し、該非晶質固体をトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体として分離する、請求項５に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項7] 上記一般式（ＩＩｂ）で表されるキラル分子が、（（２Ｓ，３Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２，３－ジイル）ビス

（ジフェニルメタノール）または（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルメタノール）である、請求項５に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項8] 上記キラル分子を添加する前または添加した後に上記溶媒を加温することを含み、上記キラル分子が添加された、加温された上記溶媒を冷却することにより上記結晶化を行う、請求項１に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項9] 上記一般式（Ｉ）において、

R^1が、－OR^4であり；

R^2が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、－SOR^7または－SF_5であり；

R^3が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基、C_1－C_4－ハロアルコキシ基、C_1－C_4－アルキルアミノ基、C_1－C_4－ジアルキルアミノ基、C_1－C_4－アルキルアシルアミノ基、－SOR^7または－SF_5である、請求項１～８のいずれか１項に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

[請求項10] 上記一般式（Ｉ）において、

R^4が、C_1－C_6－アルキル基であり；

R^2が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基またはC_1－C_4－アルコキシ基であり；

R^3が、ハロゲン基、シアノ基、C_1－C_4－アルキル基、C_1－C_4－ハロアルキル基、C_1－C_4－アルコキシ基またはC_1－C_4－ハロアルコキシ基である、請求項９に記載のトリアゾール誘導体のエナンチオマー（Ｒ）体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/023822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 249/08(2006.01)i; ***C07B 57/00***(2006.01)i
FI: C07D249/08 530; C07B57/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D249/08; C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/093522 A1 (KUREHA CORPORATION) 16 May 2019 (2019-05-16) claims, paragraphs [0045]-[0046], in particular, compound I-1	1-10
Y	WO 2021/230382 A1 (KUREHA CORPORATION) 18 November 2021 (2021-11-18) claims, paragraphs [0149]-[0155], in particular, compound 1	1-10
Y	山中 宏 他, 光学異性体の分離（季刊　化学総説 No.6）, 1989, pp. 2-11 p. 2, 1. Preparation of optically active substances, non-official translation (YAMANAKA, Hiroshi et al. Separation of optical isomers (Kikan Kagaku Sosetsu No. 6).)	1-10
Y	JP 06-080605 A (DAICEL CHEM IND LTD) 22 March 1994 (1994-03-22) claims, examples 1-10	1-10
Y	JP 06-192236 A (DAICEL CHEM IND LTD) 12 July 1994 (1994-07-12) claims, examples 1-2	1-10
Y	JP 07-010822 A (DAICEL CHEM IND LTD) 13 January 1995 (1995-01-13) claims, examples 1-8	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C.　☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 August 2023	**05 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-245368 A (DSM NV) 14 September 1998 (1998-09-14) claims, example XXV	1-10
Y	BAGI, P. et al. The resolution of acyclic P-stereogenic phosphine oxides via the formation of diastereomeric complexes: A case study on ethyl-(2-methylphenyl)-phenylphosphine oxide. Chirality. 2018, vol. 30, no. 4, pp. 509-522, DOI: 10.1002/chir.22816 table 1, scheme 2, in particular, compounds (-)-4, (-)-5	1-10
Y	SEEBACH, D. et al. On the Mechanisms of Enantioselective Reactions Using α,α,α′,α′-Tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol(TADDOL)-Derived Titanates: Differences between C2- and C1-symmetrical TADDOLs - facts, implications and generalizations. Helvetica Chimica Acta. 1992, vol. 75, no. 7, pp. 2171-2209, DOI: 10.1002/hlca.19920750704 table 1, in particular, compounds 1a, 1m, 1s-u, 2k	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/023822

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019/093522 A1	16 May 2019	US 2020/0288714 A1 claims, paragraph [0068], especially compound no. I-1 EP 3712135 A1 KR 10-2020-0013085 A CN 111032631 A	
WO 2021/230382 A1	18 November 2021	(Family: none)	
JP 06-080605 A	22 March 1994	(Family: none)	
JP 06-192236 A	12 July 1994	(Family: none)	
JP 07-010822 A	13 January 1995	(Family: none)	
JP 10-245368 A	14 September 1998	US 2001/0051747 A1 claims, example XXV EP 838448 A1 CN 1182068 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/023822

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 249/08(2006.01)i; C07B 57/00(2006.01)i
FI: C07D249/08 530; C07B57/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D249/08; C07B57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2019/093522 A1 (株式会社クレハ) 16.05.2019 (2019-05-16) 請求の範囲, [0045]-[0046], 特に化合物Ｉ－１	1-10
Y	WO 2021/230382 A1 (株式会社クレハ) 18.11.2021 (2021-11-18) 請求の範囲, [0149]-[0155], 特に化合物１	1-10
Y	山中 宏 他, 光学異性体の分離（季刊　化学総説 No.6）, 1989, pp. 2-11 第2頁, １．光学活性体のプレパレーション	1-10
Y	JP 06-080605 A (ダイセル化学工業株式会社) 22.03.1994 (1994-03-22) 特許請求の範囲, 実施例１－１０	1-10
Y	JP 06-192236 A (ダイセル化学工業株式会社) 12.07.1994 (1994-07-12) 特許請求の範囲, 実施例１－２	1-10
Y	JP 07-010822 A (ダイセル化学工業株式会社) 13.01.1995 (1995-01-13) 特許請求の範囲, 実施例１－８	1-10
Y	JP 10-245368 A (ディーエスエム エヌ. ブイ.) 14.09.1998 (1998-09-14) 特許請求の範囲, 実施例ＸＸＶ	1-10

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
09.08.2023	05.09.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
中村　政彦 4P 2587
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	BAGI, P. et al., The resolution of acyclic P-stereogenic phosphine oxides via the formation of diastereomeric complexes: A case study on ethyl-(2-methylphenyl)-phenylphosphine oxide, Chirality, 2018, Vol. 30, No. 4, pp. 509-522, DOI: 10.1002/chir.22816 TABLE 1, SCHEME 2, 特に化合物(-)-4及び化合物(-)-5	1-10
Y	SEEBACH, D. et al, On the Mechanisms of Enantioselective Reactions Using α,α,α′,α′-Tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol(TADDOL)-Derived Titanates: Differences between C2- and C1-symmetrical TADDOLs - facts, implications and generalizations, Helvetica Chimica Acta, 1992, Vol. 75, No. 7, pp. 2171-2209, DOI: 10.1002/hlca.19920750704 Table 1, 特に化合物1a, 1m, 1s-u, 2k	1-10

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/023822

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2019/093522 A1	16.05.2019	US 2020/0288714 A1 Claims, [0068], Especially Compound No. I-1 EP 3712135 A1 KR 10-2020-0013085 A CN 111032631 A	
WO 2021/230382 A1	18.11.2021	（ファミリーなし）	
JP 06-080605 A	22.03.1994	（ファミリーなし）	
JP 06-192236 A	12.07.1994	（ファミリーなし）	
JP 07-010822 A	13.01.1995	（ファミリーなし）	
JP 10-245368 A	14.09.1998	US 2001/0051747 A1 Claims, Example XXV EP 838448 A1 CN 1182068 A	