

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4644254号  
(P4644254)

(45) 発行日 平成23年3月2日(2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日(2010.12.10)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 311/09 (2006.01)

C O 7 C 311/09 C S P

A O 1 N 47/02 (2006.01)

A O 1 N 47/02

C O 7 D 213/64 (2006.01)

C O 7 D 213/64

C O 7 D 317/66 (2006.01)

C O 7 D 317/66

C O 7 D 213/30 (2006.01)

C O 7 D 213/30

請求項の数 40 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-533602 (P2007-533602)  
 (86) (22) 出願日 平成17年9月21日(2005.9.21)  
 (65) 公表番号 特表2008-514610 (P2008-514610A)  
 (43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/033791  
 (87) 国際公開番号 W02006/034333  
 (87) 国際公開日 平成18年3月30日(2006.3.30)  
 審査請求日 平成19年5月22日(2007.5.22)  
 (31) 優先権主張番号 60/612,539  
 (32) 優先日 平成16年9月23日(2004.9.23)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503442097  
 シェーリング・ブラウ・リミテッド  
 スイス国CH-6000, ルツェルン6,  
 ヴェイシュトラッセ20番  
 Weysstrasse 20, Lucern  
 e 6, CH-6000, Switzerl  
 and  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

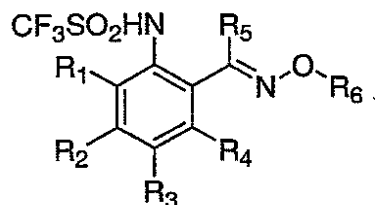
(54) 【発明の名称】 新規トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体の使用による動物における寄生虫の制御

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



式 (I)

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物であって、ここで:

R<sub>1</sub> は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルおよび(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシから選択され;

R<sub>2</sub> は、水素、ハロゲンおよび(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルから選択され;

R<sub>3</sub> は、水素、ハロゲン、および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルから選択され; または、

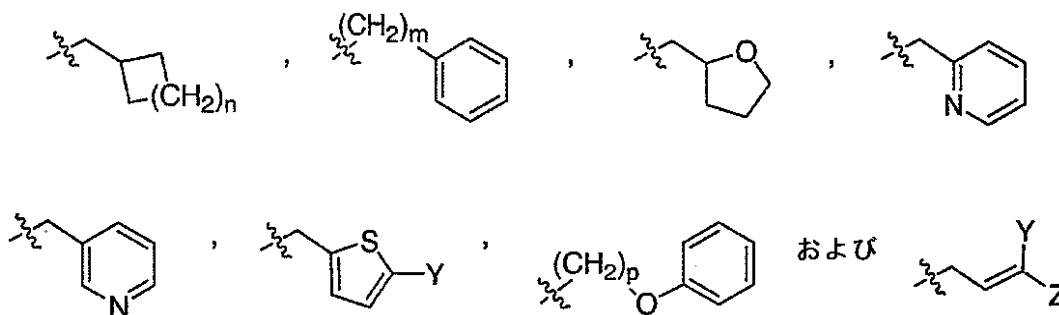
R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、一緒になって、メチレンジオキシ環を形成し;

R<sub>4</sub> は、水素であり;

$R_5$  は、水素、 $(C_1 \sim C_{60})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_{100})$  シクロアルキルおよび  $(C_6 \sim C_{200})$  アリールから選択され；そして

$R_6$  は、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、アリル、プロパルギル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3-シクロヘキセニル、トランス-シンナミル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CH_3)CN$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$  からなる群から選択されるか、または以下：

【化 2】



10

のうちの 1 つであり、ここで：

$n$  は、0、2 または 3 であり；

$m$  は、2 または 3 であり；

$p$  は、2 であり；

$Y$  は、水素または塩素であり；そして

$Z$  は、塩素または臭素である、

20

トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

$R_2$  および  $R_3$  が、一緒になって、メチレンジオキシ環を形成する、請求項 1 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物であって、ここで：

30

$R_1$  は、水素、メチルまたはメトキシであり；

$R_2$  は、水素、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；

$R_3$  は、水素、フッ素、塩素、臭素またはトリフルオロメチルであり；あるいは

$R_2$  および  $R_3$  は、一緒になって、メチレンジオキシ環の一部であり；

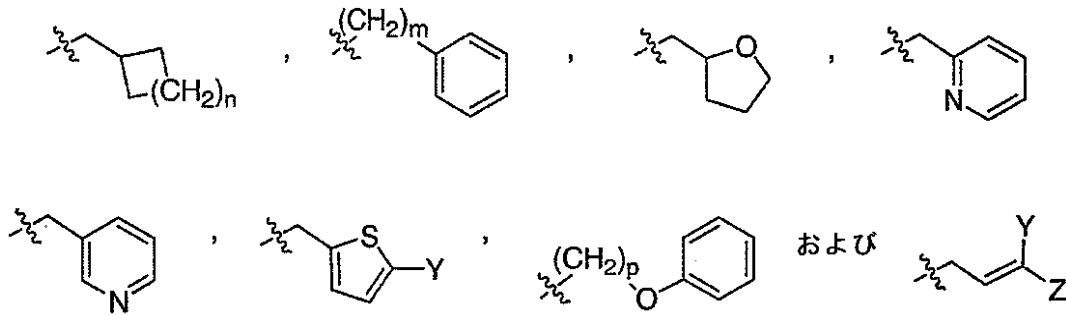
$R_4$  は、水素であり；

$R_5$  は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルまたはフェニルであり；そして

$R_6$  は、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、アリル、プロパルギル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3-シクロヘキセニル、トランス-シンナミル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CH_3)CN$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$  からなる群から選択されるか、または以下：

40

## 【化 2】



10

のうちの 1 つであり、ここで：

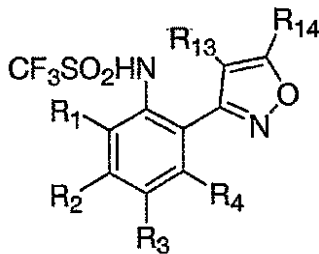
- n は、0、2 または 3 であり；
  - m は、2 または 3 であり；
  - p は、2 であり；
  - Y は、水素または塩素であり；そして
  - Z は、塩素または臭素である、
- 化合物。

## 【請求項 4】

式 (I I)：

## 【化 3】

20



式 (II)

のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物であって、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、請求項 1 で定義したとおりであり、

$R_{13}$  は、水素、および ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルから選択され；

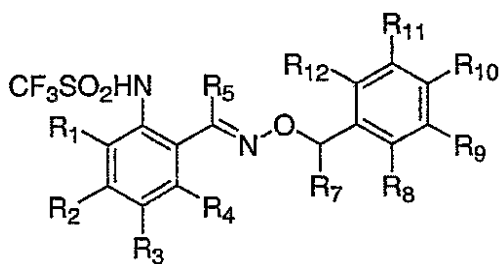
$R_{14}$  は、水素、必要に応じてハロで置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、および ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリールから選択され；または、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  は一緒になって  $C_6$  不飽和環を形成する、

化合物。

## 【請求項 5】

次式：

## 【化 4】



式 (III)

40

に対応する、トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物であって、ここで：

50

$R_1$  および  $R_7$  は、独立して、水素または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；  
 $R_2$  は、水素または ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；  
 $R_3$  は、水素、ハロまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；  
 $R_4$  は、水素であり；  
 $R_5$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルまたは ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリールであり；  
 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、および  $R_{12}$  は、水素、シアノ、ハロ、( $C_1 \sim C_6$ )  
アルキル、( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリールオキシ、( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリール、( $C_3 \sim C_{10}$ )  
シクロアルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシカルボ  
ニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、ニトロ、およびニトロで必要に応じて置換された ( $C$   
 $_5 \sim C_{20}$ ) ヘテロアリールオキシから独立して選択され、ここで、該ヘテロアリールオ  
キシは N、O、および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する；  
 トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的

10

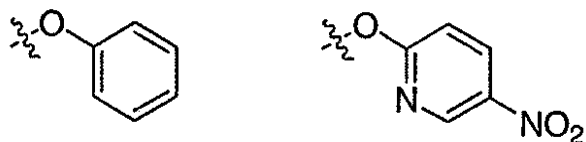
【請求項 6】

請求項 5 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物であって、ここで：

- $R_1$  および  $R_7$  は、独立して、水素またはメチルであり；  
 $R_2$  は、水素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_3$  は、水素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_4$  は、水素であり；  
 $R_5$  は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピルまたはフェニルであり；  
 $R_8$  は、水素、シアノ、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_9$  は、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルまたは以下：

20

【化 5】



のうちの 1 つであり；

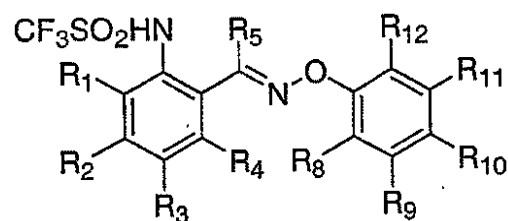
30

- $R_{10}$  は、水素、*t*-ブチル、シクロヘキシル、フェニル、メトキシカルボニル、シアノ、メトキシ、ニトロ、フッ素、塩素、臭素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_{11}$  は、水素、フッ素、臭素またはトリフルオロメチルであり；そして  
 $R_{12}$  は、水素、フッ素または塩素である、  
 化合物。

【請求項 7】

次式：

【化 6】



40

式 (IV)

に対応する、トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物であって、ここで：

- $R_1$  は、水素であり；  
 $R_2$  は、水素または ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；

50

$R_3$  は、水素、ハロまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；  
 $R_4$  は、水素であり；  
 $R_5$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、または ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリールであり；  
 $R_8$  および  $R_{12}$  は、独立して、水素または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；  
 $R_9$  および  $R_{11}$  は、独立して、水素、ハロまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；そして  
 $R_{10}$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、シアノ、ハロ、( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルコキシである、  
 トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

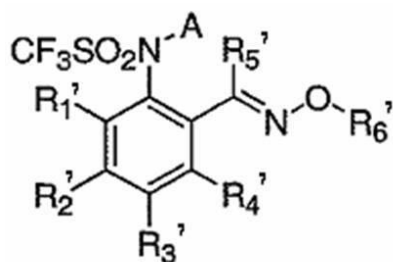
請求項 7 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物であって、ここで：

$R_1$  は、水素であり；  
 $R_2$  は、水素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_3$  は、水素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_4$  は、水素であり；  
 $R_5$  は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、シクロヘキシルまたはフェニルであり；  
 $R_8$  は、水素またはメチルであり；  
 $R_9$  は、水素、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_{10}$  は、水素、メチル、シアノ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；  
 $R_{11}$  は、水素であり；そして  
 $R_{12}$  は、水素である、  
 化合物。

【請求項 9】

次式

【化 7】



式 (V)

に対応する、トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテルプロドラッグ化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物であって、ここで：

$R_1'$ 、 $R_2'$ 、および  $R_4'$  は、水素であり；  
 $R_3$  は、ハロゲンであり；  
 $R_5$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；  
 $R_6$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、ハロゲンで必要に応じて置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリール、およびハロゲンで必要に応じて置換された ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アリールであり；そして  
 $A$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_{20}$ ) アルコキシ、または ( $C_6 \sim C_{20}$ ) アルコキシカルボニルである、  
 トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテルプロドラッグ化合物、あるいはそ

10

20

30

40

50

これらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

表 8 で識別されるような化合物 2、4 ~ 25、27、29 ~ 32、34 ~ 38、40 ~ 43、47、48、51 ~ 54、56 ~ 58、61 ~ 82、84 ~ 88、91、92、94 ~ 102、104 ~ 113、115 ~ 125、および 127 ~ 224 から選択される、請求項 1 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物。

【請求項 11】

表 9 で識別されるような化合物 225 ~ 231 から選択される、請求項 4 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物。

【請求項 12】

寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 13】

前記トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物が、表 8 で識別されるような化合物 2、4 ~ 25、27、29 ~ 32、34 ~ 38、40 ~ 43、47、48、51 ~ 54、56 ~ 58、61 ~ 82、84 ~ 88、91、92、94 ~ 102、104 ~ 113、115 ~ 125、および 127 ~ 224、ならびに それらの組み合わせから選択される、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物であって、請求項 4 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 15】

前記トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物が、表 9 で識別された化合物 225 ~ 231 の 1 つ、およびそれらの組み合わせから選択される、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物であって、請求項 5 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 17】

寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物であって、請求項 7 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 18】

寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物であって、請求項 9 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 19】

動物の寄生虫感染を処置するか、または動物を寄生虫感染から保護するための組成物であって、請求項 1 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 20】

動物の寄生虫感染を処置するか、または動物を寄生虫感染から保護するための組成物であって、請求項 4 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 21】

動物の寄生虫感染を処置するか、または動物を寄生虫感染から保護するための組成物であって、請求項 5 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の

10

20

30

40

50

有効量を含む、組成物。

【請求項 2 2】

動物の寄生虫感染を処置するか、または動物を寄生虫感染から保護するための組成物であって、請求項 7 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 2 3】

動物の寄生虫感染を処置するか、または動物を寄生虫感染から保護するための組成物であって、請求項 9 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 2 4】

前記寄生虫が、節足動物または蠕虫である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記寄生虫が、節足動物または蠕虫である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記寄生虫が、節足動物または蠕虫である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記寄生虫が、節足動物または蠕虫である、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記寄生虫が、節足動物または蠕虫である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

節足動物または蠕虫を殺傷するか、あるいはその成長を阻止するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 3 0】

節足動物または蠕虫を殺傷するか、あるいはその成長を阻止するための組成物であって、請求項 4 に記載の化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 3 1】

節足動物または蠕虫を殺傷するか、あるいはその成長を阻止するための組成物であって、請求項 5 に記載の化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 3 2】

節足動物または蠕虫を殺傷するか、あるいはその成長を阻止するための組成物であって、請求項 7 に記載の化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 3 3】

節足動物または蠕虫を殺傷するか、あるいはその成長を阻止するための組成物であって、請求項 9 に記載の化合物の有効量を含む、組成物。

【請求項 3 4】

植物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物を保護する方法であって、該節足動物または蠕虫を、請求項 1 に記載の化合物の有効量と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 5】

植物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物を保護する方法であって、該節足動物または蠕虫を、請求項 4 に記載の化合物の有効量と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 6】

植物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物を保護する方法であって、該節足動物または蠕虫を、請求項 5 に記載の化合物の有効量と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 7】

植物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物を保護する方法であって、請求項 7 に記載の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 38】

植物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物を保護する方法であって、請求項 9 に記載の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 39】

植物もしくは動物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物または動物を保護するための組成物であって、請求項 10 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

## 【請求項 40】

植物もしくは動物における節足動物または蠕虫の侵襲を処置するか、あるいは節足動物または蠕虫の侵襲から植物または動物を保護するための組成物であって、請求項 11 に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の有効量を含む、組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## (発明の分野)

本発明は、殺寄生虫薬として有用な新しいトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体、上記化合物を含有する組成物、および上記化合物を使用して、特に、動物の寄生虫（例えば、外部寄生虫および内部寄生虫（例えば、ノミ、ダニ、蠕虫および線虫））を制御する方法に関する。本発明はまた、本発明の殺寄生虫薬と、寄生虫を殺傷する際に有用な 1 種以上のさらなる殺寄生虫薬または他の薬剤との併用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## (発明の背景)

動物の寄生虫の制御は、家畜およびペットの領域において、特に重要である。既存の処置方法は、現在市販されている殺寄生虫薬（例えば、ベンゾイミダゾールおよびアイバメクチン）に対する耐性が増大しているために、効果が弱まっている。従って、動物の寄生虫を制御するさらに有効な方法の発見が肝要である。

## 【0003】

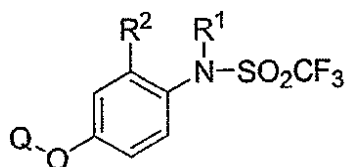
トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体は、特許文献において、報告されている。

## 【0004】

特許文献 1 では、式 A :

## 【0005】

## 【化 8】



式 A

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体が開示されており、ここで：

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルカノイルまたはベンゾイルのいずれかであり、これは、必要に応じて、1 個または 2 個の置換基で置換されており、この置換基は、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択され；

R<sup>2</sup> は、メトキシカルボニル、アセチル、-C(=NOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> または C(=NOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> のいずれかであり；そして

10

20

30

40

50



Qは、2 - ピリミジニル、5 - ハロ - 2 - ピリミジニルまたは6 - ハロ - 3 - ピリダジニルのいずれかである。

【0006】

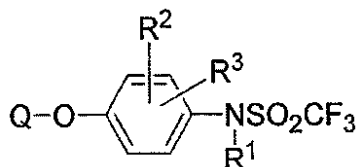
これらの化合物は、稲の苗を傷つけることなく、強力な除草活性を示すと言われている。

【0007】

特許文献2では、式B：

【0008】

【化9】



式 B

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体が開示されており、ここで：

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイルまたはベンゾイルのいずれかであり；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、(置換)低級アルキル、(置換)低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、アセチル、-C(=NOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> から選択されるか、あるいは R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、Ph であり、ナフタレン環を形成し；そして Q は、(置換)ピラジニル、(置換)4 - ピリミジニル、(置換)オキサゾリル、(置換)チアゾリル、(置換)キノキサリル、(置換)キナゾリル、(置換)チアジアゾリル、(置換)テトラゾリル、(置換)ベンゾキサゾリル、(置換)ベンゾチアゾリル、(置換)トリアゾリル、(置換)トリアジニル、(置換)ピラゾリルまたは(置換)イソキサゾリルのいずれかである。

【0009】

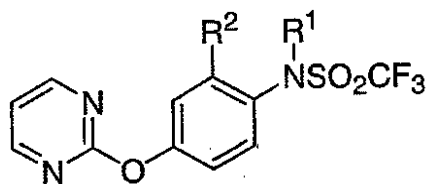
これらの化合物は、稲を傷つけることなく、除草活性を示すと言われている。

【0010】

特許文献3および特許文献4では、式C：

【0011】

【化10】



式 C

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体が開示されており、ここで：

R<sup>1</sup> は、水素または C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルカノイルのいずれかであり；そして

R<sup>2</sup> は、水素、塩素、メトキシカルボニルまたは C(=NOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> のいずれかである。

【0012】

これらの化合物は、稲の苗を傷つけることなく、除草活性を示すと言われている。

【0013】

特許文献5では、式D：

【0014】

10

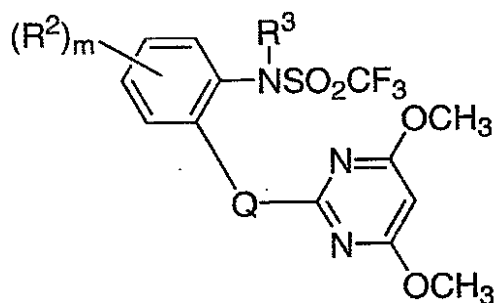
20

30

40

50

## 【化 1 1】



式 D

10

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体が開示されており、ここで：

$R^1$  は、（必要に応じて）置換したアルキルまたは（必要に応じて）置換したアルケニルであり；

$R^2$  は、水素、ハロ、（必要に応じて）置換したアルコキシまたは（必要に応じて）置換したアルキルのいずれかであり；

$R^3$  は、水素、（必要に応じて）置換したアルキル、ベンジル、アシル、アルコキシカルボニル、（必要に応じて）置換したカルバモイル、（必要に応じて）置換したチオカルバモイルまたは  $-SO_2R^1$  のいずれかであり；

Q は、 $-CH(NR^4R^5)$  または  $C(=NR^6)$  [ $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、水素、（必要に応じて）置換したアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（必要に応じて）置換したフェニル、アシル、アルコキシカルボニル、（必要に応じて）置換したカルバモイル、（必要に応じて）置換したチオカルバモイル、 $-SO_2R^1$ 、 $NR^7R^8$  または  $-OR^9$  のいずれかであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、窒素原子を介して連結されて、窒素含有複素環基を形成し得、これは、1 個以上のヘテロ原子を有する] のいずれかであり；そして m は、1 ~ 4 である。

20

## 【0015】

これらの化合物は、除草活性を示すと言われている。

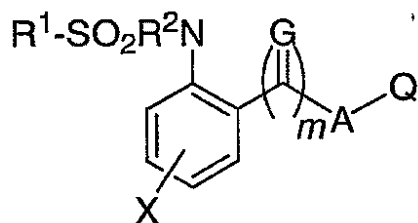
## 【0016】

特許文献 6 では、式 E：

30

## 【0017】

## 【化 1 2】



式 E

40

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル誘導体が開示されており、ここで：

$R^1$  は、ハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；

$R^2$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキルなどのいずれかであり、

A は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンなどであり；

G は、O、S、 $NR^3$ 、 $NOR^4$  または  $NNR^5R^6$  であり；

m は、0 または 1 であり；

X は、置換フェニル、フェノキシなどであり；そして

Q は、必要に応じて置換した複素環であり、これは、少なくとも 1 個の環構成窒素原子を有し、そこでは、この複素環は、A に結合されている。

50

【 0 0 1 8 】

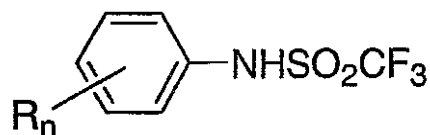
これらの化合物は、除草活性を示すと言われている。

【 0 0 1 9 】

殺虫およびダニ駆除の一般領域では、特許文献 7 は、式 F :

【 0 0 2 0 】

【 化 1 3 】



式 F

10

のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物を開示し、ここで：

R は、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコシカルボニルまたはハロから選択され；そして

n は、1 ~ 5 である。

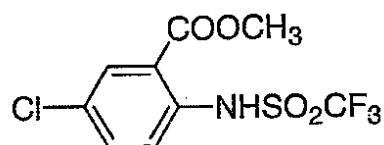
【 0 0 2 1 】

活性成分としてエステルである 2 - メトキシカルボニル - 4 - クロロトリフルオロメタンスルホンアニリド (式 G) :

【 0 0 2 2 】

【 化 1 4 】

20



式 G

を含有する殺虫組成物は、特許文献 8 および特許文献 9 で開示されている。この組成物で制御される害虫の例としては、昆虫およびダニ (例えば、イエダニ、ノミ、ゴキブリなど) が挙げられる。この組成物は、イエダニを制御するのに非常に有効であると言われている。

30

【 特許文献 1 】 特許第 0 8 2 9 1 1 4 6 号明細書

【 特許文献 2 】 特許第 1 0 0 0 7 6 5 7 号明細書

【 特許文献 3 】 特許第 1 0 0 1 7 4 1 9 号明細書

【 特許文献 4 】 特許第 1 0 0 2 5 2 1 3 号明細書

【 特許文献 5 】 特許第 1 1 0 6 0 5 6 2 号明細書

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 0 4 1 1 , 4 2 9 号パンフレット

【 特許文献 7 】 特開昭 5 7 - 1 5 6 4 0 7 A

【 特許文献 8 】 米国特許第 6 , 1 7 7 , 4 6 5 号明細書

【 特許文献 9 】 米国特許第 6 , 3 3 3 , 0 2 2 号明細書

40

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 3 】

前述のことにもかかわらず、この領域での研究は、昆虫およびダニを制御する改良方法だけでなく、同じ目的および関連した目的に有用な化合物を提供するために、継続されている。

【 0 0 2 4 】

本明細書中におけるいずれかの参考文献の引用は、このような参考文献が本願の「先行技術」として利用できることを認めるものと解釈すべきではない。

【 課題を解決するための手段 】

50

【 0 0 2 5 】

( 発 明 の 要 旨 )

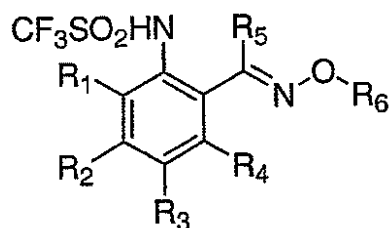
従って、本発明は、有効な抗寄生虫剤であるオキシムエーテル誘導体を提供する。

【 0 0 2 6 】

1 実施形態では、本発明は、式 ( I ) :

【 0 0 2 7 】

【 化 1 5 】



式 (I)

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物を提供する。

【 0 0 2 8 】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、独立して、以下からなる群より選択される：水素、ホルミル、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、チオール、ハロならびに以下の必要に応じて置換した部分：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルカノエート、アリーロエート、ヘテロシクロエート、ヘテロアリーロエート、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ヘテロシクリルスルホネート、ヘテロアリールスルホネート、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルチオ、アルケニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロアリールチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキルスルホネート、ハロアルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルチオ、ハロアルキルスルフィニルおよびハロアルキルスルホニル。

【 0 0 2 9 】

好ましくは、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> について上記必要に応じて置換した部分は、以下のサイズ範囲を有する：(C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコ

10

20

30

40

50

キシ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルオキシ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノエート、アリーロエート、ヘテロシクロエート、ヘテロアリーロエート、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ヘテロシクリルスルホネート、ヘテロアリールスルホネート、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルチオ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロアリールチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルフィニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルスルフィニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキルスルフィニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルホニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルスルホニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキルスルホニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルコキシ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルケニルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルスルホネート、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルスルフィニルおよび (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルスルホニル。

#### 【0030】

R<sub>5</sub> は、水素、ハロゲン、シアノならびに以下の必要に応じて置換した部分から選択される：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ハロアルキル、ハロアルケニルおよびハロアルキニル。好ましくは、R<sub>5</sub> について上記必要に応じて置換した部分は、以下のサイズ範囲を有する：(C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルケニルおよびハロ (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル。

#### 【0031】

R<sub>6</sub> は、水素ならびに以下の必要に応じて置換した部分から選択される：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、シアノアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、シクロアルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニルおよびハロアルキニル。

#### 【0032】

好ましくは、R<sub>6</sub> について上記必要に応じて置換した部分は、以下のサイズ範囲を有する：(C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヘテロアリール ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、シアノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールオキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルチオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールチオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルスルフィニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルスルフィニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールスルフィニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルスルホニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルスルホニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールスルホニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) ハロアルケニルおよびハロ ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル。

10

## 【0033】

1つの任意の実施形態では、 $R_2$  および  $R_3$  は、一緒になって、同じ縮合炭素環、複素環、アリール環またはヘテロアリール環の一部であり、上記環は、置換または非置換である。

## 【0034】

別の任意の実施形態では、 $R_4$  および  $R_5$  は、一緒になって、同じ縮合炭素環、複素環、アリール環またはヘテロアリール環の一部であり、上記環は、置換または非置換である。

20

## 【0035】

さらに別の任意の実施形態では、 $R_5$  および  $R_6$  は、一緒になって、同じ縮合複素環またはヘテロアリール環の一部であり、上記環は、置換または非置換である。

## 【0036】

好ましい局面では、 $R_1$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシであり；

$R_2$  は、水素、ハロまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；

$R_3$  は、水素、ハロまたは ( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルであり；

$R_2$  および  $R_3$  は、一緒になって、同じ縮合炭素環、複素環、アリール環またはヘテロアリール環の一部であり、上記環は、置換または非置換であり；

30

$R_4$  は、水素であり；

$R_5$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルまたは (必要に応じて置換した) アリールであり；そして

$R_6$  は、以下の必要に応じて置換した部分から選択される：( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルケニル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルケニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール、アリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、シアノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールオキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) ハロアルキルおよび ( $C_2 \sim C_6$ ) ハロアルケニル。

40

## 【0037】

別の好ましい局面では、 $R_1$  は、水素、メチルまたはメトキシであり；

$R_2$  は、水素、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；

$R_3$  は、水素、フッ素、塩素、臭素またはトリフルオロメチルであり；

$R_2$  および  $R_3$  は、一緒になって、メチレンジオキシ環の一部であり；

$R_4$  は、水素であり；

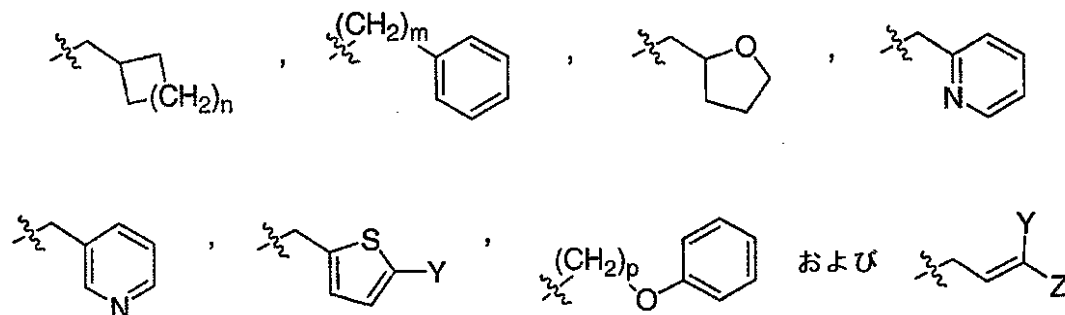
$R_5$  は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルまたはフェニルであり；そして

50

$R_6$  は、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、アリル、プロパルギル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3-シクロヘキセニル、トランス-シンナミル、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  または以下：

【0038】

【化16】



10

のうちの1つであり、ここで：

$n$  は、0、2 または 3 であり；

$m$  は、2 または 3 であり；

$p$  は、2 であり；

$Y$  は、水素または塩素であり；そして

$Z$  は、塩素または臭素である。

20

【0039】

さらに好ましい実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_4$  は、好ましくは、水素であり、 $R_3$  は、独立して、ハロゲン（例えば、塩素、ヨウ素、臭素またはフッ素）であり、 $R_5$  は、独立して、水素またはアルキル（例えば、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはシクロアルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、シクロヘキシルなどを含めて））である。 $R_5$  はまた、置換または非置換のアリールであると考えられる。好ましくは、 $R_5$  は、フェニルまたはベンジルである。

【0040】

$R_6$  は、置換もしくは非置換のアルキルまたはアリールである。このアリールは、好ましくは、置換ベンジルまたは置換フェニルであり、これとしては、例えば、ハロ置換もしくはシアノ置換のアルキル、ベンジルまたはフェニルが挙げられる。特に、 $R_6$  は、以下のうちの1つである：2-メチルブチル、2-メチルプロピル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,3-ジクロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、4-プロモベンジル、3,4-ジクロロベンジル、4-シアノベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、シアノメチル、プロピル（例えば、1-プロピルまたは2-プロピル）、シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-シクロヘキセニルを含めて）、アルケニル（例えば、1-プロペニルまたは2-プロペニル）、3-ペンチル、エチル〔単一異性体、あるいはシン（*Z*）異性体またはアンチ（*E*）異性体の異性体混合物〕、およびトリハロアリール部分（例えば、2-（トリフルオロメチル）ベンジル、3-（トリフルオロメチル）ベンジル、4-（トリフルオロメチル）ベンジル、2,4-ビス（トリフルオロメチル）ベンジルなど）。

30

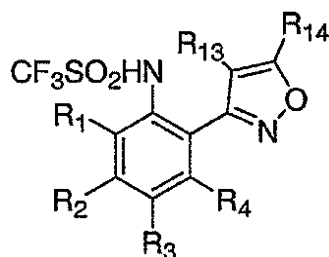
40

【0041】

第二実施形態では、本発明は、式（II）：

【0042】

## 【化 17】



式 (II)

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を提供し、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、式 (I) (前出) のように定義され、そして  $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、独立して、以下からなる群より選択される：水素、ホルミル、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、チオール、ハロならびに以下の必要に応じて置換した部分：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリー

ール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリー

ルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アル

コキシアルコキシ、アリーロキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルカノエート、アリー

ロエート、ヘテロシクロエート、ヘテロアリーロエート、アルキルスルホネート、アリー

ルスルホネート、ヘテロシクリルスルホネート、ヘテロアリールスルホネート、アルキルア

ミノ、アルケニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールア

ミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニ

ルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルチオ、アルケニルチオ、シクロアル

キルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロアリー

ルチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、

シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、

ヘテロアリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、シクロアル

キルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル

スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニ

ル、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキルスルホネート、ハロアルキル

カルボニルアミノ、ハロアルキルチオ、ハロアルキルスルフィニルおよびハロアルキルス

ルホニル。

## 【0043】

好ましくは、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  について上記必要に応じて置換した部分は、以下のサイズ範囲を有する：( $C_1 \sim C_{20}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルケニル、アリー

ール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_6$ ) アルカノイル、アロイル

、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシカルボニル、アリー

ロキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、アリー

ルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニルオキシ、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ、( $C_3 \sim C_{10}$ )

シクロアルケニルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、アリー

ロキシ、ヘテロシクリルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルカノエート、アリー

ロエート、ヘテロシクロエート、ヘテロアリーロエート、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルスルホネート、アリー

ルスルホネート、ヘテロシクリルスルホネート、ヘテロアリールスルホネート、( $C_1$

$\sim C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシ



クリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、アリー  
 ルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルア  
 ミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルチオ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
 シクロアルキルチオ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロシ  
 クリルチオ、ヘテロアリールチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルフィニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルケニルスルフィニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキルスルフィニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
 シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィ  
 ニル、ヘテロアリールスルフィニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルホニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルケニルスルホニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキルスルホニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
 シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテ  
 ロアリールスルホニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルケニル、  
 ハロ(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルコキシ、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハ  
 ロアルケニルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルスルホネート、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロア  
 ルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキ  
 ルスルフィニルおよび(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキルスルホニル。

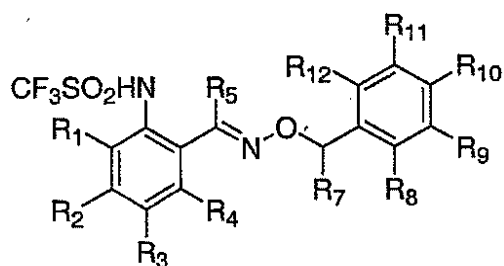
10

【0044】

第三実施形態では、本発明は、式(III)：

【0045】

【化18】



式 (III)

20

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学  
 的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物を提供し、ここで：

30

R<sub>1</sub> および R<sub>7</sub> は、独立して、水素またはアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル）  
 ）であり；

R<sub>2</sub> は、水素またはハロアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキル）であり；

R<sub>3</sub> は、水素、ハロまたはハロアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ハロアルキル）であ  
 り；

R<sub>4</sub> は、水素であり；

R<sub>5</sub> は、水素、アルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル）、またはアリール（例え  
 ば、(必要に応じて置換した)アリール）であり；

R<sub>8</sub> および R<sub>12</sub> は、独立して、水素、シアノ、ハロまたはハロアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ハロアルキル）であり；

40

R<sub>9</sub> および R<sub>11</sub> は、独立して、水素、(必要に応じて置換した)アリールオキシ、(必  
 要に応じて置換した)ヘテロアリールオキシ、ハロまたはハロアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ハロアルキル）であり；そして

R<sub>10</sub> は、水素、アルキル、例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、シクロアルキル（例え  
 ば、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル）、(必要に応じて置換した)アリール、アルコキ  
 シカルボニル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル）、シアノ、アルコキシ、  
 例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、ニトロ、ハロおよびハロアルキル（例えば、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ハロアルキル）からなる群より選択される。

【0046】

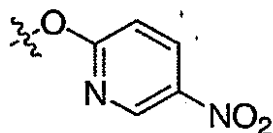
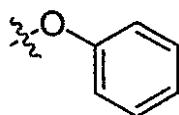
好ましくは、R<sub>1</sub> および R<sub>7</sub> は、独立して、水素またはメチルであり；

50

- $R_2$  は、水素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_3$  は、水素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_4$  は、水素であり；  
 $R_5$  は、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピルまたはフェニルであり；  
 $R_8$  は、水素、シアノ、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；  
 $R_9$  は、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルまたは以下：

【0047】

【化19】



10

のうちの1つであり；

$R_{10}$  は、水素、 $t$ -ブチル、シクロヘキシル、フェニル、メトキシカルボニル、シアノ、メトキシ、ニトロ、フッ素、塩素、臭素またはトリフルオロメチルであり；

$R_{11}$  は、水素、フッ素、臭素またはトリフルオロメチルであり；そして

$R_{12}$  は、水素、フッ素または塩素である。

【0048】

式(III)のよりさらに好ましい実施形態では、 $R_1 \sim R_5$  は、式(I)について定義したとおりである。特に、 $R_1 \sim R_5$  は、以下のように定義される： $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_4$  は、好ましくは、水素であり、 $R_3$  は、独立して、ハロゲン（例えば、塩素、ヨウ素、臭素またはフッ素）であり、 $R_5$  は、独立して、水素またはアルキル（例えば、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはシクロアルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、シクロヘキシルなどを含めて））である。 $R_5$  はまた、置換または非置換のアリールであると考えられる。好ましくは、 $R_5$  は、フェニルまたはベンジルである。それに加えて、 $R_7 \sim R_{12}$  は、以下のように定義される：

20

$R_7$  は、水素またはアルキル（例えば、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル）である。

【0049】

$R_8$  および  $R_{12}$  は、独立して、水素、 $CF_3$  またはハロ（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード）である。

30

【0050】

$R_8$  および  $R_{11}$  は、独立して、水素またはハロ（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード）である。

【0051】

$R_{10}$  は、水素、 $CN$ 、 $CF_3$  またはハロ（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード）である。

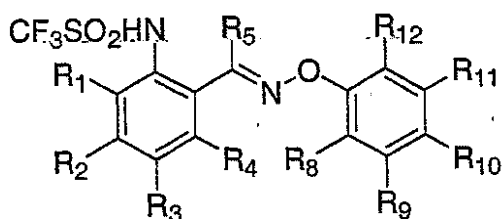
【0052】

第四実施形態では、本発明は、式(IV)：

40

【0053】

【化20】



式(IV)

50

のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物を提供し、ここで：

$R_1$  は、水素であり；

$R_2$  は、水素またはハロアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルキル）であり；

$R_3$  は、水素、ハロまたはハロアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルキル）であり；

$R_4$  は、水素であり；

$R_5$  は、アルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）、シクロアルキル（例えば、 $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキル）、または（必要に応じて置換した）アリーールであり；

$R_8$  および  $R_{12}$  は、独立して、水素またはアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）であり；

$R_9$  および  $R_{11}$  は、独立して、水素、ハロまたはハロアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルキル）であり；そして

$R_{10}$  は、水素、アルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）、シアノ、ハロ、ハロアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルキル）またはハロアルコキシ（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルコキシ）である。

#### 【0054】

好ましくは、 $R_1$  は、水素であり；

$R_2$  は、水素またはトリフルオロメチルであり；

$R_3$  は、水素、塩素またはトリフルオロメチルであり；

$R_4$  は、水素であり；

$R_5$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルまたはフェニルであり；

$R_8$  は、水素またはメチルであり；

$R_9$  は、水素、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり；

$R_{10}$  は、水素、メチル、シアノ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_{11}$  は、水素であり；そして

$R_{12}$  は、水素である。

#### 【0055】

式（IV）のよりさらに好ましい実施形態では、 $R_1 \sim R_5$  は、式（I）について定義したとおりである。特に、 $R_1 \sim R_5$  は、以下のように定義される：

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_4$  は、好ましくは、水素であり、 $R_3$  は、独立して、ハロゲン（例えば、塩素、ヨウ素、臭素またはフッ素）であり、 $R_5$  は、独立して、アルキル（例えば、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはシクロアルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、シクロヘキシルなどを含めて））である。 $R_5$  はまた、置換または非置換のアリーールであると考えられる。好ましくは、 $R_5$  は、フェニルまたはベンジルである。それに加えて、 $R_8 \sim R_{12}$  は、以下のように定義される：

$R_8$  および  $R_{12}$  は、独立して、水素またはアルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）である。

#### 【0056】

$R_9$  および  $R_{11}$  は、独立して、水素、 $CF_3$  またはハロ（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード）である。

#### 【0057】

$R_{10}$  は、水素、アルキル（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）、 $CN$ 、 $OCF_3$  またはハロ（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード）である。

#### 【0058】

第五実施形態では、本発明は、式（V）：

#### 【0059】

10

20

30

40

50

\*c1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1

式 (V)

10

20

30

【 0 0 6 0 】

40

50

<sub>6</sub>) アルキルスルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリールスルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロシクリルスルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリールスルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、ヘテロシクリルアミノチオカルボニル、ヘテロアリールアミノチオカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニルおよびヘテロアリールスルホニル。

10

# 【0061】

特に好ましい実施形態では、本発明は、表 8 および 9 (下記) で列挙された 231 個の化合物を提供する。

# 【0062】

第五実施形態では、本発明は、上記化合物を送達するための組成物を提供する。本発明の組成物は、適当なキャリアと共に使用する本発明の化合物または本発明の化合物の組み合わせの有効量を含有する。本発明の化合物を、敷地、構造物、食品工場、動物介護施設などで使用するとき、この組成物は、固形または液状の処方を含む。

# 【0063】

それに加えて、本発明の化合物は、以前に公知の薬剤よりも好ましいが、任意の特定の実施形態では、それらは、種々の種類の害虫を殺傷するか制御するのに使用される他の当該技術分野で公知の薬剤またはこのような当該技術分野で公知の薬剤の組み合わせと、同時または順次に、組み合わせで使用することが考慮される。これらとしては、例えば、有機リン酸塩殺虫剤 (例えば、少数のこのような化合物の名前を挙げると、ジクロトホス、テルブホス、ジメトエート、ジメトエート、ダイアジノン、ジスルホトン、トリクロルホン、アジンホスメチル、クロルピリホス、マラチオン、オキシデメトン - メチル、メタミドホス、アセフェート、エチルパラチオン、メチルパラチオン、メビンホス、ホレート、カルボフェンチオン (carbofenthion)、ホサロン) が挙げられる。これらとしては、また、カーバメート系殺虫剤 (例えば、カルボアリール (carbaryl)、カルボフラン (carbofuran)、アルジカルボ (aldicarb)、モリネート、メトミル、カルボフランなど) との組み合わせ、および有機塩素系殺虫剤との組み合わせが挙げられる。これらとしては、さらに、例えば、生物学的殺虫剤 (忌避薬を含めて)、ピレトリン (およびそれらの合成バリエーション (例えば、アレスリン、レスメトリン、ペルメトリン、トラロメトリン)、およびニコチン (これは、例えば、ダニ駆除剤として、使用される) との組み合わせが挙げられる。他に、他の雑多な殺虫剤 (例えば、バシラススリンゲンシス (bacillus thuringensis)、クロロベンジレート、銅化合物 (例えば、水酸化銅、オキシ塩化硫酸第二銅、シフルスリン、シベルメトリン、ジコホル、エンドスルファン、エセンフェンバレレート (esfenvalerate)、フェンバレレート、ラムダ - シハロスリン、メトキシクロルおよびイオウ) との組み合わせが、考慮される。クロロジエン、ジフルオロベンズロン (difluorobenzuron)、リアニア、および / または他の当該技術分野で公知のより古い抗蠕虫剤 (例えば、フェンベンダゾール、KT - 199、アイバメクチン、アルベンダゾールなど) もまた、考慮される。

20

30

40

# 【0064】

本発明に従った固形組成物としては、例えば、有効量および濃度の本発明に従った少なくとも 1 種の化合物が混合される粉末キャリアが挙げられる。このような固形組成物は、必要に応じて、さらに、安定剤、防腐剤、着色剤、芳香剤、相乗的な抗寄生虫死滅活性を与えるように選択される当該技術分野で公知のさらなる活性剤、および / または本発明の化合物の寄生虫死滅スペクトルを補完するように選択される薬剤を含有する。

# 【0065】

50

本発明に従った液状組成物としては、例えば、1種以上の任意の液体溶媒、希釈剤またはキャリア（これらは、極性であり、例えば、水、アルコールまたは他の極性溶媒をベースにしている）、あるいは非極性である溶媒またはキャリア（例えば、有機溶媒）などが挙げられる。有効量および濃度の本発明に従った少なくとも1種の化合物は、この液状キャリア中にて、混合、分散、乳化または溶解される。このような液状組成物は、必要に応じて、さらに、乳化剤、清浄剤、消泡剤、安定剤、防腐剤、着色剤、芳香剤、相乗的な抗寄生虫死滅活性を与えるように選択される当該技術分野で公知のさらなる活性剤、および/または本発明の化合物の寄生虫死滅スペクトルを補完するように選択される薬剤を含有する。このような任意の希釈剤またはキャリアは、本発明の化合物を、意図した目的に有効な濃度で目的の領域または位置に投与することを可能にしながら、選択された本発明の化合物との適合性についてだけでなく、環境上の適合性および安全性についても、選択される。

10

#### 【0066】

さらに好ましくは、本発明は、寄生虫に感染した動物を処置するための薬学的組成物を提供し、この組成物は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)および/またはそれらの組み合わせのトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物の処置有効投薬量と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する。この薬学的組成物は、任意の当該技術分野で公知の経路（例えば、経口、非経口、局所および/または直腸の投与経路を含めて）により、動物に投与されることが考慮される。

#### 【0067】

20

固形状では、この薬学的組成物は、薬学的に受容可能な賦形剤およびキャリアを含有し、そして当該技術分野で公知の錠剤形状で、必要に応じて、経口摂取用の可溶性カプセル中に分散された粉末として、調製される。本発明に従った固形組成物はまた、必要に応じて、経皮投与のためのパッチ中に処方される。

#### 【0068】

液体形状では、この薬学的組成物は、注入または注射により、そして/または噴霧または吸入などにより、経口的に投与するための薬学的に受容可能な液状組成物中の溶液および/または懸濁液にて、任意の必要に応じた薬学的に受容可能な賦形剤およびキャリアと共に、提供される。

#### 【0069】

30

第六実施形態では、本発明は、エキソピボで（例えば、環境において）寄生虫を殺傷する方法だけでなく、動物における寄生虫の侵襲を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする動物に、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)および/またはそれらの組み合わせについて上記のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を投与する工程を包含する。

#### 【0070】

好ましくは、上記方法および組成物は、節足動物および/または蠕虫の寄生虫に適用される。本発明のさらに好ましい任意の実施形態では、作物、保存されている穀物あるいは他の保存されている植物または農産物、および人々または動物における寄生虫の侵襲を予防または処置する方法が提供され、この方法は、目的の寄生虫が存在しているか存在するおそれがある環境領域に、少なくとも1種の本発明の化合物またはそれらの組み合わせの寄生虫抑制量または寄生虫を殺傷する量を投与する工程を包含する。この文脈に関連した「投与する」とは、環境性の物質または表面と、1種以上の目的の寄生虫を殺傷するか、抑制するか、そして/もしくは忌避するのに有効である、本発明の化合物の量、または1種より多い本発明の化合物の混合物または組み合わせと接触させることを意味する。

40

#### 【0071】

溶液、乳濁液、懸濁液および乾燥形状の本発明の化合物を含有する組成物は、上で述べられている。このような組成物を投与するプロセスは、当該技術分野で周知の方法により、達成できる。これらとしては、選択された領域において、当該技術分野で公知の装置を使用して、経口、非経口、噴霧、はけ塗り、浸漬、リンス、洗浄、振り掛け(dust i

50

ng) が挙げられる。処置される選択領域としては、必要に応じて、植物（例えば、作物）および／または動物が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の化合物を含有する組成物は、一般的には、動物の背中における線または斑点として（例えば、ポアオン塗布（pour-on application）として）、動物の外表面の僅かな部分に置かれ、その化合物は、動物を保護するために、動物の外表面全体にわたって移動する〔米国特許第 6,492,419 B1 号（この内容は、その全体が本明細書中で参考として援用されている）を参照のこと〕。

#### 【0072】

このようにして処置することが考慮される環境領域としては、例えば、畑、果樹園、庭園など、建築物およびそれらを取り巻くもの（造園物を含めて）；倉庫保管設備、輸送設備または固定式収納庫、あるいは類似の構造物および構造部品（例えば、壁、床、屋根、柵、窓および窓網戸など）が挙げられる。動物が生育している空間（例えば、動物の檻、鳥小屋、コーラル（corals）、納屋など）もまた、含まれる。住宅および他の住居施設、事業施設または商業施設ならびに教育施設もまた、上記本発明の化合物またはそれらの組成物による処置または接触が考慮される。

#### 【0073】

本発明のこれらの局面および他の局面は、以下の図面および詳細な説明を参照して、さらに良好に理解される。

#### 【0074】

（発明の説明）

従って、本発明は、寄生虫に対する活性が高く、そして殺内部寄生虫剤、殺外部寄生虫剤、駆虫剤、殺虫剤およびダニ駆除剤として特定の活性および有用性を有する一連の新しいトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を、提供する。

#### 【0075】

本発明の説明をさらに十分に理解するために、以下の定義が提供される。本明細書中で使用する以下の用語は、特に明記しない限り、以下で定義されているように使用される。

#### 【0076】

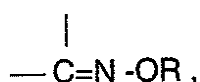
記述において、便宜上、単数の用語が使用されているが、これは、決して、そのように限定するとは解釈されない。それゆえ、例えば、「a parasite」との言及は、1 種以上のこのような寄生虫の言及を含む。本明細書中で使用する「およそ」との用語は、「約」との用語と交換可能に使用され、一般に、ある値が指定値の 20 パーセント以内であることを意味する。

#### 【0077】

オキシムエーテルは、式：

#### 【0078】

#### 【化 21 - 2】



を有する分類の化合物の 1 種であり、ここで、R は、置換炭素原子である。

#### 【0079】

本明細書中にて、「必要に応じて置換した」とは、官能基が任意の利用可能な位置にて置換または非置換のいずれかであることを意味する。置換は、1 個以上の官能基を使って行うことができ、これらの官能基は、少数のこのような官能基の名前を挙げると、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ホルミル、アルカノイル、シクロアルカノイル、アロイル、ヘテロアロイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカル

ボニル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルカノエート、シクロアルカノエート、アリーロエート、ヘテロシクロエート、ヘテロアリーロエート、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ニトロ、チオール、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロアリールチオ、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアリール、ハロヘテロシクリル、ハロヘテロアリール、ハロアルコキシ、およびハロアルキルスルホニルから選択される。

10

#### 【0080】

「アルキル」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと（例えば、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロアルキル）、1個～約20個もしくはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の直鎖または分枝鎖の炭化水素を表わす。それゆえ、アルキル部分としては、1個～約6個またはそれ以上の炭素原子（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよび/またはブチル、ペンチル、ヘキシル、およびそれより高級な異性体（例えば、約6個～約20個もしくはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の直鎖または分枝の鎖炭化水素が挙げられる））が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0081】

「アルケニル」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと（例えば、アルケニルオキシまたはハロアルケニル）、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を表わし、これとしては、2個～約6個またはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の部分（例えば、メチレン、エチレン、1-プロペニル、2-プロペニル、および/またはブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、およびそれより高級な異性体（例えば、約6個～約20個またはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の直鎖または分枝鎖の炭化水素））が挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0082】

「アルキニル」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと（例えば、アルキニルオキシ）、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を表わし、これとしては、2個～約6個またはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の部分（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、および/またはブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、およびそれより高級な異性体（例えば、約6個～約20個またはそれ以上の炭素原子のサイズ範囲の直鎖または分枝鎖の炭化水素））が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0083】

「シクロアルキル」は、サイズが異なる（例えば、約3個～約20個の炭素原子）モノ炭素環系またはポリ炭素環系（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル）を表わす。シクロアルキルオキシとの用語は、酸素原子を介して連結された同じ基（例えば、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシ）を表わす。シクロアルキルチオとの用語は、イオウ原子を介して連結された同じ基（例えば、シクロペンチルチオおよびシクロヘキシルチオ）を表わす。

40

#### 【0084】

「シクロアルケニル」とは、例えば、約3個～約20個の炭素原子の非芳香族モノ炭素環系または非芳香族ポリ炭素環系であって、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有するもの（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル）を表わす。「シクロアルケニルオキシ」との用語は、酸素原子を介して連結された同じ基（例

50



えば、シクロペンテニルオキシおよびシクロヘキセニルオキシ)を表わす。「シクロアルケニルチオ」との用語は、イオウ原子を介して連結された同じ基(例えば、シクロペンテニルチオおよびシクロヘキセニルチオ)を表わす。

【0085】

用語「炭素環」および用語「カルボシクリル」とは、例えば、約3個～約20個の炭素原子の環系を表わし、これは、置換され得るか、および/または縮合環を備え得る。このような基の例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、あるいは完全にまたは部分的に水素化されたフェニル、ナフチルおよびフルオレニルが挙げられる。

【0086】

「アリール」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと(例えば、アリールアルキル、アリールオキシまたはアリールチオ)、以下を表わす:(i)例えば、約6個～約20個の炭素原子の必要に応じて置換した単環式芳香族炭素環部分または多環式芳香族炭素環部分(例えば、フェニル、ナフチルまたはフルオレニル);または(ii)必要に応じて置換した部分的に飽和の多環式炭素環芳香族環系(ここで、アリール基とシクロアルキルまたはシクロアルケニル基とは、共に縮合されて、環状構造(例えば、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニル環)を形成する)。

【0087】

「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと(例えば、ヘテロシクリルオキシ)、以下を表わす:(i)例えば、約3個～約20個の環員の必要に応じて置換したシクロアルキルまたはシクロアルケニル基であって、これは、1個以上のヘテロ原子(例えば、窒素、酸素またはイオウ)を含有し得る(例としては、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、または完全にまたは部分的に水素化されたチエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジニル、チアジニル、ピリジルおよびアゼピニルが挙げられる);(ii)必要に応じて置換した部分的に飽和の多環式環系であって、ここで、アリール(またはヘテロアリール)環と複素環基とは、一緒になって、環状構造を形成する(例としては、クロマニル、ジヒドロベンゾフリルおよびインドリニルが挙げられる);または(iii)1個以上の架橋を有する必要に応じて置換した完全にまたは部分的に飽和の多環式縮合環系(例としては、キヌクリジニルおよびジヒドロ-1,4-エポキシナフチルが挙げられる)。

【0088】

「ヘテロアリール」とは、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと(例えば、ヘテロアリールオキシ)、以下を表わす:(i)例えば、約5個～約20個の環員の必要に応じて置換した単環式芳香族有機部分または多環式芳香族有機部分であって、ここで、これらの環員の1個以上は、炭素以外の元素(例えば、窒素、酸素またはイオウ)である;これらのヘテロ原子は、炭素環構造を中断し、そして芳香族特性を与えるのに十分な数の電子を有するが、但し、これらの環は、隣接酸素原子および/またはイオウ原子を含有しない。代表的な6員ヘテロアリール基には、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジルおよびピリミジニルがある。全てのレギオ異性体(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル)が考慮される。代表的な5員ヘテロアリール環には、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリルがある。全てのレギオ異性体(例えば、2-チエニルおよび3-チエニル)が考慮される。二環式基は、代表的には、上で指定したヘテロアリール基から誘導されたベンゾ縮合環系(例えば、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキノリル、キナゾリニル、キノリルおよびベンゾチエニル)である;あるいは、(ii)必要に応じて置換した部分的に飽和の多環式ヘテロアリール環系であって、ここで、ヘテロアリール基とシクロアルキルまたはシクロアルケニル基とは、一緒に縮合されて、環状構造(例えば、テトラヒドロキノリル環またはピリンジニル環)を形成する。

【0089】

「ホルミル」とは、 $-CHO$  部分を表わす。

【0090】

「アルカノイル」とは、 $-C(=O)-$ アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。特定の実施形態では、アルカノイルは、約  $C_1 \sim C_{20}$  のサイズ範囲である。一例には、アシルがある。

【0091】

「アロイル」とは、 $-C(=O)-$ アリール基を表わし、ここで、このアリール基は、上で定義したとおりである。特定の実施形態では、アロイルは、約  $C_7 \sim C_{20}$  のサイズ範囲である。例としては、ベンゾイルならびに 1-ナフトイルおよび 2-ナフトイルが挙げられる。

10

【0092】

「ヘテロシクロイル」とは、 $-C(=O)-$ ヘテロシクリル基を表わし、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。特定の実施形態では、ヘテロシクロイルは、約  $C_4 \sim C_{20}$  のサイズ範囲である。

【0093】

「ヘテロアロイル」とは、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。特定の実施形態では、ヘテロアロイルは、約  $C_6 \sim C_{20}$  のサイズ範囲である。一例には、ピリジルカルボニルがある。

【0094】

「カルボキシル」とは、 $-CO_2H$  部分を表わす。

20

【0095】

「オキシカルボニル」とは、炭素原子を介して分子の残りに連結されたカルボン酸エステル基  $-CO_2R$  を表わす。

【0096】

「アルコキシカルボニル」とは、 $-CO_2-$ アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。特定の実施形態では、アルコキシカルボニルは、約  $C_2 \sim C_6$  のサイズ範囲である。例としては、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。

【0097】

「アリールオキシカルボニル」とは、 $-CO_2-$ アリール基を表わし、ここで、このアリール基は、上で定義したとおりである。例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。

30

【0098】

「ヘテロシクリルオキシカルボニル」とは、 $-CO_2-$ ヘテロシクリル基を表わし、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。

【0099】

「ヘテロアリールオキシカルボニル」とは、 $-CO_2-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。

【0100】

「アミノカルボニル」とは、炭素原子を介して分子の残りに連結されたカルボン酸アミド基  $-C(=O)NHR$  または  $-C(=O)NR_2$  を表わす。

40

【0101】

「アルキルアミノカルボニル」とは、 $-C(=O)NHR$  基または  $-C(=O)NR_2$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなアルキル基である。

【0102】

「アリールアミノカルボニル」とは、 $-C(=O)NHR$  基または  $-C(=O)NR_2$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなアリール基である。

【0103】

「ヘテロシクリルアミノカルボニル」とは、 $-C(=O)NHR$  基または  $-C(=O)NR_2$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したような複素環基である。特定の実施形態

50

では、 $\text{NR}_2$  は、複素環であり、これは、必要に応じて、置換されている。

【0104】

「ヘテロアリアルアミノカルボニル」とは、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}$  基または  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなヘテロアリアル基である。特定の実施形態では、 $\text{NR}_2$  は、ヘテロアリアル環であり、これは、必要に応じて、置換されている。

【0105】

「シアノ」とは、 $-\text{CN}$  部分を表わし、そして「ヒドロキシ」とは、 $-\text{OH}$  部分を表わす。

【0106】

「アルコキシ」とは、 $-\text{O}-$  アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。例としては、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、ならびに異なるブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシおよびそれより高級な異性体が挙げられる。

【0107】

「アリアルオキシ」とは、 $-\text{O}-$  アリアル基を表わし、ここで、このアリアル基は、上で定義したとおりである。例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

「アルケニルオキシ」とは、 $-\text{O}-$  アルケニル基を表わし、ここで、このアルケニル基は、上で定義したとおりである。一例には、アリルオキシがある。

【0109】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、 $-\text{O}-$  ヘテロシクリル基を表わし、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。

【0110】

「ヘテロアリアルオキシ」とは、 $-\text{O}-$  ヘテロアリアル基を表わし、ここで、このヘテロアリアル基は、上で定義したとおりである。一例には、ピリジルオキシがある。

【0111】

「アルカノエート」とは、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなアルキル基である。

【0112】

「アリーロエート」とは、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなアリアル基である。

【0113】

「ヘテロシクロエート」とは、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したような複素環基である。

【0114】

「ヘテロアリーロエート」とは、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}$  基を表わし、ここで、R は、上で定義したようなヘテロアリアル基である。

【0115】

「スルホネート」とは、酸素原子を介して分子の残りに連結された  $-\text{OSO}_2\text{R}$  基を表わす。

【0116】

「アルキルスルホネート」とは、 $-\text{OSO}_2-$  アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。

【0117】

「アリアルスルホネート」とは、 $-\text{OSO}_2-$  アリアル基を表わし、ここで、このアリアル基は、上で定義したとおりである。

【0118】

「ヘテロシクリルスルホネート」とは、 $-\text{OSO}_2-$  ヘテロシクリル基を表わし、こ

10

20

30

40

50

で、この複素環基は、上で定義したとおりである。

【0119】

「ヘテロアリールスルホネート」とは、 $-OSO_2-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。

【0120】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 部分を表わす。

【0121】

「アルキルアミノ」とは、 $-NHR$ 基または $-NR_2$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなアルキル基である。例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、および異なるブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノおよびそれより高級な異性体が挙げられる。

10

【0122】

「アリールアミノ」は、 $-NHR$ 基または $-NR_2$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなアリール基である。一例には、フェニルアミノがある。

【0123】

「ヘテロシクリルアミノ」とは、 $-NHR$ 基または $-NR_2$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したような複素環基である。特定の実施形態では、 $NR_2$ は、複素環であり、これは、必要に応じて、置換されている。

【0124】

「ヘテロアリールアミノ」とは、 $-NHR$ 基または $-NR_2$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなヘテロアリール基である。特定の実施形態では、 $NR_2$ は、ヘテロアリール環であり、これは、必要に応じて、置換されている。

20

【0125】

「カルボニルアミノ」とは、窒素原子を介して分子の残りに連結されたカルボン酸アミド基 $-NHC(=O)R$ を表わす。

【0126】

「アルキルカルボニルアミノ」とは、 $-NHC(=O)R$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなアルキル基である。

【0127】

「アリールカルボニルアミノ」とは、 $-NHC(=O)R$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなアリール基である。

30

【0128】

「ヘテロシクリルカルボニルアミノ」とは、 $-NHC(=O)R$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したような複素環基である。

【0129】

「ヘテロアリールカルボニルアミノ」とは、 $-NHC(=O)R$ 基を表わし、ここで、Rは、上で定義したようなヘテロアリール基である。

【0130】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 部分を表わす。

【0131】

「アルキルチオ」とは、 $-S-$ アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、および異なるブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオおよびそれより高級な異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0132】

「アリールチオ」とは、 $-S-$ アリール基を表わし、ここで、このアリール基は、上で定義したとおりである。例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。

【0133】

「ヘテロシクリルチオ」とは、 $-S-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。

50

## 【 0 1 3 4 】

「ヘテロアリールチオ」とは、 $-S-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 3 5 】

「スルフィニル」とは、イオウ原子を介して分子の残りに連結された  $-S(=O)R$  基を表わす。

## 【 0 1 3 6 】

「アルキルスルフィニル」とは、 $-S(=O)-$ アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。一例には、チオアシルがある。

## 【 0 1 3 7 】

「アリールスルフィニル」とは、 $-S(=O)-$ アリール基を表わし、ここで、このアリール基は、上で定義したとおりである。一例には、チオベンゾイルがある。

## 【 0 1 3 8 】

「ヘテロシクリルスルフィニル」とは、 $-S(=O)-$ ヘテロシクリル基を表わし、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 3 9 】

「ヘテロアリールスルフィニル」とは、 $-S(=O)-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 4 0 】

「スルホニル」とは、イオウ原子を介して分子の残りに連結された  $-SO_2R$  基を表わす。

## 【 0 1 4 1 】

「アルキルスルホニル」とは、 $-SO_2-$ アルキル基を表わし、ここで、このアルキル基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 4 2 】

「アリールスルホニル」とは、 $-SO_2-$ アリール基を表わし、ここで、このアリール基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 4 3 】

「ヘテロシクリルスルホニル」とは、 $-SO_2-$ ヘテロシクリル基を表わし、ここで、この複素環基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 4 4 】

「ヘテロアリールスルホニル」とは、 $-SO_2-$ ヘテロアリール基を表わし、ここで、このヘテロアリール基は、上で定義したとおりである。

## 【 0 1 4 5 】

「ハロ」との用語は、単独で使用されようと、化合物の言葉の中で使用されようと（例えば、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはハロアルキルスルホニル）、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表わす。さらに、化合物の言葉の中で使用されるとき（例えば、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはハロアルキルスルホニル）、このアルキルは、部分的にハロゲン化され得るか、あるいはハロゲン原子（これらは、独立して、同一または異なり得る）で完全に置換され得る。ハロアルキルの例としては、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$  および  $-CH_2CHFCl$  が挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシの例としては、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2CF_3$  および  $-OCH_2CH_2CF_3$  が挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルスルホニルの例としては、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CCl_3$ 、 $-SO_2CH_2CF_3$  および  $-SO_2CF_2CF_3$  が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 1 4 6 】

本明細書中で使用する「プロドラッグ」との用語は、使用時に（例えば、環境表面にて、および/またはインビボで）、代謝手段または他のプロセス（例えば、加水分解）により、本発明の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）および/または（V）の化合物）の1種に変換可能な化合物を意味する。インビボで加水分解により親

10

20

30

40

50

分子に変換可能である化合物を提供するには、例えば、式(Ⅰ)の化合物のNH-酸性基の誘導体化が考慮される。任意の特定の実施形態では、この活性化合物をプロドラッグ形状で送達すると、例えば、全身吸収を高めて、インビボでのクリアランスまたは分解を遅らせることによって、その物理化学的/薬物動態的な特性を向上させることにより、本発明の化合物の改良された送達が達成される。

【0147】

式(Ⅰ)の化合物のNH-酸性基の誘導体化に適当な基には、例えば、アルキル、アルコキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルカノイルおよびアルコキシカルボニルがある。

【0148】

寄生虫の「侵襲」とは、ヒトまたは動物に対して危険をもたらす数の寄生虫の存在を意味する。この存在は、環境(例えば、植物、動物の寝床、動物の皮膚または毛皮など)にあり得る。ここで意味する侵襲が動物内(例えば、血液または他の内部組織)にあるとき、侵襲との用語はまた、特に明記しない限り、「感染」との用語(この用語は、一般に、当該技術分野で理解されている)と同義であると解釈される。

【0149】

「有効量」とは、全体的または部分的に、寄生虫のサンプルにおいてこのような寄生虫の数を軽減または減少させるか、そして/または動物内もしくは動物上にあるこのような寄生虫の数を減少させるか、そして/または動物内もしくは動物上における寄生虫侵襲の進展を阻止する本発明に従った化合物の量である。この量は、例えば、物品、表面、葉または動物をこの化合物と接触させることにより、直接的および/または間接的に、寄生虫のサンプルをこの化合物と接触させる前および後の両方の寄生虫の数を観察または検出することによって、容易に決定される。本発明に従った化合物のインビボ投与について、有効量とは、「薬学的有効量」と同義であり、これは、処置された動物による寄生虫の侵襲または感染の症状および/または徴候を処置または改善する用量または量である。この後者の量もまた、例えば、処置された臨床的状態または挙動の変化を観察または検出することによるだけでなく、このような処置後の寄生虫の数の相対的な変化を観察または検出することによって当業者により、容易に決定される。この化合物のインビボまたはエキソビボのいずれで適用されようと、この処置は、最初の塗布または投与後、5%~約100%の範囲の量で寄生虫の数が減少したときに、有効である。あるいは、寄生虫の数の減少は、同じ未処理のサンプルにおける寄生虫の数と比べて、約10%~約95%の範囲である。

【0150】

本発明の化合物は、1種以上の立体異性体として、存在できる。種々の立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体が挙げられる。当業者は、一方の立体異性体が他のものよりも活性であり得ることを理解する。それに加えて、当業者であれば、このような立体異性体をいかにして分離するかを知る。従って、本発明は、本明細書中で記述した化合物の混合物、個々の立体異性体、および光学活性混合物を包含する。

【0151】

例えば、式(Ⅰ)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)および(Ⅴ)は、アンチ(E)-異性体として描写されているものの、本発明の化合物はまた、シン(Z)-異性体として、またはそれらの混合物として存在し得ることが理解できるはずであり、従って、このような異性体またはそれらの混合物は、明らかに、本発明の範囲内に含まれる。

【0152】

本発明の特定の化合物は、性質上、酸性であり、そして薬学的に受容可能な金属、アンモニウムおよび有機アミン塩を形成できる。これらの金属塩としては、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウムおよびカリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、バリウム、カルシウムおよびマグネシウム)塩および重金属(例えば、亜鉛および鉄)塩だけでなく、他の金属塩(例えば、アルミニウム)が挙げられる。これらの有機アミン塩としては、薬学的に受容可能な脂肪族(例えば、アルキル)アミンの塩、芳香族アミンの塩および

複素環アミンの塩、ならびにこれらの構造形式の混合物を有するものの塩が挙げられる。

【0153】

本発明の塩を調製する際に有用なアミンは、第一級、第二級または第三級であり得、好ましくは、20個以下の炭素原子を含有できる。本発明の塩は、その酸形状を、通常の様式で塩を生成するのに十分な量の適当な塩基と接触させることにより、調製される。これらの酸形状は、この塩を適当な希酸溶液と接触させることにより、再生され得る。この酸形状は、特定の物理的特性（例えば、極性溶媒中での溶解度）において、それらの各個の塩形状とはある程度異なるが、これらの塩は、それ以外は、本発明の目的のために、それらの各個の酸形状と同じである。

【0154】

このような全ての塩は、本発明の範囲内において、薬学的に受容可能であると解釈され、全ての塩は、本発明の目的のために、その酸形状と同じであると見なされる。

【0155】

本発明の化合物はまた、溶媒分子（これらは、これらの化合物から非錯化溶媒分子が除去された後、インタクトなままである）と安定な錯体を形成できる。これらの錯体は、本明細書中にて、「溶媒和物」と呼ばれている。本発明の化合物の溶媒和物もまた、本発明に含まれる。特定の実施形態では、この溶媒分子は、水である（すなわち、水和物を形成する）。

【0156】

本明細書中で記述した全ての方法および新規化合物について、同定された化合物は、種々の種類の寄生虫（これとしては、例えば、本明細書中で記述した外部寄生虫および内部寄生虫が挙げられる）を殺傷するか制御するための1種以上の当該技術分野で公知の薬剤と容易に併用される。それゆえ、本発明の化合物および方法は、従来公知の薬剤および従来公知の薬剤を使用する方法よりも好ましいものの、任意の特定の実施形態では、それらは、種々の種類の害虫を殺傷するかまたは制御するための当該技術分野で公知の他の薬剤またはこのような当該技術分野で公知の薬剤の組み合わせと、同時または順次に（例えば、同じ組成物または別の組成物において）、併用されると考えられる。

【0157】

これらのさらなる薬剤としては、例えば、当該分野で公知の駆虫剤（例えば、アベルメクチン（例えばイベルメクチン、モキシデクチン（moxidectin）、ミルベマイシン）、ベンズイミダゾール（例えばアルベンダゾール、トリクラベンダゾール（triclabendazole））、サリチルアニリド（例えば、クロサンテル（closantel））、オキシクロザニド（oxyclozanide））、置換フェノール（例えば、ニトロキシニル（例えば、nitroxynil））、ピリミジン（例えば、ピランテル）、イミダゾチアゾール（例えば、レバミゾール）およびプラジカンテル）が挙げられる。

【0158】

害虫を殺傷するかまたは制御するための当該分野で公知のさらなる薬剤としては、有機リン酸塩殺虫剤が挙げられる。この種類の殺虫剤は、非常に幅広い活性（例えば、殺虫剤として、そして、特定の例において、駆虫剤活性）を有する。有機リン酸塩殺虫剤としては、わずかであるがそのような化合物の名前を挙げると、例えば、ジクロトホス、テルブホス、ジメトエート、ダイアジノン、ジスルホトン、トリクロルホン、アジンホスメチル、クロルピリホス、マラチオン、オキシデメトンメチル、メタミドホス、アセフェート、エチルパラチオン、メチルパラチオン、メピンホス、ホレート、カルボフェンノチオン、ホサロンが挙げられる。発明の方法および化合物と、カルバメート系殺虫剤（カルボアリアル、カルボフラン、アルジカルボ、モリネート、メトミル、カルボフランなど）および有機塩素系殺虫剤との組合せを含むことも企図される。生物学的殺虫剤との組合せを含むことも、さらに企図される。生物学的殺虫剤としては、例えば、忌避薬、ピレトリン（およびそれらの合成バリエーション（例えば、アレスリン、レスメトリン、ペルメトリン、トラロメトリン））、およびニコチン（これは、例えば、ダニ駆除剤として、使用される）

10

20

30

40

50

が挙げられる。他の企図された組合せは、雑多な殺虫剤（例えば、バシラススリンゲンシス、クロロベンジレート、銅化合物（例えば、水酸化銅、オキシ塩化硫酸第二銅、シフルスリン、シペルメトリン、ジコホル、エンドスルフアン、エセンフェンバレレート、フェンバレレート、ラムダ - シハロスリン、メトキシクロルおよびイオウ）との組み合わせである。

#### 【0159】

さらに、本願明細書において記載されている全ての方法および新規化合物について、同定された化合物が、相乗効果因子（synergist）（例えば、ピペロニルブトキシド（PBO）およびトリフェニルホスフェート（TPP））；ならびに/または、昆虫成長制御因子（Insect Growth Regulator）（IGR）および幼若ホルモアナログ（Juvenile Hormone Analogue）（JHA）（例えば、ジフルベンズロン、シロマジン、メトブレン（methoprene）など）と組み合わせることで容易に使用され得ることがさらに企図される。それによって、動物被験体上ならびにその動物被験体の環境内における寄生虫（卵を含む、昆虫発達の全ての段階で）の初期の制御および継続された制御の両方を提供する。

10

#### 【0160】

サイクロダイエン、リアニア、KT - 199および/または当該分野で公知の抗蠕虫剤（例えば、アベルメクチン（例えば、イベルメクチン、モキシデクチン、ミルベマイシン）、ベンズイミダゾール（例えば、アルベンダゾール、チアベンダゾール）、サリチルアニリド（例えば、クロサンテル、オキシクロザニド）、置換フェノール（例えば、ニトロキシニル）、ピリミジン（例えば、ピランテル）、イミダゾチアゾール（例えば、レバミゾール）、プラジカンテルおよびいくつかの有機リン剤（例えば、ナフタロホス（naphthalophos）およびピラクロフォス（pyraclofos）））との組合せもまた、そのような組合せにおいて使用されることが企図される。

20

#### 【0161】

特に、本発明の範囲内で有用なさらなる駆虫性の化合物は、好ましくは、アベルメクチン化合物の種類からなる。上述のように、アベルメクチンファミリーの化合物は、哺乳動物における内部寄生虫および外部寄生虫に対して有用であることが知られている、非常に強力な抗寄生虫剤のシリーズである。

#### 【0162】

本発明の範囲内における使用のための好適な化合物は、イベルメクチンである。イベルメクチンは、アベルメクチンの半合成誘導体であり、一般的に、少なくとも80%の22, 23 - ジヒドロアベルメクチンB<sub>1a</sub>および20%未満の22, 23 - ジヒドロアベルメクチンB<sub>1b</sub>の混合物として生成される。イベルメクチンは、米国特許第4, 199, 569号（本明細書中に参考として援用される）において開示される。イベルメクチンは、1980年代中頃から種々の動物寄生虫および寄生虫病を処置するための駆虫剤として使用されている。

30

#### 【0163】

アバメクチンは、米国特許第4, 310, 519（その全体が、本明細書中に参考として援用される）においてアベルメクチンB<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>として開示されるアベルメクチンである。アバメクチンは、少なくとも80%のアベルメクチンB<sub>1a</sub>および20%以下のアベルメクチンB<sub>1b</sub>を含む。

40

#### 【0164】

別の好適なアベルメクチンは、ドラメクチン（25 - シクロヘキシル - アベルメクチンB<sub>1</sub>）である。ドラメクチンの構造および調製は、米国特許第5, 089, 480号において開示される。これは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

#### 【0165】

別の好適なアベルメクチンは、モキシデクチンである。モキシデクチン（LL - F28249としてもまた公知）は、米国特許第4, 916, 154号から公知である。これは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

50



## 【0166】

他の好適なアベルメクチンは、セラメクチン (S e l a m e c t i n) である。セラメクチンは、25 - シクロヘキシル - 25 - デ (1 - メチルプロピル) - 5 - デオキシ - 22, 23 - ジヒドロ - 5 - (ヒドロキシイミノ) - アベルメクチン B<sub>1</sub> 単糖である。

## 【0167】

ミルベマイシン、または B 4 1 は、ストレプトミセス属のミルベマイシン産生株の醗酵ブロスから単離される物質である。微生物、醗酵条件および単離手順は、米国特許第 3, 950, 360 号および米国特許第 3, 984, 564 号に、より完全に記載されている。

## 【0168】

エマメクチン (4' - デオキシ - 4' - エピ - メチルアミノアベルメクチン B<sub>1</sub>) (米国特許第 5, 288, 710 号または同第 5, 399, 717 号にて説明されるように、調製され得る) は、2つのホモログ、4' - デオキシ - 4' - エピ - メチルアミノアベルメクチン B 1 a と 4' - デオキシ - 4' - エピ - メチルアミノアベルメクチン B 1 b との混合物である。好ましくは、エマメクチンの塩が、用いられる。本発明において使用され得るエマメクチンの塩の非限定的な例としては、米国特許第 5, 288, 710 号に記載されている塩 (例えば、安息香酸に由来する塩類、置換された安息香酸、ベンゼンスルホン酸、クエン酸、リン酸、酒石酸、マレイン酸など) が挙げられる。最も好ましくは、本発明において使用されるエマメクチン塩は、エマメクチン安息香酸エステルである。

## 【0169】

エプリノメクチンは、4' - エピ - アセチルアミノ - 4' - デオキシ - アベルメクチン B<sub>1</sub> として化学的に公知である。エプリノメクチンは、すべてのウシの種類および年齢層において使用されるように、特に開発された。エプリノメクチンは、最小の残留物を肉および牛乳に残しながら、内部寄生虫および外部寄生虫の両方に対して広域スペクトル活性を示す、最初のアベルメクチンであった。これは、局所的に送達されるときに非常に強力であるという、さらなる利点を有する。

## 【0170】

本発明の組成物は、以下の抗寄生虫化合物の一つ以上の組合せを必要に応じて含む。

## 【0171】

2004年12月22日に出願された米国特許出願第 11 / 019597 号 (本明細書中に参考として援用される) によって記載されているような、抗寄生虫イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン化合物。

## 【0172】

2004年12月21日に出願された米国特許出願第 11 / 018156 号 (本明細書中に参考として援用される) によって記載されるような、抗寄生虫 1 - (4 - モノ - およびジ - ハロメチルスルホニルフェニル) - 2 - アシルアミノ - 3 - フルオロプロパノール化合物。

## 【0173】

2004年11月19日に出願された米国仮特許出願第 60 / 629, 699 (本明細書中に参考として援用される) によって記載されるような、抗寄生虫フェニル - 3 - (1H - ピロール - 2 - イル) アクリロニトリル化合物。

## 【0174】

2005年6月9日に出願された米国仮特許出願第 60 / 688, 898 号 (本明細書中に参考として援用される) によって記載されるような、抗寄生虫 n - [(フェニルオキシ) フェニル] - 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホンアミドおよび n - [(フェニルスルファニル) フェニル] - 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホンアミド誘導体。

## 【0175】

本発明の組成物は、以下の抗寄生虫化合物の一つ以上の組合せを必要に応じて含む。

## 【0176】

2003年12月31日に出願された米国特許出願第11/019597号(本明細書中に参考として援用される)に記載されているような、抗寄生虫イミダゾ[1,2-b]ピリダジン化合物。

【0177】

2003年12月31日に出願された米国特許出願第11/018156号(本明細書中に参考として援用される)に記載されているような、抗寄生虫1-(4-フルオロメチルスルホニルフェニル)-2-アシルアミノ-3-フルオロプロパノール化合物。

【0178】

2004年9月23日に出願された米国仮特許出願第60/612,539号(本明細書中に参考として援用される)に記載されているような、抗寄生虫フェニル-3-(1H-ピロール-2-イル)アクリロニトリル化合物。

10

【0179】

2004年11月9日に出願された米国仮特許出願第60/629,699号(本明細書中に参考として援用される)に記載されているような、抗寄生虫トリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物。

【0180】

本発明の組成物は、殺吸虫剤もさらに含み得る。適切な殺吸虫剤としては、例えば、トリクラベンダゾール、フェンベンダゾール、アルベンダゾール、クロルスロンおよびオキシベンダゾールが挙げられる。上述の組み合わせが、抗生物質、駆虫剤および殺吸虫剤活性化合物をさらに含み得ることが、認識される。

20

【0181】

上述の組合せに加えて、本明細書において記載されているように、本発明の方法および化合物と、他の動物の健康療法(例えば、微量元素、抗炎症剤、抗感染剤、ホルモン、皮膚科学的調製物(防腐剤および消毒薬を含む)、ならびに免疫製剤(例えば、疾患の予防のためのワクチンおよび抗血清))との組み合わせを提供することもまた、企図される。

【0182】

例えば、そのような抗感染剤は、1つ以上の抗生物質を含む。この1つ以上の抗生物質は、必要に応じて、本発明の化合物および方法を使用した処置の間に同時投与(例えば、合わされた組成物において、および/または別個の投薬形態において)される。この目的のために適切な当該分野で公知の抗生物質としては、例えば、以下に列挙されるものが挙げられる。

30

【0183】

1つの有用な抗生物質は、フロルフェニコール(別名D-(スレオ)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-ジクロロアセトアミド-3-フルオロ-1-プロパノールである。別の好適な抗生物質は、D-(スレオ)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-ジフルオロアセトアミド-3-フルオロ-1-プロパノールである。別の有用な抗生物質は、チアンフェニコールである。これらの抗生物質の製造のためのプロセス、およびそのようなプロセスにおいて有用な中間体は、米国特許第4,311,857号;同第4,582,918号;同第4,973,750号;同第4,876,352号;同第5,227,494号;同第4,743,700号;同第5,567,844号;同第5,105,009号;同第5,382,673号;同第5,352,832号;および同第5,663,361号(これらは、本明細書中に参考として援用される)に記載されている。他のフロルフェニコールアナログおよび/またはプロドラッグが開示されており、そして、そのようなアナログもまた、本発明の組成物および方法において使用され得る[例えば、米国特許出願公開第2004/0082553号、および米国特許出願第11/016794号(いずれも、その全体が本明細書中に参考として援用される)を参照のこと]。その抗生物質がフロルフェニコールである場合、フロルフェニコールの濃度は、代表的に、約10%w/v~約50%w/vであり、約20%w/vと約40%w/vとの間が好ましいレベルであり、少なくとも約30%w/vがなおより好ましい。

40

【0184】

50

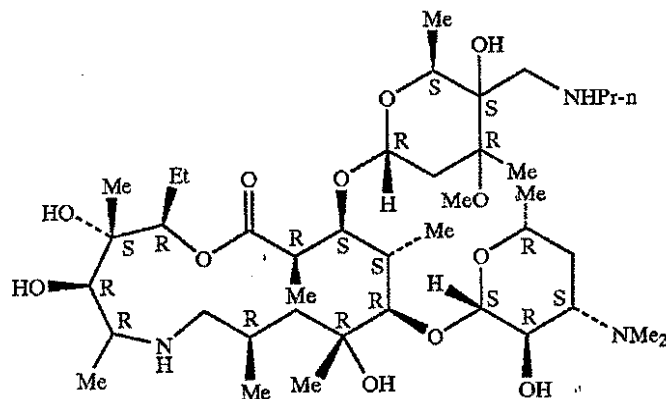
別の有用な抗生物質は、チルミコシンである。チルミコシンは、20 - ジヒドロ - 20 - デオキシ - 20 - (シス3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - デスマイコシンとして化学的に定義されるマクロライド系抗生物質であり、これはそして、米国特許第4, 820, 695号(本明細書中に参考として援用される)において開示される。50% (容量) プロピレングリコール、4% (容量) ベンジルアルコール、および50mg/mlと500mg/mlとの間の活性成分を含む、注射可能な水性処方物もまた、米国特許第4, 820, 695号において開示される。チルミコシンは、ベースとして存在してもよいし、リン酸塩として存在してもよい。チルミコシンは、4日間の処置期間にわたって注射によって投与される場合、ウシにおける呼吸器感染(特に、*Pasteurella haemolytica*感染)の処置に有用であることが見出されている。したがって、チルミコシンは、例えば新生児の子牛肺炎およびウシ呼吸器病の処置において使用され得る。チルミコシンが存在する場合、チルミコシンは約1% ~ 約50%の量において、好ましくは10% ~ 約50%の量において、そして特定の実施形態では30%の量において存在する。

#### 【0185】

本発明に用いられる別の有用な抗生物質は、ツラスロマイシンである。ツラスロマイシンは、以下の化学構造を有する。

#### 【0186】

#### 【化22】



ツラスロマイシンは、1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 15 - オン、13 - [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - 4 - C - [(プロピルアミノ)メチル] - L - リボ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 3, 5, 8, 10, 12, 14 - ヘキサメチル - 11 - [オキシ[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]] - (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)として識別される。ツラスロマイシンは米国特許出願公開第2003/0064939号(これは、その全体が本明細書中に参考として援用される)に記載される手順に従って調製され得る。ツラスロマイシンは、約5.0重量%から約70重量%の範囲の濃度レベルで、注射可能な投薬形態中に存在し得る。ツラスロマイシンは、単回投与または分割投与(すなわち、1日につき1~4用量)において、1日につき体重1kgにつき約0.2mg (mg/kg/日)から約200mg/kg/日の範囲の投与量において最も望ましく投与され、そしてより好ましくは、毎週1回または2回、1.25、2.5または5mg/kgで投与される。ただし、バリエーションは、処置される被験体の種、体重および状態に依存して必然的に生じる。ツラスロマイシンは、約5.0重量%から約70重量%の範囲の濃度レベルで、注射可能な投薬形態中に存在し得る。

#### 【0187】

本発明における使用のためのさらなる抗生物質は、セファロスポリン(例えば、セフトオフル、セフキノムなど)である。本発明の処方物におけるセファロスポリンの濃度は、必要に応じて、約1mg/mlと500mg/mlとの間を変動する。

## 【 0 1 8 8 】

別の有用な抗生物質としては、フルオロキノロン（エンロフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、オルビフロキサシンおよびマルボフロキサシン）が挙げられる。エンロフロキサシンの場合、約 100 mg / ml の濃度において投与され得る。ダノフロキサシンは、約 180 mg / ml の濃度で存在し得る。

## 【 0 1 8 9 】

他の有用なマクロライド系抗生物質としては、ケトリド（ketolide）の種類の化合物、より詳細には、アザリド（azalide）が挙げられる。そのような化合物は、例えば、米国特許第 6,514,945 号、同第 6,472,371 号、同第 6,270,768 号、同第 6,437,151 号および同第 6,271,255 号および米国特許第 6,239,112 号、同第 5,958,888 号および米国特許第 6,339,063 号および同第 6,054,434 号に記載されている。これらは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

## 【 0 1 9 0 】

他の有用な抗生物質としては、テトラサイクリン、特にクロロテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンが挙げられる。他の抗生物質としては、ペニシリンのような  $\beta$ -ラクタム（例えば、ペニシリン、アンピシリン、アモキシリン、またはアモキシリンとクラバン酸（Clavulanic acid）または他の  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との組合せ）が挙げられ得る。

## 【 0 1 9 1 】

加えて、本発明は、必要に応じて、1つ以上の本発明の化合物と混合されるか、かつ/または合わされた、上で列挙された1つ以上の抗菌剤と、必要に応じてキャリアおよび/または賦形剤を含む、動物における微生物感染および寄生虫感染の処置のための組成物を含む。

## 【 0 1 9 2 】

さらに、本発明の方法および化合物が、当該分野で公知の動物の健康療法（例えば、微量元素、ビタミン、抗炎症、消毒剤など）と、同じかまたは異なる組成物において、同時かまたは連続的に、有利に使用されることもまた企図される。

## 【 0 1 9 3 】

（本発明の化合物の調製）

本発明の化合物は、多数の方法により、調製できる。限定ではなく、単に一例として、これらの化合物は、以下の記述する反応スキームおよび方法の1つ以上を使用して、調製できる。本発明で有用な化合物のいくつかはまた、以下の調製実施例により例示されるが、これらは、本開示の範囲を限定するとは解釈されない。

## 【 0 1 9 4 】

以下の溶媒および試薬は、本明細書中では、以下で示した略語で呼ぶ場合がある：酢酸（AcOH）、三塩化アルミニウム（AlCl<sub>3</sub>）、塩化アンモニウム（NH<sub>4</sub>Cl）、三塩化ホウ素（BCl<sub>3</sub>）、*n*-ブチルアミン（*n*-BuNH<sub>2</sub>）、塩化第一銅（CuCl）、1,2-ジクロロエタン（DCE）、ジクロロメタン（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、ジエチルエーテル（Et<sub>2</sub>O）、*N,N*-ジメチルエチレンジアミン [H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]、*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、エタノール（EtOH）、酢酸エチル（EtOAc）、ヒドラジン-水和物（N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O）、塩酸（HCl）、水素（H<sub>2</sub>）、鉄粉（Fe）、硫酸マグネシウム（MgSO<sub>4</sub>）、メタノール（MeOH）、硝酸（HNO<sub>3</sub>）、石油エーテル；沸点 40 ~ 60 °C（PE）、酸化白金（PtO<sub>2</sub>）、炭酸カリウム（K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）、過マンガン酸カリウム（KMnO<sub>4</sub>）、酢酸ナトリウム（NaOAc）、炭酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）、水素化ナトリウム（NaH）、ヒドロ亜硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>）、硫酸（H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、トリエチルアミン（Et<sub>3</sub>N）、無水トリフルオロメタンスルホン酸 [(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]、トリフェニルホスフィン（PPh<sub>3</sub>）、水（H<sub>2</sub>O）。RT は、室温である。

## 【0195】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシまたはハロから選択され、 $R_5$ は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、そして $R_6$ は、上で示したものと同一である)を合成する好ましい方法は、図1Aのスキーム1で示された式1の $R_5$ -置換アリールケトン誘導体から開始する。

## 【0196】

それゆえ、非限定的な例として、図1Aを参照して、Simpson, J. C. E.; Atkinson, C. M.; Schofield, K.; Stephenson, O. J. Chem. Soc., 1945, 646-657による手順を使用して、式1の $R_5$ -置換アリールケトン誘導体と、発煙硝酸と濃硫酸との混合物とを反応させると、式2の $R_5$ -置換オルト-ニトロアリールケトン化合物が得られる。そのニトロ基の還元は、優先的に、(Tsuji, K.; Nakamura, K.; Konishi, N.; Okumura, H.; Matsuo, M. Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, 2399-2409による方法を使用して)、鉄粉を使って、酸(例えば、 $NH_4Cl$ )の存在下にて達成されるか、あるいは、(Leonard, N. J.; Boyd, S. N. J. Org. Chem., 1946, 11, 405-418による一般方法を使用して)、 $PtO_2/H_2$ を使って達成され、式3の $R_5$ -置換オルト-アミノアリールケトン化合物が得られる。式3の化合物は、溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解され、そして(Harrington, J. K.; Robertson, J. E.; Kvam, D. C.; Hamilton, R. R.; McGurran, K. T.; Trancik, R. J.; Swingle, K. F.; Moore, G. G. I.; Gerster, J. F. J. Med. Chem., 1970, 13, 137による手順の改変を使用して)、無水トリフルオロメタンスルホン酸で処理されて、式4のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物が得られる。式4の化合物は、溶媒(例えば、EtOH)に溶解され、そして(Pfeiffer, P. Chem. Ber., 1930, 63, 1811-1814による一般手順を使用して)、塩基(例えば、 $NaOAc$ )の存在下にて、式5の $R_6$ -置換ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理されて、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体を得られる。式(I)の化合物は、単一異性体として、またはE-O-置換オキシムエーテル誘導体およびZ-O-置換オキシムエーテル誘導体の混合物として、得られる。

## 【0197】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素またはハロから選択され、 $R_5$ は、水素であり、そして $R_6$ は、上で示したものと同一である)を調製する好ましい方法は、図1Aのスキーム1で示すように、式2(ここで、 $R_5$ は、水素である)のオルト-ニトロベンズアルデヒド誘導体からの開始を含む。塩基(例えば、 $Na_2CO_3$ )の存在下にて、(Horner, J. K.; Henry, D. W. J. Med. Chem., 1968, 11, 946-949の方法を使用して)、ニトロ基を $Na_2S_2O_4$ で還元すると、式3のオルト-アミノベンズアルデヒド化合物が得られ、これは、スキーム1で図示した方法を使用して、2段階で、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体に変換される。

## 【0198】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素またはハロから選択され、 $R_5$ は、(必要に応じて置換した)アリールであり、そして $R_6$ は、上で示したものと同一である)を調製する好ましい方法は、スキーム1で示すように、式3のオルト-アミノベンゾフェノン誘導体[ここで、 $R_5$ は、(必要に応じて置換した)アリールである]からの開始を含む。次いで、式3の化合物は、図1Aのスキーム1で図示され方法を使用して、2段階で、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体に変換される。

## 【0199】

10

20

30

40

50

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素またはハロから選択され、 $R_5$ は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、(必要に応じて置換した)アリール、(必要に応じて置換した)アリール( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、(必要に応じて置換した)ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_6$ )ハロアルキルまたは( $C_2 \sim C_6$ )ハロアルケニルから選択され、そして $R_6$ は、上で示したものと同一である)を調製する方法は、図1Bのスキーム2で示すように、式6のアリールニトリルからの開始を含む。

#### 【0200】

それゆえ、非限定的な例として、(Weiberth, F. J.; Hall, S. S. J. Org. Chem., 1987, 52, 3901-3904による手順を使用して)、触媒量の銅塩(例えば、 $CuCl$ )の存在下にて、式6のアリールニトリル誘導体と、式7の適当なオルガノマグネシウムハライドとを反応させると、式1の $R_5$ -置換アリールケトン誘導体を得られる。次いで、式1の化合物は、図1Aのスキーム1で図示された方法を使用して、4段階で、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体に変換される。

10

#### 【0201】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素またはハロから選択され、 $R_5$ は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、(必要に応じて置換した)アリール、(必要に応じて置換した)アリール( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、(必要に応じて置換した)ヘテロアリール、(必要に応じて置換した)ヘテロシクリル、( $C_1 \sim C_6$ )ハロアルキルまたは( $C_2 \sim C_6$ )ハロアルケニルである)を調製するさらに好ましい方法は、図2Aのスキーム3で示すように、式8のアニリン誘導体からの開始を含む。

20

#### 【0202】

それゆえ、非限定的な例として、式8のアニリンは、(Sugawara, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. J. Am. Chem. Soc., 1978, 700, 4842-4852の方法を使用して)、化学量論量の $BCl_3$ および $AlCl_3$ の存在下にて、式9の $R_5$ -置換ニトリルでオルトアシル化できる。この方法により、式3の化合物が得られ、これは、次いで、図1Aのスキーム1で図示されたプロセスを使用して、2段階で、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体に変換される。

30

#### 【0203】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素または( $C_1 \sim C_6$ )ハロアルキルから選択され、 $R_5$ は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、そして $R_6$ は、上で示したものと同一である)を調製する方法は、図2Bのスキーム4で示すように、式10の塩化オルト-ニトロアリール誘導体を得られる。

#### 【0204】

それゆえ、非限定的な例として、(Reid, J. G.; Reny Runge, J. M. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 1093-1096による手順の改変を使用して)、式10の塩化オルト-ニトロアリールと、式11の適当な $R_5$ -置換ニトロアルカンとを反応させると、式12の-アリール $R_5$ -置換ニトロアルカン誘導体を得られる。式12の目的化合物を、(Kornblum, N.; Erickson, A. S.; Kelly, W. J.; Henggeler, B. J. Org. Chem., 1982, 47, 4534-4538の手順を使用して)、酸化的Nef反応にかけると、式2の化合物が得られ、これは、次いで、図1Aのスキーム1で図示された方法を使用して、3段階で、式(I)のトリフルオロメタンスルホンアニリドO-置換オキシムエーテル誘導体に変換される。

40

#### 【0205】

式(I)の化合物(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_6$ は、上で示したものと同一である)を合成する特に好ましい方法は、ワンポット手順によるものであり、

50

これは、図 2 C のスキーム 5 で示すように、式 5 a の  $R_6$  - 置換ヒドロキシルアミン誘導体と、式 4 のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物との反応を含む。

【 0 2 0 6 】

それゆえ、非限定的な例として、式 5 a の  $R_6$  - 置換ヒドロキシルアミン化合物は、式 1 3 の  $R_6$  - 置換 O - フタルイミド誘導体と塩基（例えば、N , N - ジメチルエチレンジアミン）との反応により、インサイチュで生成され、引き続いて、ワンポット手順で、式 4 の化合物に縮合されて、式 ( I ) のトリフルオロメタンスルホンアニリド O - 置換オキシムエーテル誘導体が得られる。

【 0 2 0 7 】

式 5 の O - 置換ヒドロキシルアミン塩酸塩（ここで、 $R_6$  は、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 \sim C_6$  ) アルキニル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルケニル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルケニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリール (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリール (  $C_1 \sim C_6$  ) アルケニル、( 必要に応じて置換した ) ヘテロシクリル、( 必要に応じて置換した ) ヘテロシクリル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) ヘテロアリール (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) ヘテロアリール (  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニル、シアノ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルコキシ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリールオキシ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルチオ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキルチオ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリールチオ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルスルフィニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキルスルフィニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリールスルフィニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルスルホニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキルスルホニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、( 必要に応じて置換した ) アリールスルホニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) ハロアルキルまたは (  $C_2 \sim C_6$  ) ハロアルケニルである ) は、一般に、図 3 A のスキーム 6 で示すように、式 1 4 の  $R_6$  - 置換ハライド誘導体から開始する。

【 0 2 0 8 】

それゆえ、非限定的な例として、1 4 の  $R_6$  - 置換ハライド誘導体は、溶媒（例えば、DMF）に溶解され、そして ( M c K a y , A . F . ; G a r m a i s e , D . L ; P a r i s , G . Y . ; G e l b l u m , S . C a n . J . C h e m . , 1 9 6 0 , 3 8 , 3 4 3 - 3 5 8 の一般方法を使用して )、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム）の存在下にて、N - ヒドロキシフタルイミドと反応されて、式 1 3 の  $R_6$  - 置換 O - フタルイミド誘導体を得られる。式 1 3 の化合物は、溶媒（例えば、EtOH）に溶解され、そして有機塩基（例えば、n - B u N H <sub>2</sub>）で処理されて、遊離アミンが遊離され、これは、HCl で処理されて、式 5 の  $R_6$  - 置換ヒドロキシルアミン塩酸塩誘導体を得られる。

【 0 2 0 9 】

式 1 3 の  $R_6$  - 置換 O - フタルイミド誘導体（ここで、 $R_6$  は、上で示したものと同じである）を調製する別の好ましい方法は、図 3 B のスキーム 7 で示されている。

【 0 2 1 0 】

それゆえ、非限定的な例として、式 1 3 の化合物は、( G r o c h o w s k i , E . ; J u r c z a k , J . S y n t h e s i s , 1 9 7 6 , 6 8 2 - 6 8 4 の方法を使用して )、DEAD と P P h <sub>3</sub> の間で形成されたベタインの存在下にて、N - ヒドロキシフタルイミドと式 1 5 の  $R_6$  - 置換アルコールとの反応から調製できる。次いで、式 1 3 の化合物は、図 3 A のスキーム 6 で図示されているように、式 5 の  $R_6$  - 置換ヒドロキシルアミン塩酸塩誘導体に変換できる。

【 0 2 1 1 】

式5のO-置換ヒドロキシルアミン塩酸塩誘導体(ここで、R<sub>6</sub>は、(必要に応じて置換した)アリールまたは(必要に応じて置換した)ヘテロアリールである)を調製する好ましい方法は、図3Cのスキーム8で示されている。

#### 【0212】

それゆえ、非限定的な例として、R<sub>6</sub>-置換ボロン酸16およびN-ヒドロキシフタルイミドは、(Petrassi, M. H.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. Org. Lett., 2001, 3, 139-142の方法を使用して)、溶媒(例えば、1,2-DCE)に溶解され、そして化学量論量の塩(例えば、CuCl)、塩基(例えば、ピリジン)、および乾燥剤(例えば、4モレキュラーシーブ)の存在下にて、共にカップリングされて、式13の化合物が得られる。式5の化合物は、R<sub>6</sub>-置換O-フタルイミド誘導体13を溶媒(例えば、エタノール)に溶解し、そしてヒドラジン-水和物で処理して遊離アミンを得、これを、HClで処理して、R<sub>6</sub>-置換ヒドロキシルアミン塩酸塩5を得ることにより、生成される。

10

#### 【0213】

(処置される動物)

本発明は、寄生虫または他の害虫によって引き起こされるか、またはそれらの結果生じる、侵襲、疾患および/または関連する障害の予防および/または処置における使用のための、化合物および/または組成物を提供する。その寄生虫および/または害虫は、そのような化合物および/または組成物によって殺傷または阻害(例えば、成長抑制)される。動物は、好ましくは脊椎動物であり、より好ましくは、哺乳動物(鳥または魚)である。化合物または組成物は、動物被験体に直接的に投与され得、かつ/またはその動物が住む環境(例えば、寝床、包囲物など)に間接的に投与され得る。適切な動物被験体としては、野生動物、家畜(例えば、肉、牛乳、バター、卵、毛皮、革、羽毛および/またはウールのために育てられる)、役畜、研究動物、コンパニオンアニマル、ならびに動物園、野生生息地および/またはサーカスのために育てられた動物が挙げられる。

20

#### 【0214】

特定の実施形態では、動物被験体は、哺乳動物(ヒトのような大型類人猿を含む)である。他の哺乳動物被験体としては、霊長類(例えばサル)、ウシ(例えば、牛または乳牛)、ブタ(例えば、雄ブタまたは豚)、ヒツジ(例えば、ヤギまたはヒツジ)、ウマ(例えば、馬)、イヌ(例えば、犬)、ネコ(例えば、飼い猫)、ラクダ、シカ、カモシカ、ウサギおよび齧歯動物(例えばモルモット、リス、ネズミ、マウス、スナネズミおよびハムスター)が挙げられる。トリとしては、ガンカモ科(白鳥、カモおよびガチョウ)、ハト科(例えば、鳩(dove)およびハト(pigeon))、キジ科(例えばヤマウズラ、ライチョウおよびシチメンチョウ)、Thesienidae(例えば、家庭用の鶏)、Psittacines(例えば、インコ、マコウおよびオウム)、狩猟鳥および走禽類(例えばダチョウ)が挙げられる。

30

#### 【0215】

本発明の化合物によって処置または保護される鳥は、商業的な鳥類飼養または非商業的な鳥類飼養のいずれかと関係し得る。これらとしては、例えば、ガンカモ科(例えば、白鳥、ガチョウ)、ハト(例えば、鳩(dove)およびハト(pigeon))、例えば家庭用のハト、キジ科、ヤマウズラ、ライチョウおよびシチメンチョウ、Thesienidae(例えば、家庭用の鶏)、Psittacines(例えば、インコ、マコウおよびオウム)(とりわけ、ペットまたはコレクター市場のために育てられたもの)が挙げられる。

40

#### 【0216】

本発明の目的のために、用語「魚」は、限定されることなく、魚のTeleostii群(すなわち、硬骨魚)を含むことが理解されるべきである。サケ目(サケ科を含む)、およびスズキ目(クロマス科を含む)はいずれも、Teleostii群の範囲内に含まれる。潜在的な魚のレシピエントの例としては、とりわけ、サケ科、Serranidae科、タイ科、カワスズメ科、クロマス科、three-Line Grunt(Parap

50



*ristipoma trilineatum*) および *Blue-Eyed Plecostomus* (*Plecostomus* 種) が挙げられる。

【0217】

他の動物もまた、本発明の化合物によって利益を得ることが企図される。その動物としては、本発明の化合物が寄生虫の感染または侵襲を処置または予防するのに安全かつ有効である有袋類（例えばカンガルー）、爬虫類（例えば、飼育されたカメ）および他の経済的に重要な家畜が挙げられる。

【0218】

（処理される作物）

本発明の化合物はまた、植物を攻撃する農業害虫に対して活性であることが企図される。特に、植物は、経済的であるかまたは他の重要（すなわち、農業および関連した努力（*endeavor*）において）な作物を含む。本発明の化合物によって制御されることが企図される農業害虫は、例えば、昆虫の害虫を含む。昆虫の害虫は、保管された穀物を攻撃し得る害虫（例えば、*Tribolium* 種、*Tenebrio* 種）。他の農業害虫としては、クモダニ（*Tetranychus* 種）、アブラムシ（*Acyrtosiphon* 種）、イナゴのような遊走性の直翅目、および植物組織上に生育する昆虫（例えば、南部地方の軍虫およびメキシコのマメ甲虫幼虫）の発達期が挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

農業的に重要なさらなる害虫としては、例えば、*Acrobasis vaccini*、*Agrotis* 種、*Alsophila pometaria*、*Archips* 種、*Argyrotaenia citrana*、*Avellutinana*、*Autographa californica*、*Bacillus thuringiensis*、*Callopietria floridensis*、*Choristoneura fumiferana*、*Coccidentalis*、*Cpinus*、*Crosaceana*、*Cryptophlebia ombrodelta*、*Cydia* (*Laspeyresia*) *pomonella*、*Ccaryana*、*Dasychira pinicola*、*Datana ministra*、*Desmia funeralis*、*Diatrea saccharalis*、*Dichocrocis punctiferalis*、*Dioryctria zimmerman*、*Ectropis excusaria*、*Ematurga amitaria*、*Ennomos subsignaria*、*Eoreuma loftini*、*Epiphyas postvittana*、*Euproctis chrysorrhoea*、*Grapholita packardii*、*Heliothis rogatalis*、*Homoeosoma vagella*、*Hyphantria cunea*、*Lambdina fiscellaria*、*Liphophane antennata*、*Lobesia botrana*、*Lophocampa maculata*、*Lymantria dispar*、*Malacosoma* 種、*Manduca* 種、*Megalopyge opercularis*、*Mnesampela privata*、*Orgyia pseudotsugata*、*Ovetusta*、*Ostrinia nubilalis*、*Platynota flavedana*、*Pstultana*、*Pseudaletia unipuncta*、*Rhopobota naevana*、*Rhyacionia* 種、*Spodoptera eridania*、*Sexigua*、*Sfrugiperda*、*Sornithogalli*、*Thaumtopoea pityocampa*、*Thridopteryx ephemeraeformis*、*Thyrinzeina arnobia* および言及するにはあまりに多数の他の種が挙げられる。

【0220】

作物関連害虫による侵襲を殺傷、除去または防止するために処理され得る作物としては、例えば、アルファルファ、リンゴ、アボカド、ブルーベリー、アブラナ類、パンノキの実、ブロッコリー、ブッシュベリー、キャベツ、ケインベリー、チェリー、シトラス、シ

10

20

30

40

50

トラスオイル、クローバ、葉作物、綿、キュウリ、クランベリー、干しブドウ、リンゴ、ユーカリノキ、森林、ビートの根および頂部、ブドウ、グレープフルーツ、グーズベリー、干し草、ハックルベリー、キウイ、葉菜および結実野菜、マメ科植物、レモン、ライム、マカデミアナッツ、ミント、オレンジ、観賞植物、桃、西洋ナシ、ペカン、トウガラシ、プラム、ナシ状果実、ジャガイモ、キイチゴ、灌木、大豆、オモダカ、砂糖きび、ヒマワリ、スカッシュ、テーブル・ビート、ミカン色、ツリーナッツ、木、カブ、クルミ、モロコシまたはトウモロコシを含む穀物草、小麦、ライ麦、米、オート麦、オオムギなどが挙げられる。

#### 【0221】

(感受性の寄生虫)

本発明の化合物は、農作物および保管された穀類を捕食する害虫(クモダニ、アブラムシ、イモムシ、遊走性の直翅目(例えばイナゴ))を含む、外部寄生虫(節足動物、ダニ、その他)および内部寄生虫(蠕虫(例えば、ネマトーダ、吸虫、条虫綱、*canthocephalans*など))に対して活性であるものを含むという点で、内外部殺寄生虫剤(*endectoparasiticide*)と広範に記載される。プロトゾア寄生虫(鞭毛虫類、肉質虫上綱有毛亜門および孢子虫亜門など)もまた、本発明の化合物によって処理されることが企図される。本発明の化合物はまた、家庭の害虫に対して、そして、特に節足動物害虫(例えば、クモ、ダニおよび昆虫(ハエ、蚊、アリ、シロアリ、シミ、ゴキブリ、イガおよび家庭に衝撃を与える無数の甲虫および甲虫の幼虫を含む))に対して活性である。

#### 【0222】

(1. 蠕虫)

一般に蠕虫病と記載される疾患または疾患群は、蠕虫として公知の寄生虫による動物宿主の感染に起因する。蠕虫病は、家畜動物(例えば、ブタ、ヒツジ、ウマ、牛、ヤギ、イヌ、ネコおよび鳥肉)に関する、一般的かつ深刻な経済問題である。蠕虫の中で、ネマトーダと記載される虫の群は、種々の種の動物の広範囲にわたる、かつ時々重篤な感染症を引き起こす。本発明の化合物による処置が企図されるネマトーダとしては、以下の属が挙げられるが、これらに限定されない:

アカントケイロネマ属、ネコ円虫、鉤虫属、住血線虫属、*Ascaridia*、カイチュウ属、*Brugia*属、ブノストムム属、毛細線虫属、*Chabertia*、クーペリア属、*Crenosoma*、ディクチオカウルス属、ジンチュウ、ジベタロネーマ属、裂頭条虫、*Diplydium*、イヌ糸状虫属、ドラクンクルス、ギョウチュウ、*Filaroides*、*Haemonchus*、ヘテラキス属、*Lagochilascaris*、*Loa*、マンソネラ属、*Muellerius*、*Nanophyetus*、アメリカ鉤虫属、*Nematodirus*、腸結筋虫属、*Opisthorchis*、オステルタジア属、蟯虫、*Parafilaria*、灰吸虫、*Parascaris*、フィサロプテラ属、*Protostromylus*、エノコログサ属、*Spirocerca*、スピロメトラ属、*Stephanofilaria*、ストロンギロイデス、ストロンギルス属、テラジア属、*Toxascaris*、トキソカラ、旋毛虫属、*Trichonema*、毛様線虫、ベンチュウ、ウンシナリアおよび糸状虫。

#### 【0223】

上述のものの中で、上で言及された動物に感染するネマトーダの最も一般的な属は、捻転胃虫属、毛様線虫、オステルタジア属、*Nematodirus*、クーペリア属、カイチュウ属、ブノストムム属、腸結筋虫属、*Chabertia*、ベンチュウ、*Strongylus*、*Trichonema*、ディクチオカウルス属、毛細線虫属、ヘテラキス属、トキソカラ、*Ascaridia*、蟯虫、鉤虫属、*Uncinaria*、*Toxascaris*および*Parascaris*である。これらのうちの特定のもの(例えば、*Nematodirus*、*Cooperia*および*Oesophagostomum*)は、主に腸管を攻撃し、他のもの(例えば、*Haemonchus*および*Ostertagia*)は胃において蔓延し、他のもの(例えば、*Dictyocaulus*)は肺において見

10

20

30

40

50

出される。なお他の寄生虫が、他の組織（例えば、心臓および血管、皮下およびリンパ組織など）に局在し得る。以下の表 A は、経済的（医学的および獣医学的）に重要な多数のこれらを、科および属によって列挙する。

【 0 2 2 4 】

【 化 2 3 】

綱	科	属 (例)
吸虫	肝蛭科 <i>Fasciolidae</i>	カンテツ
条虫	線虫科 <i>Anoplocephalidae</i>	条虫 <i>Moniezia</i>
"	<i>Dilepididae</i>	瓜実条虫
"	タニニ科	タエニア <i>Taenia</i> , エキノコックス
線虫	フンセンチュウ科 <i>Strongyloididae</i>	フンセンチュウ
"	円虫科	円虫, 腸結節虫
"	<i>Syngamidae</i>	開嘴虫
"	毛様線虫科	東洋毛様線虫, クーベリア オステルタジア, 捻転胃虫
"	<i>Heligmonellidae</i>	ニッポストロンギルス
"	<i>Dictyocaulidae</i>	肺虫
"	回虫科	回虫
"	トキンカリア科 <i>Toxocaridae</i>	猫回虫
"	ギョウチュウ科	ミドリムシ
"	フィラリア科	パラフィラリア
"	オンコセルカ科	オンコセルカ
"	トリキネラ科 <i>Trichinellidae</i>	旋毛虫
"	鞭虫科	鞭虫
"	毛細線虫科	毛細線虫

人の胃腸管の寄生虫で最も一般的な属は、鉤虫属、アメリカ鉤虫属、カイチュウ属、ストロンギロイデス、旋毛虫属、毛細線虫属、ベンチュウおよびギョウチュウである。胃腸管の外側の血液または他の組織および器官で見出される寄生虫の他の医学的に重要な属は、糸状虫、*Brugia* 属、オンコセルカおよび *Loa*、ドラクンクルスおよびカイチュウ属のストロンギロイデスおよび旋毛虫属のさらなる (extra) 腸段階) のようなフィラリア虫である。

【 0 2 2 5 】

多数の他の蠕虫属および種が当該分野で公知であり、本発明の化合物によって処置されることが企図される。これらは、E. J. L. Soulsby, Publ. F. A. Davis Co., Philadelphia, Pennsylvania による、TEXTBOOK OF VETERINARY CLINICAL PARASITOLOGY、VOLUME 1、HELMINTHS; E. J. L. Soulsby, Publ. The William and Wilkins Co., Baltimore, Maryland による ARTHROPODS AND PROTOZOA (MONNIG の VETERINARY HELMINTHOLOGY AND ENTOMOLOGY の第 6 版) に、非常に詳細に記載されている。これら両方の内容は、本明細書中にその全体が参考として援用される。

【 0 2 2 6 】

蠕虫病として公知の寄生虫感染症は、貧血症、栄養失調、虚弱、体重損失、腸管および他の組織の壁への重度の損傷および器官を引き起こし、無処置のまま放置されると、感染した宿主の死亡をもたらす。本明細書に記載される化合物は、これらの寄生虫に対して予想外に高い活性を有し、加えてイヌの *Dirofilaria*、齧歯類の *Nematospiroides*、*Symphysa*、*Aspiculuris* に対してもまた活性

である。本発明の化合物はまた、土壌ネマトーダおよび寄生植物（例えば、Meloidogyne種）の制御のための殺線虫剤としても有効である。

【0227】

（2．節足動物）

本発明の化合物はまた、動物の多数の外部寄生虫（例えば、哺乳動物および鳥の節足動物外部寄生虫）に対して活性であることが企図される。節足動物としては、以下の表1Bにまとめられるものが挙げられる。

【0228】

【化24】

10

#### 重要な節足動物害虫についての分類学の要旨

亜門	綱	目	例
三葉虫類			
鋏角類			
helicera および			
触脚	節足綱		
	クモ綱	クモ目	クモ
		サソリ目	サソリ
		ダニ目	ダニおよびマダニ
単枝動物類			
	ムカデ綱		ムカデ
	ヤスデ綱		ヤスデ
	エダヒゲムシ綱		軟体の多足類
	昆虫綱	ハチ目	ミツバチ、スズメバチ
		チョウ目	ガ、
			チョウ
		Hoptera	バッタ
		ハエ目	ハエ
		カメムシ目	ナンキンムシ
		コウチュウ目	カブトムシ

20

30

従って、昆虫の害虫としては、例えば、刺咬性昆虫（例えば、ハエおよび蚊、ダニ、マダニ、シラミ、ノミ、ナンキンムシ、寄生ウジなど）が挙げられる。

40

【0229】

刺咬性昆虫としては、例えば、牛のHypoderma種、ウマのGastrophilus および齧歯類のCuterbra種のような移動性dipерous幼虫、ならびに全てのタイプの刺咬性ハエおよび蚊が挙げられる。例えば、吸血性の生体のハエとしては、例えば、ツノサシバエ（すなわち、Haematobia irritans）、アブ（すなわち、Tabanus種）、サシバエ（すなわち、Stomoxys calcitrans）、黒バエ（すなわち、Simulium種）、アブ（すなわち、Chrysops種）、シラミバエ（すなわち、Melophagus ovinus）、ツェツェバエ（すなわち、lossina種）が挙げられる。寄生性のハエのウジとしては、例

50

えば、ウシバエ (*Oestrus ovis* および *Cuterebra* 種)、黒ハエ (すなわち、*Phaenicia* 種)、ラセンウジバエ (すなわち、*Cochliomya hominivorax*)、ウシバエ (すなわち、*Hypoderma* 種)、およびフリースワーム (*fleece worm*) が挙げられる。蚊としては、例えば、*Culex* 種、*Anopheles* 種、および *Aedes* 種が挙げられる。

#### 【0230】

ダニとしては、*Mesostigmata* 種 (例えば、ニワトリダニ、*Dermanyssus gallinae* のような中気門類) ; *Sarcoptidae* 種 (例えば、*Sarcoptes scabiei*) のようなかゆみまたは赤カビ病ダニ ; *Psoroptidae* 種のようなキュウセンヒゼンダニ (*Chorioptes bovis* および *Psoroptes ovis* を含む) ; ツツガ虫 (例えば、北アメリカツツガ虫、*Trombicula alfreddugesi* のような *Trombiculidae* 種) が挙げられる。

10

#### 【0231】

マダニとしては、例えば、柔らかい体のマダニ (*soft-bodied tick*) (例えば、*Argas* 種および *Ornithodoros* 種) ; *Ixodidae* 種を含む硬い体のマダニ (*hard-bodied tick*) (例えば、*Rhipicephalus sanguineus* および *Boophilus* 種) が挙げられる。

#### 【0232】

シラミとしては、例えば、吸血シラミ (例えば、*Menopon* 種および *Bovicola* 種) ; 刺咬性シラミ (例えば、*Haematopinus* 種、*Linognathus* 種および *Solenopotes* 種) が挙げられる。

20

#### 【0233】

ノミとしては、例えば、イヌノミ (*Ctenocephalides canis*) およびネコノミ (*Ctenocephalides felis*) のような *Ctenocephalides* 種 ; ケオプスネズミノミ (*Xenopsylla cheopis*) のような *Xenopsylla* ; およびヒトノミ (*Pulex irritans*) のような *Pulex* 種が挙げられる。

#### 【0234】

ナンキンムシとしては、例えば、*Cimicidae*、または例えば一般的なナンキンムシ (*Cimex lectularius*) ; *Triatomid* 虫 (サシガメとしても公知) を含む *Triatominae* 種 ; 例えば *Rhodnius prolixus* および *Triatoma* 種が挙げられる。

30

#### 【0235】

一般的に、ハエ、ノミ、シラミ、蚊、ブヨ、ダニ、マダニおよび蠕虫は、家畜およびコンパニオンアニマル業界に、かなりの損失を生じさせる。節足動物寄生虫もまた、人間に対する害虫であって、人間および動物における病原性有機体を媒介し得る。

#### 【0236】

多数の他の節足動物害虫および外部寄生虫が当該分野で公知であり、本発明の化合物によって処置されることが企図される。これらは、D. S. Kettle, Publ. John Wiley & Sons, New York および Toronto による MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY ; R. O. Drummond, J. E. George, および S. E. Kunz, Publ. CRC Press, Boca Raton, Florida による CONTROL OF ARTHROPOD PESTS OF LIVESTOCK: A REVIEW OF TECHNOLOGY に非常に詳細に列挙されている。これらの両方が、その全体が本明細書中に参考として援用される。

40

#### 【0237】

(3. 原生動物)

本発明の化合物は、以下の表 1 C にまとめられる、動物の多数の原生動物内部寄生虫に

50

対して効果的であることが企図される。

【 0 2 3 8 】

【 化 2 5 】

例示的な寄生原虫および関連したヒト疾患

門	亜門	代表的な属	ヒト疾患またはヒト障害	
肉質鞭毛虫門 (鞭毛、仮足またはその両方を有する)	鞭毛虫類 (鞭毛)	レーシュマニア	内臓、皮膚および粘膜皮膚の感染	10
		トリパノソーマ	眠り病 シャーガス病	
		ジアルジア トリコモナス	下痢 膣炎	
		エントアメーバ	赤痢、肝臓瘍	
肉質虫類 (仮足)		二核アメーバ	大腸炎	20
		ネグレリアおよび アカントアメーバ	中枢神経の潰瘍および 角膜潰瘍	
		バベシア	バベシア症	
		アピコンプレックス門 (頂端複合構造)	マラリア	
微孢子虫門 繊毛虫門 (繊毛を有する)		プラスモディウム	下痢	30
		イソスポラ	下痢	
		サルコシステイス	下痢	
		クリプトスポリジウム	下痢	
トキソプラズマ		トキソプラズマ	トキソプラズマ症	
		エンテロシトゾーン	下痢	
		バランチジウム	赤痢	
		ニューモシステイス	肺炎	

( 4 . 動物の害虫、概要 )

家畜の害虫としては、蠕虫、節足動物および原生動物として上で同定された寄生虫が挙げられる。さらに、単に例示として、例示的な家畜（この家畜に対して、これらの害虫が経済的に重要である）と一緒に、多数の農業的節足動物害虫が以下の表 1 D にまとめられている。

【 0 2 3 9 】

40

## 【化 2 6】

コンパニオンアニマル (例えば、イヌ科およびネコ科)	ハエ、ノミ、マダニ、ダニ
ウマ	ウシバエの幼虫 ウシバエおよびメクラアブ
ウシ	サシバエ、イエバエ科のハエ、ピンクアイ(Pinkeye)およびシラミ
ヒツジ	ヒツジシラミバエ(サシバエ)
家禽	ガイマイゴミムシダマシ(Lesser Mealworm)またはガイマイゴミムシダマシ(Litter beetle)
一般的な害虫	オナガウジ オオチョウバエ アレゲーニマウントアリ(Allegheny mound ant)を含むアリ

10

## ( 5 . 作物害虫 )

単に例示として、例示的な作物(この作物に対して、これらの害虫が経済的に重要である)と一緒に、多数の農業的作物害虫が以下の表 1 E にまとめられている。

## 【 0 2 4 0 】

【化 2 7】

表 1 E

穀物	寄生虫または害虫	穀物	寄生虫または害虫
アルファルファ			コナジラミ
	一般的な 水疱甲虫		
	クローバーに根付く シギゾウムシ	ジャガイモ	
	ジャガイモヨコバイ		コロラドハムシ
トウモロコシ		コショウ	
	アワヨトウの幼虫		シロイチモジヨトウ
	アワノメイガ 例えば、一般的な茎のカ ミキリおよびヨーロッパア ワノメイガ		ヨーロッパアワノメイガ
	トウモロコシアブラムシ		コショウの蛆
	ヨトウムシ	他の野菜	
	モロコシマダラメイガ		キャベツのウェブワーム
	タネバエ		一般的なキャベツの昆虫
	南西アワノメイガ		Squash Vine Borer および Squash Bug
	悪臭を発する虫	温室	
	コメツキムシの幼虫		一般的な浮遊植物の害虫
ダイズ			シクラメンホコリダニ (例えば、温室における )
	マメコガネおよびヒメキバ ネサルハムシのような甲 虫	果樹	
	ヨトウムシ		オウトウショウジョウオバエ
	緑色のクローバーアオムシ		コドリリング
	タネバエ		ヨーロッパアカダニ
	マメヒメサヤムシガ		Green fruitworm
			ヨコバイ (例えば、リンゴに対する)
小穀物			ハマキムシ
	アブラムシおよびオオムギ 黄萎		ナシヒメシンクイ
	一般的なアワヨトウの幼虫 (例えば、小穀物における)		桃の木のカミキリ
	Cereal Leaf beetle		Rosy Appleのアブラムシ
	ヘシアンバエ		ナシマルカイガラムシ

10

20

30

40

【 0 2 4 1】



## 【化 28】

穀物	寄生虫または害虫	穀物	寄生虫または害虫
	スイカ灰白色斑紋ウイルス およびサビダニ (Wheat Curl mite)		リンゴワタムシ
貯蔵した子実			Lesser Peachtree borer
	甲虫 (例えば、コクヌストモ ドキ (Cadelle beetle) および コクヌストモドキ (Flour beetle)		Plum vorculio
	コナナガシンクイムシ	ナッツ	ナッツのゾウムシ Nut weevil
温室植物			ペカンの昆虫
	シクラメンホコリダニ	ブドウ	Grape Berry moth
	一般的な浮遊植物の害 虫		Grape Cane Gallmaker
	トビムシ		Grape Cane Girdler
一般的な穀物害 虫			ブドウのノミハムシ
	アブラムシ		一般的な、ブドウの昆 虫
	シロイチモジヨトウ		例えば、ブドウに対するフ イロキセラ
	庭のノミハムシ Garden fleahopper		ブドウトラカミキリ Grape Root borer
	バッタ (例えば、 赤い肢のバッタ、2つの 縦縞のバッタ、および異 なるバッタ)	ベリー	赤い首でラズベリーの 木のカミキリ Rednecked and Raspberry Cane borer
	マメコガネ		根のゾウムシ Root weevil
	種のウジ Seed maggots		
	ナミハダニ		

## (6. 家庭の害虫)

本発明の化合物はまた、ゴキブリ、Blatella種、イガ (cloth moth)、Tineola種、カツオブシムシ、Attagenus種、およびイエバエ (Musca domestica) のような家庭の害虫に対して活性であることが企図される。特に、感受性の家庭の害虫としては、以下のような、住宅およびオフィスの空間および材料に関して衛生上の問題または経済的な問題を引き起こすものが挙げられる。

オオアリ (Camponotus種)、Pavementアリ (Tetramorium caespitum)、ファラオアリ (Monomorium pharaonis)、盗賊アリ (Solenopsis molesta)、黄色アリ (Acanthomyops種)、赤アリを含む、アリ；

ナンキンムシ (Cimex種)；

甲虫 (例えば、Carpet (Attagenus種)、Longhorned、Flour (Tribolium種)、Drugstore (Stegobium panicum)、Elm Leaf、Ladybird (Harmonia axyridis))；

10

20

30

40

50

わずかであるが、名前を挙げると、Old House BorerおよびFlatheaded Wood Borer (Buprestidae科) ;

Boxelder Bug (Boisea trivittata) ;

クマバチ ;

ムカデ (スクティゲラ属コレオプタ) ;

わずかであるが、名前を挙げると、例えばアメリカゴキブリ (Periplaneta americana)、ドイツゴキブリ (Blattella germanica)、チャバネゴキブリ (Supella longipalpa)、東洋ゴキブリ (Blattella orientalis) を含む、ゴキブリ

ハサミムシ (Forficula種) ;

コオロギ ;

Clusterハエ (Pollenia rudis) ; ミバエ、モスハエ、Psychoda種ブヨ (例えば、Fungusブヨ、Sciara種、Phorids、Phoridae科) を含む、ハエ ;

ヤスデ (Loocelles reclusa) ;

ダニ (例えばクロバダニ) ;

蚊 (例えばCulex種、Anopheles種、Aedes種) ;

Clothes (Tineola種、Tinea種) およびIndian Meal (Plodia interpunctella) を含む、ガ ;

チャタテムシ類 (Liposcellis種) ;

セイヨウシミ (Lepisma saccharina) ;

ミズムシ (Sowbugs) ;

例えばBlack Widow (Lactrodectus種) およびOrb Weaverを含む、クモ ;

トビムシ (Collembola目) ;

例えば、American Dogダニ、Loan Starダニ (Amblyomma americanum) のようなダニ ; ならびに

スズメバチ (例えばYellowjacket (Dolichovespula種およびVespula種)) 。

#### 【0242】

(動物の寄生虫侵襲の処置および阻害)

本発明の方法および化合物が動物の組織または体液中に存在する蠕虫および原生生物に関連することが公知の疾患および障害を処置するのに有用であることが、当業者によって理解される。

#### 【0243】

そのような感染または侵襲のために、全身投与が好まれる。この全身投与は、例えば、本発明の化合物の、経口経路または直腸経路、非経口経路 (例えば、腔内、筋肉内、静脈内、気管内、皮下注射または他の型の注射または注入による) から選択される経路による投与である。投与される本発明の化合物は、必要に応じて、薬学的に受容可能な経口組成物または非経口組成物の形態で、または以下により詳細に考察されるように食餌または水もしくは他の液体組成物の形態で、提供される。

#### 【0244】

一般的に、本発明の化合物の、動物の体重1kg当たり約0.001mg~100mgの全身投与によって、より具体的には、動物の体重1kg当たり約0.01mg~10mgの全身投与によって、良好な結果が得られる。そのような総用量は、1回で与えられるか、または1~5日間のような相対的に短い期間にわたって分割した投薬において与えられる。開示された発明の化合物については、例えば単回用量において体重1kg当たり約0.025mg~約50mg、より具体的には単回用量において体重1kg当たり約0.025mg~約5gの投与によって、そのような寄生虫の優れた制御が動物において得られる。再感染に対抗するのに必要とされるのに応じて繰り返しの処置が与えられ、そして

10

20

30

40

50

この繰り返しの処置は、寄生虫の種および使用される畜産技術に依存する。これらの物質を動物に投与するための技術は、当業者に公知である。与えられる発明の化合物の正確な量は、当然、選択される具体的な化合物、処置される動物、動物に感染している寄生虫、感染の重篤度などを含むいくつかの要因に依存する。そして、これらの要因の全ては、過度の実験を伴わずに、必要とされる有効用量を算出するときに当業者によって考慮される。

#### 【0245】

好ましい一実施形態では、哺乳動物の駆虫剤として使用される場合、発明の化合物は、経口単位投薬形態（例えば、カプセル、ボラスまたは錠剤）または液体水薬の形態で、動物に投与される。通常この水薬は、懸濁剤（例えば、ベントナイトおよび湿潤剤または類似の賦形剤）と一緒に、通常は水中の、活性成分の溶液、懸濁液または分散液である。一般的に、水薬は、消泡剤もまた含む。例えば、水薬処方物は一般的に、本発明の化合物の0.0001重量%～50重量%である。好ましい水薬処方物は、本発明の化合物の約0.001重量%～10重量%を含む。より好ましい水薬処方物は、本発明の化合物の約0.1重量%～約5重量%を含む。水薬カプセルおよびボラスは、キャリアビヒクル（例えば澱粉、タルク、ステアリン酸マグネシウムまたはリン酸二カルシウム）と混合された活性成分を含む。特定の任意の実施形態において、例えば、大きな動物のために、そのような水薬製剤は、局所的に塗布され、例えば、約0.001  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  から約1000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  の範囲の、または好ましくは、約0.01  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  から約100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  の範囲の本発明の化合物の濃度を提供することによって寄生虫を殺傷するかまたは抑制するのに効果的である動物における表面濃度を提供する。

#### 【0246】

特定の他の任意の実施形態において、本発明の化合物は、徐放形態（例えば、皮下の持続放出处方物において）において、または動物に固定された徐放デバイス（例えば、いわゆるノミカラー（flea collar））の形態において、投与され得る。コンパニオンアニマルのノミ侵襲からの長期間保護のための殺虫剤の徐放のためのカラーは当該分野で公知であり、例えば、米国特許第3,852,416号、同第4,224,901号、同第5,555,848号および同第5,184,573号に記載されている（これらは本明細書中に参考として援用される）。

#### 【0247】

乾燥した、個体の単位投薬形態において本発明の化合物を投与することが望ましい場合、通常、活性化合物の所望の量を含むカプセル、ボラスまたは錠剤が使用される。これらの投薬形態は、密に、かつ一様に活性成分と適切な微細に分割した希釈剤、充填剤、崩壊剤および/または結合剤（例えば、澱粉、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、植物ゴム質など）を混合することによって、調製される。そのような単位投薬処方物は、その総重量および抗寄生虫剤の含量に関して、処置される動物の型、侵襲の重篤度および型ならびに宿主の重量のような要因に依存して変動し得る。

#### 【0248】

本発明の化合物が動物の飼料原料を介して投与される場合、それは、食餌内に密に分散しているか、または頂部のドレッシングとして、もしくはペレット（これは次いで、最終的な食餌に加えられても良いし、必要に応じて別個に供給されてもよい）の形態で使用される。

#### 【0249】

あるいは、本発明の化合物は、非経口的（例えば、腔内、筋肉内、気管内または皮下注射）に動物に投与され得、この事象において活性成分は、液体キャリアビヒクルに溶解または分散している。非経口投与のためには、活性物質は、受容可能なビヒクル（好ましくは、落花生油、綿実油などのような多様な植物油）と適切に混合される。他の非経口ビヒクル（ソルケタル（solketal）、グリセロールホルマルを使用した有機調製物および水性非経口処方物）もまた、使用される。選択された本発明の化合物は、投与のために非経口的製剤において溶解または懸濁される；そのような処方物は、0.005重量

% ~ 5 重量%の活性化合物を一般に含有する。

【0250】

本発明の化合物はまた、他の寄生虫（例えば、家禽を含む家畜動物の節足動物寄生虫（例えば、マダニ、シラミ、ノミ、ダニおよび他の刺咬性昆虫））によって生じる疾患を予防および処置するために使用され得る。それは、ヒトを含む他の動物において生じる寄生虫疾患の処置にも効果的である。最良の結果を得るために使用される最適量は、当然、使用される具体的な化合物、処置される動物の種、ならびに寄生虫感染または侵襲の型および重篤度に依存する。

【0251】

本明細書において記載されている化合物が動物の食餌の構成要素として投与されるか、または飲料水に溶解または懸濁される場合、組成物は、活性化合物が不活性キャリアまたは希釈液において密に分散するように、提供される。不活性キャリアは、駆虫剤とは反応せず、かつ安全に動物に投与され得るものである。好ましくは、供給投与のためのキャリアは、動物の食料の成分であるか、または動物の食料の成分であり得る。

【0252】

適切な組成物は、活性成分が相対的に大量に存在し、かつ動物への直接的な給餌に適しているか、あるいは直接的にかまたは中間の希釈もしくはブレンド工程後のいずれかで給餌に加えるのに適している、食餌プレミックスまたはサプリメントを含む。そのような組成物に適している代表的なキャリアまたは希釈剤は、例えば、蒸留の乾燥穀物、コーンミール、柑橘穀粉、醗酵残渣、地上ぼれい（ground oyster shell）、小麦ショーツ、糖蜜可溶分、穀物トウモロコシ粉、食用の豆工場飼料、大豆荒挽きの小麦、破壊された石灰石などを含む。活性の本発明の化合物は、挽くか、攪拌するか、製粉するか、または落とすような方法によって、キャリアの全体にわたって密に分散する。約0.05重量% ~ 約5.0重量%、または約0.005重量% ~ 約2.0重量%の活性化合物を含む組成物が、特に食餌プレミックスとして適切である。動物に直接給餌される食餌サプリメントは、約0.0002重量% ~ 0.3重量%の活性化合物を含有する。

【0253】

そのようなサプリメントは、最終的な食餌に、寄生虫疾患の処置のために所望される活性化合物の濃度を提供するような量で、動物の食餌に加えられる。活性化合物の所望される濃度は上述の要因および使用される具体的な本発明の誘導体依存して変動するが、本発明において記載される化合物は、通常、所望の抗寄生虫活性を達成するために、約0.0001% ~ 約0.02%、または約0.00001% ~ 約0.002%の濃度で供給される。本発明の化合物はまた、穀物が成長する間または保管の間に、穀物に損傷を与える農業害虫に対抗するのに有用である。この化合物は、スプレー、塵、エマルジョンなどとして周知の技術を使用して、成長中の穀物または保管された穀物に適用され、そのような農業害虫からの保護を達成する。

【0254】

（動物のための投与経路）

本明細書中で使用される場合、用語「投与」または「投与する」とは、本発明の化合物、塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの送達、または動物における寄生虫侵襲を処置または予防する目的のための、本発明の化合物、塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物をいう。

【0255】

適切な投与経路としては、経口、直腸、局所、経粘膜、筋肉内、皮下、骨髄内、クモ膜下、直接的に心室内、静脈、硝子体内、腹腔内、鼻腔内、耳または眼内が挙げられるが、これらに限定されない。好適な投与経路は、経口および非経口である。

【0256】

あるいは、全身様式よりもむしろ局所的に、例えば感染領域に直接的に適用される軟膏または局所適用処方物として調製することによって、あるいは上記化合物を感染した領域に直接注射することによって、その化合物を投与し得る。いずれの場合においても、持効

10

20

30

40

50

放出処方物が、使用され得る。

【 0 2 5 7 】

従って、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、純粋形態または適切な薬学的組成物形態での投与は、類似の有用性の役に立つ任意の受容された投与様式または因子を介して実施され得る。投与経路は、当業者に知られているいずれでもあり得る。本発明の化合物は、任意の当該分野で認識された形態（すなわち、固体、半固体または凍結乾燥粉末）において、または液体投薬形態（例えば、錠剤、座剤、ピル、軟質弾性材料および硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液またはエアロゾルなど）において、正確な投薬量の単純な投与のために適した単位投薬形態または多回投薬形態で、それを必要とするものに与えられる。その組成物は、従来の薬学的キャリアまたは賦形剤、および活性因子として本発明の化合物を含み、加えて他の医学的因子、薬学的因子、キャリアなどを含む。

10

【 0 2 5 8 】

水生の動物種（例えば脊椎動物の魚種）のためには、本発明の化合物を投与する方法は、前述のもの（例えば、養殖の魚の食餌において有効な化合物の注射または混合によって、など）を含む。水生の動物種に投与する方法としてはまた、魚を本発明の化合物の有効濃度を含む水に浸漬すること、魚が水から少しの間分けられている間に魚に本発明の化合物の有効濃度を噴霧すること、などが挙げられる。

【 0 2 5 9 】

（動物のための組成物 / 処方物）

20

本発明の薬学的組成物は公知技術のプロセス（例えば、種々の周知の混合、溶解、顆粒化、ゲル化、エマルジョン化、カプセル化、被封化、または凍結乾燥プロセス）によって製造され得る。この組成物は、薬学的に使用される調製物内への活性化合物の処理を容易にする賦形剤および補助剤を含む、1種以上の生理学的に受容可能なキャリアと組み合わせて処方され得る。適切な処方物は、選択される投与経路に依存する。

【 0 2 6 0 】

注射（静脈注射、筋肉注射および皮下注射が挙げられるが、これらに限定されない）のために、本発明の化合物は、水溶液中に（好ましくは、当業者に公知の生理学的に適合性の緩衝液）、ならびに当業者に公知の他の賦形剤または他の物質において処方され得る。経粘膜投与のためには、透過すべき障壁に適する浸透剤が処方物中で使用される。そのような浸透剤は、当該分野において一般に公知である。

30

【 0 2 6 1 】

経口投与のために、上記化合物は、活性化合物と、当該分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアとを合わせることによって処方され得る。そのようなキャリアによって、本発明の化合物は、患者による経口摂取のために、錠剤、ピル、トローチ剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、ペースト、スラリー、溶液、懸濁液、患者の飲料水における希釈のための濃縮溶液および懸濁液、患者の食事における希釈のためのプレミックスなどとして処方されることができる。経口使用のための薬学的調製物は、錠剤または糖衣錠のコアを得るために、所望される場合は他の適した補助剤を加えた後に、固体賦形剤を使用し、必要に応じて得られる混合物を挽き、そして顆粒の混合物を処理することによって作製され得る。有用な賦形剤は、特に、糖のような充填剤（ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールが挙げられる）、セルロース調製物（例えば、トウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉およびポテト澱粉）ならびに他の物質（例えば、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および / もしくはポリビニルピロリドン）である。所望される場合は、崩壊剤（例えば、架橋 PVP、寒天、またはアルギン酸）が加えられ得る。アルギン酸ナトリウムのような塩もまた、使用され得る。

40

【 0 2 6 2 】

糖衣錠コアは、適切なコーティングと一緒に提供される。この目的のために、アラビアゴム、タルク、PVP、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、ならびに / または二

50

酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を必要に応じて含みえる濃縮糖溶液が使用され得る。染料または色素は、識別のため、または活性化合物投薬の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられ得る。

【0263】

経口的に使用され得る薬学的組成物は、ゼラチン製の押し込み式カプセル、ならびにゼラチン製の軟質の封をされたカプセル、および可塑剤（グリセロールまたはソルビトール）を備える。押し込み式カプセルは、ラクトースのような充填材、澱粉のような結合剤および/または潤滑剤（例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウム）、ならびに必要に応じて安定化剤との混合物において、活性成分を含み得る。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、適した液体（例えば、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁され得る。安定化剤もまた、これらの処方物に加えられ得る。

10

【0264】

吸入による投与のために、本発明の化合物は、加圧パックまたは噴霧器、および適切な推進体（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンまたは二酸化炭素であるが、これらに限定されない）を使用するエアロゾルスプレーの形態において、簡便に送達され得る。加圧されたエアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって制御され得る。例えば、化合物および適した粉末ベース（例えば、ラクトースまたは澱粉）を含む、吸入器または注入器において使用されるゼラチンのカプセルおよびカートリッジが、処方され得る。

20

【0265】

上記化合物は、例えばボラス注射または継続的注入による、非経口投与のために処方され得る。注入のための処方物は、単位投薬形態において、例えば、アンプルにおいて、または複数投与容器において、提示され得る。有用な組成物としては、油性または水性のビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンが挙げられるが、これに限定されず、添加物（例えば懸濁剤、安定化剤および/または分散剤）を含み得る。非経口投与のための薬学的組成物は、活性化合物の水溶性の水溶液（例えば、塩）を含む。さらに、活性化合物の懸濁液が、親油性ビヒクルにおいて調製され得る。適した親油性ビヒクルとしては、脂肪油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびトリグリセリド）またはリポソームのような物質が挙げられる。水性の注射懸濁液は、懸濁液の粘度を上昇させる物質（例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストラン）を含み得る。必要に応じて、懸濁液は、非常に濃縮された溶液の調製を可能にするために、化合物の可溶性を上昇させる適した安定化剤および/または因子もまた含み得る。あるいは、活性成分は、使用前に適したビヒクル（例えば、無菌の発熱物質を含まない水）で構成されるための粉末形態であり得る。

30

【0266】

上記化合物は、慣習的な座剤基剤（例えば、ココアバターまたは他のグリセリド）を使用して、坐薬または保持浣腸のような直腸組成物において処方され得る。

【0267】

上述の処方物に加えて、上記化合物は、持続性処方物として処方され得る。そのような長時間作用性の処方物は、移植（例えば、皮下または筋肉内に）によって投与されてもよいし、筋肉内注射もしくは皮下注射によって投与されてもよい。本発明の化合物は、適したポリマー性物質もしくは疎水性物質（例えば、薬学的に受容可能な油とのエマルジョンにおいて）と一緒に、イオン交換樹脂と一緒に、または難溶性の可溶性誘導体（例えば、難溶性の可溶性塩であるが、これに限定されない）として、この投与経路のために処方され得る。

40

【0268】

比較的疎水性の薬学的化合物のための他の送達系が、使用され得る。リポソームおよびエマルジョンが、疎水性薬物のための送達ビヒクルまたはキャリアの周知の例である。加えて、必要に応じて、ジメチルスルホキシドのような有機溶媒が使用され得る。

50

## 【 0 2 6 9 】

加えて、上記化合物は、徐放系（例えば、治療剤を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックス）を使用して送達され得る。種々の徐放性物質が確立されており、当業者に周知である。徐放性カプセルは、それらの化学的性質に応じて、最大 100 日以上まで、数週間化合物を放出し得る。具体的な化合物の化学的性質および生物学的安定性に依存して、さらなる安定化戦略が使用され得る。本明細書中で有用な薬学的組成物はまた、固相またはゲル相のキャリアまたは賦形剤を含み得る。そのようなキャリアまたは賦形剤の例としては、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、澱粉、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【 0 2 7 0 】

（植物 / 作物、施設、生息地への送達）

本発明の化合物は、一般的に植物内または植物上（特に、作物植物における）の内部寄生虫または外部寄生虫を殺傷、抑制または阻害するため（例えば、上で列挙した無数の植物害虫のいずれかを殺傷または抑制するため）の送達のために周知の方法によって容易に処方され得る。さらに、本発明の化合物は、所望される場所で内部寄生虫または外部寄生虫を殺傷または抑制するために選択された環境領域に、適用または分配され得る。本発明の化合物は、当該分野で公知の方法によって、そのような適用のために適した組成物に容易に処方され得る。そのような組成物は、必要に応じて、1 種より多い本発明の化合物を含み、各々が最適の活性スペクトルについて選択される。特定の任意の実施形態において、その組成物は、上で列挙されたような、有用な補完的または相乗的な抗寄生虫作用を提供し得る他の因子（例えば、当該分野で公知の抗寄生虫剤、殺虫剤など）を含む。

20

## 【 0 2 7 1 】

上記組成物が、必要に応じて、効率的な農業管理のための他の有用な因子（除草剤、肥料などが挙げられる）を含むことが、さらに企図される。

## 【 0 2 7 2 】

そのような分配のための組成物としては、上で考察されたように、本発明の化合物の溶液、懸濁液および乾燥形態が挙げられる。そのような組成物を投与するこのプロセスは、当該分野で周知の方法によって達成され得る。これらとしては、選択された領域において、当該分野で公知の機器を使用する噴霧、ブラッシング、液浸、リンス、洗浄、粉化が上げられる。この選択された領域は、必要に応じて植物（例えば、作物）および / または動物を含む。

30

## 【 0 2 7 3 】

従って、この様式で処理されることが企図される環境領域としては、田畑、ラン園、庭園など、建造物およびその周囲（その造園を含む）；保管設備、運搬または固定保管容器または類似の構造物および構造要素（例えば、壁、床、屋根、フェンス、窓、および窓スクリーンなど）が挙げられる。動物の居住空間（例えば、動物の仕切り、ニワトリ小屋、サンゴ、納屋など）にまた、含まれる。ヒトの家屋および他の人の居住、ビジネスまたは商業的および教育的設備もまた、上述のように、本発明の化合物またはその組成物で処理されるか、あるいは本発明の化合物またはその組成物と接触されることが企図される。

40

## 【 0 2 7 4 】

適用は、当該分野で公知の噴霧デバイス（例えば、自己加圧式エアロゾル容器、加圧空気を使用するより大きなデバイスまたは遠心分離分配）、ならびに作物ダスター（crop duster）などを使用して達成され得る。

## 【実施例】

## 【 0 2 7 5 】

本発明の化合物の好ましい誘導体の以下の調製実施例は、本発明をさらに理解するために役立つが、決して、本発明の有効範囲を制限する意味ではない。

## 【 0 2 7 6 】

（実施例 1）

50

(N - (2 - アセチル - 4 - クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド (式 19) の調製)

図 4 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

【0277】

a) 発煙  $\text{HNO}_3$  (17 mL) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.5 mL) の急速に攪拌した溶液に、 $-20^\circ\text{C}$  で、15 分間にわたって、3 - クロロアセトフェノン (5.0 g、32.34 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を  $-10^\circ\text{C}$  まで温め、この温度で、5 時間攪拌し、その後、氷水 (75 mL) を加え、この反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水で 5 回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、4 : 1 で溶出する) で濾過して、淡緑色油状物を得、これを、 $\text{Et}_2\text{O}$  / PE から再結晶化して、淡黄色結晶して、1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) エタノン 17 (5.45 g、84%) を得た。

10

【0278】

b)  $\text{EtOH}$  (80 mL) 中の 1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) エタノン 17 (4.40 g、22.05 mmol)、 $\text{PtO}_2$  (40 mg) および木炭 (400 mg) の混合物を、1 気圧の水素下にて、RT で、4.5 時間急速に攪拌した。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し (残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した)、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、4 : 1 で溶出する) で濾過して、淡緑色油状物を得、これを、 $\text{Et}_2\text{O}$  / PE から再結晶化して、淡緑色結晶として、1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) エタノン 18 (3.30 g、88%) を得た。

20

【0279】

c) 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) エタノン 18 (4.72 g、27.83 mmol) の無水ジクロロメタン (150 mL) 溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で、30 分間にわたって、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中の  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  (7.0 mL、41.74 mmol) を滴下し、その反応物を、一晩にわたって、RT まで温めた。この反応混合物を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3 : 7 で溶出する) で濾過して、黄色油状物を得、これを、 $\text{Et}_2\text{O}$  / PE から再結晶化して、淡黄色結晶として、N - (2 - アセチル - 4 - クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 19 (6.88 g、82%) を得た。融点  $36 \sim 38^\circ\text{C}$ 。

30

【0280】

【化 29】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.01, br s,

1H; 7.91, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.75, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.55, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 2.71,

s, 3H.

(実施例 1A : N - {2 - [1 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ)エチル] - 4 - クロロフェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 2) の調製)

40

N - (2 - アセチル - 4 - クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 19 (150 mg、0.50 mmol)、O - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (154 mg、0.52 mmol) および無水  $\text{NaOAc}$  (43 mg、0.52 mmol) の  $\text{EtOH}$  (20 mL) 溶液を、RT で、15 時間攪拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、7 : 3 で溶出する) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、7.5 : 92.5 ~ 1 : 9 で溶出する) で精製すると、淡黄色固形物 が得られ、これを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE から再結晶化して、無色油状物として、N - {2 - [1 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ)エチル] - 4 - クロロフェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド 2 (240 mg、89%) を得た。

50



【 0 2 8 1 】

【 化 3 0 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.96, br s, 1H; 7.96, s, 1H; 7.85, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H; 7.72, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H; 7.60, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.49, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.33, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 5.46, s, 2H; 2.39, s, 3H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 542.0102.

( O - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩の調製 )

10

a) N - ヒドロキシフタルイミド ( 1 . 3 3 g 、 8 . 1 4 mmol ) の DMF ( 7 mL ) 溶液に、 $\text{NEt}_3$  ( 1 . 2 5 mL 、 8 . 9 6 mmol ) および 2 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) 臭化ベンジル ( 1 . 5 3 mL 、 8 . 1 4 mmol ) を加え、その反応物を、RTで、15時間急速に撹拌した。 $\text{MeOH}$  ( 2 mL ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 mL ) を加え、この反応混合物を、RTで、1時間撹拌し、濾過し、そして固形物を温水 ( 約 40 ) で洗浄し、そして真空乾燥して、白色固形物として、N - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジロキシ ) フタルイミド ( 3 . 1 0 g 、 9 8 % ) を得た。

【 0 2 8 2 】

b) N - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジロキシ ) フタルイミド ( 3 . 1 0 g 、 7 . 9 6 mmol ) および n -  $\text{BuNH}_2$  ( 0 . 7 9 mL 、 7 . 9 6 mmol ) の溶液を、RTで、15時間撹拌した。その反応混合物を、真空下にて濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 100 mL ) に溶解し、そして加熱マンツルの補助によって温めた。その温反応混合物に、3N  $\text{HCl}$  ( 10 mL ) を滴下し、これを、5分間撹拌した。次いで、この反応混合物を、RTで、5分間撹拌し、濾過し、そして固形物を真空乾燥して、白色固形物として、O - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 . 2 4 g 、 9 5 % ) を得た。

20

【 0 2 8 3 】

( 実施例 1 B : N - { 2 - [ 1 - ( 2 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジロキシイミノ ) エチル ] - 4 - クロロフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 2 0 ) の調製 )

30

N - ( 2 - アセチル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 1 9 ( 300 mg 、 0 . 9 9 mmol ) 、 O - ( 2 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 296 mg 、 1 . 0 mmol ) および無水  $\text{NaOAc}$  ( 53 mg 、 0 . 6 5 mmol ) の  $\text{MeOH}$  ( 5 mL ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 15 mL ) の溶液を、AcOHでpH 4 . 5 に調節し、そして還流状態で、15時間加熱した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶出する ) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1 : 19 ~ 1 : 9 で溶出する ) で精製すると、淡黄色固形物として、N - { 2 - [ 1 - ( 2 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジロキシイミノ ) エチル ] - 4 - クロロフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 2 0 ( 100 mg 、 1 9 % ) が得られた。融点 7 3 ~ 7 5 。

40

【 0 2 8 4 】

【 化 3 1 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  10.94, br s, 1H; 7.88-7.71, m, 3H; 7.60, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.50, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.33, dd,  $J=2.4$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 5.46, s, 2H; 2.41, s, 3H.

( O - ( 2 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩の調製 )

a) N - ヒドロキシフタルイミド ( 5 . 3 0 g 、 3 2 . 4 9 mmol ) の DMF ( 2 5

50

mL) 溶液に、 $\text{NEt}_3$  (4.96 mL、35.58 mmol) および 2,5-ビス(トリフルオロメチル)臭化ベンジル (10.0 g、32.57 mmol) を加え、その反応物を、RT で、15 時間急速に撹拌した。 $\text{MeOH}$  (2 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) を加え、この反応混合物を、RT で、1 時間撹拌し、濾過し、そして固形物を温水 (約 40 ) で洗浄し、そして真空乾燥して、白色固形物として、N-(2,5-ビストリフルオロメチルベンジルオキシ)フタルイミド (12.0 g、95%) を得た。

【0285】

b) N-(2,5-ビストリフルオロメチルベンジルオキシ)フタルイミド (12.0 g、30.83 mmol) および n-BuNH<sub>2</sub> (3.10 mL、31.31 mmol) の溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) に溶解し、そして加熱マンツルの補助によって、温めた。この温反応混合物に、3N HCl (20 mL) を滴下し、これを、5 分間撹拌した。次いで、この反応混合物を、RT で、5 分間撹拌し、濾過し、そして真空乾燥して、白色固形物として、O-(2,5-ビストリフルオロメチルベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.30 g、80%) を得た。

【0286】

(実施例 1C: N-{4-クロロ-2-[1-(3-トリフルオロメチルフェノキシイミノ)エチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 134) の調製)

N-(2-アセチル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 19 (310 mg、1.03 mmol)、O-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (220 mg、1.03 mmol) および無水 NaOAc (93 mg、1.13 mmol) の EtOH (18 mL) 溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を、真空下にて、濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3:2 で溶出する) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1:5 で溶出する) で精製すると、淡黄色固形物として、N-{4-クロロ-2-[1-(3-トリフルオロメチルフェノキシイミノ)エチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド 134 (430 mg、91%) が得られた。融点 63 ~ 64 °。

【0287】

【化 32】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.00, br s,

1H; 7.71, d, J=9.0Hz, 1H; 7.60, d, J=2.2Hz, 1H; 7.56-7.35, m, 5H; 2.58, s, 3H.

Petrassi, M. H.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. Org. Lett., 2001, 3, 139-142 の手順により、2 段階で、O-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【0288】

(実施例 1D: N-{4-クロロ-2-[1-(4-フルオロフェノキシイミノ)エチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 129) の調製)

N-(2-アセチル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 19 (350 mg、1.16 mmol)、O-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (190 mg、1.16 mmol) および無水 NaOAc (104 mg、1.27 mmol) の EtOH (16 mL) 溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3:2 で溶出する) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1:4 で溶出する) で精製して、淡黄色固形物として、N-{4-クロロ-2-[1-(4-フルオロフェノキシイミノ)エチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド 129 (458 mg、96%) を得た。融点 71 ~ 73 °。

【0289】

10

20

30

40

50

## 【化 3 3】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.23, br s, 1H; 7.69, d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H; 7.59, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.40, dd,  $J=2.4$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H; 7.18-7.03, m, 4H; 2.55, s, 3H.

(O - (4 - フルオロフェニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩の調製)

a) N - ヒドロキシフタルイミド (1.0 g、6.12 mmol)、 $\text{CuCl}$  (606 mg、6.12 mmol)、粉碎され新たに活性化された 4 モレキュラーシーブ (1.53 g) および 4 - フルオロフェニルボロン酸 (1.72 g、12.29 mmol) に、1, 2 - DCE (32 mL) およびピリジン (0.544 mL、6.73 mmol) を加えた。その緑色 / 褐色懸濁液を  $\text{CaCl}_2$  ガードチューブで保護し、そして RT で、63 時間攪拌した。シリカゲル (約 20 g) を加え、この反応混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{PE} ; \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{PE}$ 、7 : 3 ~ 1 : 4 で溶出する) で濾過し、そして真空下にて溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{PE}$ 、1 : 1 ~ 3 : 2 で溶出する) で精製して、淡黄色固形物として、N - (4 - フルオロフェノキシ) フタルイミド (460 mg、29%) を得た。

## 【0290】

b) N - (4 - フルオロフェノキシ) フタルイミド (690 mg、2.68 mmol) の MeOH (2.6 mL) および  $\text{CHCl}_3$  (23.4 mL) 溶液に、 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (390  $\mu\text{L}$ 、8.04 mmol) を加え、その反応物を、RT で、15 時間攪拌した。シリカゲル (約 6 g) を加え、この反応混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{PE}$ 、4 : 1 で溶出する) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去して、暗黄色油状物を得た。この遊離アミンを  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) に溶解し、0 まで冷却し、そしてジオキサン (1 mL) 中の 4N  $\text{HCl}$  で酸性化して、白色沈殿物を得た。沈殿物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で 3 回洗浄し、そして真空乾燥して、白色固形物として、O - (4 - フルオロフェニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (400 mg、91%) を得た。

## 【0291】

(実施例 1E : N - [4 - クロロ - 2 - (1 - シクロペンチルオキシイミノエチル) フェニル] トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 163) の調製)

N - (シクロペンチルオキシ) フタルイミド (345 mg、1.50 mmol) の  $\text{EtOH}$  (5 mL) 溶液に、N, N - ジメチルエチレンジアミン (254  $\mu\text{L}$ 、2.20 mmol) を加え、その反応物を、RT で、15 時間攪拌した。次いで、氷酢酸 (2 mL) を加えて、この混合物を約 pH 4 に調節し、続いて、N - (2 - アセチル - 4 - クロロフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 19 (302 mg、1.0 mmol) の  $\text{EtOH}$  (2 mL) 溶液を加え、その反応物を、RT で、2.25 時間攪拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{PE}$ 、1 : 19 で溶出する) で精製して、淡黄色固形物として、N - [4 - クロロ - 2 - (1 - シクロペンチルオキシイミノエチル) フェニル] トリフルオロメタンスルホンアミド 163 (185 mg、48%) を得た。

## 【0292】

## 【化 3 4】

$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.18, br s, 1H; 7.67, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.49, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.31, dd,  $J=2.4$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 4.80, m, 1H; 2.30, s, 3H; 1.89, m, 4H; 1.74, m, 2H; 1.64, m, 2H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 384.0518.

Ishikawa, T.; Kamiyama, K.; Matsunaga, N.; Tawada, H.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. J. Antibiot., 2000, 53, 1071 - 1085 の手順により、N - (シクロペンチルオキシ) フタルイミドを調製した。

## 【 0 2 9 3 】

(実施例 1 F : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 2 - メトキシエトキシイミノ ) エチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 8 5 ) の調製 )

N - ( 2 - メトキシエトキシ ) フタルイミド ( 3 . 3 2 g 、 1 5 . 0 m m o l ) の E t O H ( 5 0 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 2 . 5 4 m L 、 2 2 . 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 2 0 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 2 - アセチル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 1 9 ( 3 . 0 2 g 、 1 0 . 0 m m o l ) の E t O H ( 2 m L ) 溶液を加え、その混合物を、R T で、6 5 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 1 で溶出する ) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 9 ~ 1 : 1 で溶出する ) で精製すると、無色油状物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 2 - メトキシエトキシイミノ ) エチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 8 5 ( 3 . 0 g 、 8 0 % ) が得られた。

10

## 【 0 2 9 4 】

## 【 化 3 5 】

<sup>1</sup>H n.m.r. ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) δ 11.40, br s, 1H; 7.65, d, J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.37, m, 2H; 3.71, m, 2H; 3.41, s, 3H; 2.32, s, 3H. HRMS ( M <sup>+</sup> ) 374.0308.

20

実施例 1 A で記述した手順と類似の手順を使用して、N - ( 2 - メトキシエトキシ ) フタルイミドを調製した。

## 【 0 2 9 5 】

( 実施例 1 G : N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルメトキシイミノエチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 8 7 ) の調製 )

N - ( シクロプロピルメトキシ ) フタルイミド ( 3 2 6 m g 、 1 . 5 0 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 2 5 4 μ L 、 2 . 2 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 2 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 2 - アセチル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 1 9 ( 3 0 2 m g 、 1 . 0 m m o l ) の E t O H ( 2 m L ) を加え、この混合物を、R T で、4 8 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 1 で溶出する ) で精製して、白色固形物として、N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルメトキシイミノエチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド 1 8 7 ( 3 0 0 m g 、 8 1 % ) を得た。融点 5 3 ~ 5 4 。

30

## 【 0 2 9 6 】

## 【 化 3 6 】

<sup>1</sup>H n.m.r. ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) δ 11.84, br s, 1H; 7.65, d, J=8.8Hz, 1H; 7.49, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.03, d, J=7.2Hz, 2H; 2.34, s, 3H; 1.22, m, 1H; 0.64, m, 2H; 0.34, m, 2H.

40

( N - ( シクロプロピルメトキシ ) フタルイミドの調製 )

シクロプロピルメタノール ( 5 6 2 μ L 、 6 . 9 3 m m o l ) 、トリフェニルホスフィン ( 2 . 0 2 g 、 7 . 6 3 m m o l ) および N - ヒドロキシフタルイミド ( 1 . 2 8 g 、 7 . 6 3 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 懸濁液に、0 で、T H F ( 1 0 m L ) 中のアゾジカルボン酸ジエチル ( 1 . 2 0 m L 、 7 . 6 3 m m o l ) を滴下した。その反応混合物を 1 5 時間撹拌し、その後、乾燥状態まで、真空下にて溶媒を除去した、E t <sub>2</sub> O ( 1 5 m L ) を加えて、このトリフェニルホスフィンオキシドおよびジエチルヒドラジンジカルボキシレートを粉碎し、これを、濾過により除き、そして少しの E t <sub>2</sub> O で洗浄した。

50

含エーテル溶液を真空下にて濃縮して、残渣を得、これを、シリカのパッド（これは、EtOAc/PE、3：7で溶出する）で濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、淡黄色固形物が得られ、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PEから再結晶化して、白色固形物として、N-（シクロプロピルメトキシ）フタルイミド（1.30 g、86%）を得た。

【0297】

（実施例1H：N-〔4-クロロ-2-〔1-（5-クロロチオフエン-2-イルメトキシイミノ）エチル〕フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド（化合物194）の調製）

N-（5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ）フタルイミド（220 mg、0.75 mmol）のEtOH（5 mL）溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン（178 μL、1.54 mmol）を加え、その反応物を、RTで、15時間撹拌した。次いで、氷酢酸（1 mL）を加えて、この混合物を約pH4に調節し、続いて、N-（2-アセチル-4-クロロフェニル）トリフルオロメタンスルホンアミド19（211 mg、0.70 mmol）のEtOH（2 mL）溶液を加え、その混合物を、RTで、15時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、1：1で溶出する）で精製して、白色結晶として、N-〔4-クロロ-2-〔1-（5-クロロチオフエン-2-イルメトキシイミノ）エチル〕フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド194（280 mg、90%）を得た。

【0298】

【化37】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.37, br s, 1H; 7.63, d, J=8.8Hz, 1H;

7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 6.94, d, J=3.8Hz; 6.81, d,

J=3.8Hz; 5.24, s, 2H; 2.33, s, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 445.9540.

米国特許第4,071,533号で報告された手順を使用して、N-（5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ）フタルイミドを調製した。

【0299】

類似の調製方法を使用して、表8および8A（下記）で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物1、3、4、13~23、25~29、32、33、35、36、38~60、73、121~127、132、135、137、140、141、143、144、147、149、151、158、160、161、172~175、181、185、186、188~190、202、203、223、242、244、246、249、253、255、258、260、261、263、264、266、267、269、270、272、273、275、276、278~280、282、283、285、286、288および289。

【0300】

実施例1（上記）の化合物についてのさらなるデータは、以下の表2で提供する。

【0301】

（表2）

【0302】

## 【化 3 8】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.
19	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ( E異性体とZ異性体との5:4混合物 ) δ 11.29, br s, 2H; 7.61, d, J=9.0Hz, 1H; 7.49-7.20, m, 11H; 5.34, s, 2H; 5.28, s, 2H; 2.37, s, 3H; 2.26, s, 3H.
21	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.31, br s, 1H; 7.62, d, J=9.0Hz, 1H; 7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.43, d, J=2.0Hz, 1H; 7.41-7.25, m, 3H; 5.29, s, 2H; 2.36, s, 3H.
127	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.17, br s, 1H; 7.70, d, J=9.0Hz, 1H; 7.59, d, J=2.4Hz, 1H; 7.41, dd, J=2.4 and 9.0Hz, 1H; 7.35, d, J=9.0Hz, 2H; 7.11, d, J=9.0Hz, 2H; 2.55, s, 3H.
132	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.06, br s, 1H; 7.71, d, J=8.8Hz, 1H; 7.59, d, J=2.4Hz, 1H; 7.41, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.36-7.04, m, 4H; 2.55, s, 3H.
186	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.50, br s, 1H; 7.67, d, J=8.8Hz, 1H; 7.49, d, J=2.4Hz, 1H; 7.38, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.55, q, J <sub>HF</sub> =8.0Hz, 2H; 2.38, s, 3H.
189	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.97, br s, 1H; 7.66, d, J=8.8Hz, 1H; 7.49, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.11, d, J=7.2Hz, 2H; 2.36-2.29, m, 4H; 1.83-1.75, m, 2H; 1.66-1.55, m, 4H; 1.35-1.27, m, 2H.
202	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.95, br s, 1H; 7.68, d, J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.35, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.78, d, J=2.4Hz, 2H; 2.61, t, J=2.4Hz, 1H; 2.33, s, 3H.
223	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.27, br s, 1H; 7.70, d, J=8.8Hz, 1H; 7.50, d, J=2.4Hz, 1H; 7.31, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 2.32, s, 3H; 1.39, s, 9H.

( 実施例 2 )

( N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド ( 式 2 2 ) の調製 )

図 5 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

## 【 0 3 0 3 】

a) 発煙 HNO<sub>3</sub> ( 9 mL ) および濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 1 . 3 mL ) の急速に攪拌した溶液に、 - 20 で、15 分間にわたって、3 - クロロプロピオフェノン ( 2 . 50 g、14 . 82 mmol ) を少しずつ加えた。その反応混合物を - 10 まで温め、この温度で、2 . 25 時間攪拌し、その後、氷 - H<sub>2</sub>O ( 75 mL ) を加え、この反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水で 5 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、7 : 3 で溶出する ) で濾過して、淡黄色固形物として、1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル ) プロパン - 1 - オン 20 ( 2 . 99 g、94% ) を得た。

## 【 0 3 0 4 】

b) EtOH ( 20 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) 中の 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル ) プロパン - 1 - オン 20 ( 2 . 49 g、11 . 66 mmol ) の混合物に、鉄粉 ( 3 . 25 g、58 . 28 mmol ) および NH<sub>4</sub>Cl ( 312 mg、5 . 83 mmol ) を加え、その反応物を、90 で、30 分間急速に攪拌した。この熱反応混合物を濾過し ( 残渣を EtOAc で洗浄した )、さらに、EtOAc および H<sub>2</sub>O を加えた。EtOAc 層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、7 : 3 で溶出する ) で濾過して、黄色固形物として、1 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロフェニル ) プロパン - 1 - オン 21 ( 1 . 95 g、91% ) を得た。

## 【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

50

c) 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オン 21 (2.12 g、11.54 mmol) の無水ジクロロメタン (80 mL) 溶液に、0 で、30 分間にわたって、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中の  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  (2.91 mL、17.32 mmol) を滴下し、その反応物を、一晚にわたって、RT まで温めた。この反応混合物を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3 : 2 で溶出する) で濾過し、黄色油状物を得、これを、 $\text{Et}_2\text{O}$  / PE から再結晶化して、淡黄色結晶として、N - (4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 22 (3.12 g、86%) を得た。融点 54 ~ 55 。

【0306】

【化39】

10

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.06, br s, 1H; 7.93, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.75, d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H; 7.54, dd,  $J=2.4$  および  $9.0\text{Hz}$ , 1H; 3.09, q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H; 1.24, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H.

(実施例 2A : N - {2 - [1 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ) プロピル] - 4 - クロロフェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 76) の調製)

N - (4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 22 (3.21 mg、10.17 mmol)、O - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.16 mg、10.68 mmol) および無水 NaOAc (876 mg、10.68 mmol) の  $\text{EtOH}$  (120 mL) 溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、2 : 3 で溶出する) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1 : 9 で溶出する) で精製すると、淡黄色固形物が得られ、これを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE から再結晶化して、淡黄色油状物として、N - {2 - [1 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ) プロピル] - 4 - クロロフェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド 76 (3.70 g、65%) を得た。

20

30

【0307】

【化40】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.96, br s, 1H; 7.96, s, 1H; 7.85, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H; 7.72, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H; 7.61, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.49, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.33, dd,  $J=2.4$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 5.45, s, 2H; 2.88, q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H; 1.21, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 556.0254.

実施例 1A で記述した手順により、O - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジル) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

40

【0308】

(実施例 2B : N - {4 - クロロ - 2 - [1 - (4 - クロロベンジルオキシイミノ) プロピル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 11) の調製)

N - (4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 22 (1.75 g、5.54 mmol)、O - (4 - クロロベンジル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.13 g、5.82 mmol) および無水 NaOAc (477 mg、5.82 mmol) の  $\text{EtOH}$  (80 mL) 溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3 : 2 で溶出する) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1 : 9 で溶出する) で精製すると、淡黄色固形物が得られ、これを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /

50

P E から再結晶化して、白色固形物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロベンジルオキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 1 ( 1 . 7 4 m g 、 6 9 % ) を得た。融点 5 4 ~ 5 5 。

【 0 3 0 9 】

【 化 4 1 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.55, br s, 1H; 7.63, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.47, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.39-7.29, m, 5H; 5.17, s, 2H; 2.84, q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H; 1.18, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H.

実施例 1 A で記述した手順と類似の手順を使用して、O - ( 4 - クロロベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 1 0 】

( 実施例 2 C : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - 4 - クロロフェノキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 2 8 ) の調製 )

N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 2 ( 4 5 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l ) 、 O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 5 7 m g 、 1 . 4 3 m m o l ) および無水 N a O A c ( 1 2 5 m g 、 1 . 5 2 m m o l ) の E t O H ( 2 3 m L ) 溶液を、R T で、1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / P E 、 3 : 2 で溶出する ) で濾過した。残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / P E 、 1 : 5 で溶出する ) で精製して、黄色固形物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 2 8 ( 4 5 5 m g 、 7 2 % ) を得た。融点 8 7 ~ 8 8 。

【 0 3 1 1 】

【 化 4 2 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.18, br s, 1H; 7.71, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.58, d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H; 7.41, dd,  $J=2.6$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.35, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H; 7.11, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H; 3.02, q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H; 1.30, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H.

( O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩の調製 )

a ) N - ヒドロキシフタルイミド ( 1 . 0 g 、 6 . 1 2 m m o l ) 、  $\text{CuCl}$  ( 6 0 6 m g 、 6 . 1 2 m m o l ) 、 粉碎され新たに活性化された 4 モレキュラーシーブ ( 1 . 5 3 g ) および 4 - クロロフェニルボロン酸 ( 1 . 9 2 g 、 1 2 . 2 8 m m o l ) に、1 , 2 - D C E ( 3 2 m L ) およびピリジン ( 0 . 5 4 4 m L 、 6 . 7 3 m m o l ) を加えた。その緑色 / 褐色懸濁液を  $\text{CaCl}_2$  ガードチューブで保護し、そして R T で、2 9 時間撹拌した。シリカゲル ( 約 1 0 g ) を加え、この反応混合物を、減圧下にて溶媒を濃縮することにより、吸着させた。得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー ( これは、E t O A c / P E 、 1 : 9 で溶出する ) で精製して、白色固形物として、N - ( 4 - クロロフェノキシ ) フタルイミド ( 1 . 0 2 g 、 6 1 % ) を得た。

【 0 3 1 2 】

b ) N - ( 4 - クロロフェノキシ ) フタルイミド ( 6 6 0 m g 、 2 . 4 1 m m o l ) の M e O H ( 2 . 5 m L ) および  $\text{CHCl}_3$  ( 2 2 . 5 m L ) 溶液に、 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 0 . 3 5 m L 、 7 . 2 3 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。シリカゲル ( 約 6 g ) を加え、この反応混合物を、真空下にて溶媒を濃縮することにより、吸着させた。残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / P E 、 4 : 1 で溶出する ) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去して、暗黄色油状物を得た。この遊離アミンを E t <sub>2</sub> O ( 1 5 m L ) に溶解し、0 まで冷却し、そしてジオキサン ( 1 m L ) 中の 4 N H C l で酸性化して、白色沈殿物を得た。沈殿物から溶媒をデカントし、これを、E t <sub>2</sub> O で洗浄し、そして真空乾燥して、白色固形物として、O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 3 4 0 m g 、 7 9 % ) を得た。



## 【 0 3 1 3 】

(実施例 2 D : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 3 0 ) の調製)

N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 2 ( 3 8 6 m g 、 1 . 2 2 m m o l ) 、 O - ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 0 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l ) および無水 Na O A c ( 1 1 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) の E t O H ( 1 8 m L ) 溶液を、 R T で、 1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 3 : 2 で溶出する ) で濾過した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 4 で溶出する ) で精製して、淡黄色固形物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 3 0 ( 4 2 0 m g 、 8 1 % ) を得た。融点 4 7 ~ 4 8 。

10

## 【 0 3 1 4 】

## 【 化 4 3 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.25, br s,

1H; 7.71, d, J=8.8Hz, 1H; 7.58, d, J=2.4Hz, 1H; 7.40, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.18-

7.02, m, 4H; 3.02, q, J=7.6Hz, 2H; 1.31, t, J=7.6Hz, 3H.

実施例 1 D で記述した手順により、O - ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

20

## 【 0 3 1 5 】

(実施例 2 E : N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロヘキシルメトキシイミノプロピル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 0 4 ) の調製)

N - ( シクロヘキシルメトキシ ) フタルイミド ( 2 . 3 3 g 、 8 . 9 9 m m o l ) の E t O H ( 3 0 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 1 . 5 3 m L 、 1 3 . 1 8 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、2 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 5 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 2 ( 1 . 8 9 g 、 5 . 9 9 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) 溶液を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を E t <sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) に溶解し、水、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 3 : 4 ~ 1 : 3 で溶出する ) で精製して、無色結晶として、N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロヘキシルメトキシイミノプロピル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド 1 0 4 ( 2 . 3 4 g 、 9 1 % ) を得た。

30

## 【 0 3 1 6 】

## 【 化 4 4 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01, br s, 1H; 7.67, d, J=8.8Hz,

1H; 7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.02, d, J=6Hz, 2H; 2.81, q,

J=7.6Hz, 2H; 1.74, m, 6H; 1.27, m, 3H; 1.19, t, J=7.6Hz, 3H; 1.01, m, 2H. HRMS (M<sup>+</sup>)

40

426.0971.

( N - ( シクロヘキシルメトキシ ) フタルイミド の調製 )

N - ヒドロキシフタルイミド ( 1 0 . 0 g 、 6 1 . 3 0 m m o l ) の D M F ( 4 0 m L ) 撹拌溶液に、R T で、N E t <sub>3</sub> ( 9 . 4 0 m L 、 6 7 . 4 3 m m o l ) を加て、そして滴下様式にて、( ブロモメチル ) シクロヘキサン ( 9 . 4 1 m L 、 6 7 . 4 3 m m o l ) を加えた。次いで、その反応物を、5 0 度で、1 5 時間撹拌し、その後、R T まで冷却し、次いで、真空下にて濃縮した。残渣を E t <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) に溶解し、水、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 1 ~ 3 : 1 で溶出する ) で精製し

50

て、白色固形物として、N - (シクロヘキシルメトキシ) フタルイミド ( 8 . 4 0 g、53 % ) を得た。

【 0 3 1 7 】

( 実施例 2 F : N - [ 2 - ( 1 - アリルオキシイミノプロピル ) - 4 - クロロフェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 5 6 ) の調製 )

N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 22 ( 3 1 6 m g、1 . 0 m m o l )、O - アリルヒドロキシアミン塩酸塩 ( 1 1 9 m g、1 . 0 5 m m o l ) および無水 Na O A c ( 8 6 m g、1 . 0 5 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液を、R T で、1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、E t O A c / P E、1 : 9 で溶出する ) で濾過した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E、1 : 99 ~ 1 : 19 で溶出する ) で精製して、無色油状物として、N - [ 2 - ( 1 - アリルオキシイミノプロピル ) - 4 - クロロフェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド 1 5 6 ( 1 1 6 m g、3 1 % ) を得た。

【 0 3 1 8 】

【 化 4 5 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.57, br s, 1H; 7.67, d, J=8.8Hz, 1H; 7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 6.00, m, 1H; 5.42, d, <sup>3</sup>J=17.2Hz, 1H; 5.36, d, <sup>3</sup>J=10.4Hz, 1H; 4.68, d, J=6.0Hz, 2H; 2.83, q, J=7.6Hz, 2H; 1.19, t, J=7.6Hz, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 370.0350.

( 実施例 2 G : N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルメトキシイミノプロピル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 9 6 ) の調製 )

N - (シクロプロピルメトキシ) フタルイミド ( 3 2 6 m g、1 . 5 0 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 2 5 4 μ L、2 . 2 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 2 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 4 - クロロ - 2 - プロピオニルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 22 ( 3 1 6 m g、1 . 0 m m o l ) の E t O H ( 2 m L ) 溶液を加え、その混合物を、R T で、6 5 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E、1 : 1 で溶出する ) で精製して、無色油状物として、N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルメトキシイミノプロピル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド 1 9 6 ( 2 0 5 m g、5 3 % ) を得た。

【 0 3 1 9 】

【 化 4 6 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.88, br s, 1H; 7.66, d, J=8.8Hz, 1H; 7.49, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.02, d, J=7.2Hz, 1H; 2.83, q, J=7.6Hz, 2H; 1.22, m, 4H; 0.64, m, 2H; 0.33, m, 2H. HRMS (M<sup>+</sup>) 384.0515.

実施例 1 G で記述した手順により、N - (シクロプロピルメトキシ) フタルイミドを調製した。

【 0 3 2 0 】

( 実施例 2 H : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( チオフェン - 2 - イルメトキシイミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 2 0 7 ) の調製 )

N - ( チオフェン - 2 - イルメトキシ ) フタルイミド ( 3 6 5 m g、1 . 5 0 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 2 5 4 μ L、2 . 2 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 1

mL)を加えて、この混合物を約pH4に調節し、続いて、N-(4-クロロ-2-プロピオニルフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド22(316mg、1.0mmol)のEtOH(2mL)溶液を加え、その混合物を、RTで、15時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、1:1で溶出する)で精製して、白色固形物として、N-{4-クロロ-2-[1-(チオフェン-2-イルメトキシイミノ)プロピル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド207(364mg、85%)を得た。融点53~54。

【0321】

【化47】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.49, br s, 1H; 7.64, d,

10

J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, m, 2H; 7.16, m, 1H; 7.01, m, 1H; 2.82, q,

J=7.6Hz, 2H; 1.17, t, J=7.6Hz, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 426.0065.

(N-(チオフェン-2-イルメトキシ)フタルイミドの調製)

2-チオフェンメタノール(4.15mL、43.64mmol)、トリフェニルホスフィン(12.59g、48.01mmol)およびN-ヒドロキシフタルイミド(7.83g、48.01mmol)のTHF(120mL)懸濁液に、0で、THF(20mL)中のアゾジカルボン酸ジエチル(7.56mL、48.01mmol)を滴下した。その反応混合物を15時間撹拌し、その後、真空下にて乾燥状態まで溶媒を除去した。Et<sub>2</sub>O(50mL)を加えて、このトリフェニルホスフィンオキシドおよびジエチルヒ  
20  
ドラジンジカルボキシレートを粉碎し、これを、濾過して除き、そして少しのEt<sub>2</sub>Oで洗浄した。この含エーテル溶液を真空下にて濃縮して、残渣を得、これを、シリカのパッド(これは、EtOAc/PE、3:7で溶出する)で濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、淡黄色固形物として、N-(チオフェン-2-イルメトキシ)フタルイミド(1.50g、13%)が得られた。

【0322】

類似の調製方法を使用して、表8および8A(下記)で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物5~10、12、34、37、72、74、75、77、79、84~86、91、93、94、103、105~107、109、131、133、136、138、139、142、14  
30  
5、146、148、150、152~157、159、170、171、183、184、197、204~206、207、208、224、243、245、247、248、250、254、256、257、259、262、265、268、271、274、277、281、284、287および290。

【0323】

実施例2の化合物についてのさらなるデータは、以下の表3で提供する。

【0324】

(表3)

【0325】

## 【化 4 8】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.
9	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.41, br s, 1H; 7.67-7.60, m, 3H; 7.53-7.48, m, 3H; 7.32, dd, J=2.2 and 8.8Hz, 1H; 5.26, s, 2H; 2.86, q, J=7.6 Hz, 2H; 1.20, t, J=7.6 Hz, 3H.
72	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.34, br s, 1H; 7.63, d, J=9.2Hz, 1H; 7.50-7.45, m, 2H; 7.39-7.20, m, 3H; 5.32, s, 2H; 2.86, q, J=7.6Hz, 2H; 1.20, t, J=7.6 Hz, 3H.
131	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.07, br s, 1H; 7.71, d, J=8.8Hz, 1H; 7.57, d, J=2.4Hz, 1H; 7.40, dd, J= 2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.34-7.03, m, 4H; 3.00, q, J=7.6Hz, 2H; 1.29, t, J=7.6Hz, 3H.
138	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.15, br s, 1H; 7.72, d, J=9.2Hz, 1H; 7.58, m, 1H; 7.49, d, J=8.8Hz, 2H; 7.42, m, 1H; 7.06, d, J=8.8Hz, 2H; 3.02, q, J=7.6Hz, 2H; 1.31, t, J=7.6Hz, 3H.
155	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.19, br s, 1H; 7.68, d, J=8.8Hz, 1H; 7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.79, m, 1H; 2.79, q, J=7.6Hz, 2H; 1.95-1.82, m, 4H; 1.74, m, 2H; 1.63, m, 2H; 1.17, t, J=7.6Hz, 3H.
205	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.27, br s, 1H; 7.62, d, J=8.8Hz, 1H; 7.44, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.20, m, 3H; 3.83-3.95, m, 2H; 2.71-2.88, m, 2H; 2.04, m, 1H, 1.90, m, 2H; 1.58, m, 1H; 1.18, t, J=8.0Hz, 3H.
208	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.94, br s, 1H; 7.70, d, J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.35, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.76, d, J=2.4Hz, 2H; 2.82, q, J=7.6Hz, 2H; 2.61, t, J=2.4Hz, 1H; 1.18, J=7.6Hz, 3H.
224	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.26, br s, 1H; 7.71, d, J=8.8Hz, 1H; 7.50, d, J=2.4Hz, 1H; 7.31, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 2.81, q, J=7.6Hz, 2H; 1.38, s, 9H; 1.17, J=7.6Hz, 3H.

10

20

( 実施例 3 )

( N - ( 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド ( 式 2 4 ) の調製 )

図 6 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

30

## 【 0 3 2 6 】

a) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( 工業等級、約 8 5 % ) ( 2 9 . 7 2 g、1 4 5 . 0 9 m m o l ) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 2 . 9 8 g、1 2 2 . 4 6 m m o l ) の H<sub>2</sub>O ( 5 0 0 m L ) 溶液に、4 5 で、2 5 分間にわたって、MeOH ( 1 0 0 m L ) 中の 5 - クロロ - 2 - ニトロベンズアルデヒド ( 工業等級、約 8 0 % ) ( 5 . 3 1 g、2 2 . 8 9 m m o l ) を滴下した。その反応混合物を 6 5 まで加熱し、R T まで冷却し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機物を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥し、そして減圧下にて溶媒を濃縮した。残渣をシリカのパッド ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / P E、4 : 1 で溶出する ) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を濃縮して、黄色油状物 2 - アミノ - 5 - クロロベンズアルデヒド 2 3 ( 2 . 1 2 g、6 0 % ) を得た。

40

## 【 0 3 2 7 】

b) 2 - アミノ - 5 - クロロベンズアルデヒド 2 3 ( 2 . 1 2 g、1 3 . 6 2 m m o l ) および Et<sub>3</sub>N ( 1 . 9 9 m L、1 4 . 3 1 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 1 2 0 m L ) 溶液に、- 7 8 で、1 0 分間にわたって、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 m L ) 中の ( CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> )<sub>2</sub>O ( 2 . 4 1 m L、1 4 . 3 1 m m o l ) を滴下した。その反応混合物を、1 5 時間にわたって、R T まで温め、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッドで濾過して ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / P E、3 : 7 ~ 1 0 0 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出する ) で精製して、褐色油状物として、N - ( 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 4 ( 9 3 8 m g、2 4 % ) を得た。

50

【 0 3 2 8 】

【 化 4 9 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11, br s, 1H; 9.89, s, 1H; 7.79-7.74, m, 2H; 7.62, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 286.9629.

(実施例 3 A : N - { 2 - [ ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ ) メチル ] - 4 - クロロフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 6 5 ) の調製)

N - ( 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 4 ( 1 8 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l ) 、 O - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 3 4 2 m g 、 1 . 1 6 m m o l ) および無水 Na O A c ( 1 4 1 m g 、 1 . 7 2 m m o l ) の Et O H ( 1 0 m L ) 溶液を、RT で、1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CHCl}_3$  で溶出する ) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE 、 1 : 9 ~ 3 : 7 で溶出する ) で精製すると、黄色固形物として、N - { 2 - [ ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ ) メチル ] - 4 - クロロフェニル } - トリフルオロメタンスルホンアミド 6 5 ( 1 9 2 m g 、 5 8 % ) が得られた。融点 6 5 ~ 6 7 。

10

【 0 3 2 9 】

【 化 5 0 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.38, br s, 1H; 8.20, s, 1H; 7.97, s, 1H; 7.86, d, J=8.0Hz, 1H; 7.75, d, J=8.0Hz, 1H; 7.65, d, J=8.8Hz, 1H; 7.35, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.28, d, J=2.4Hz, 1H; 5.44, s, 2H.

20

実施例 1 A で記述した手順により、O - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 3 0 】

(実施例 3 B : N - { 4 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロベンジルオキシイミノ ) メチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 9 7 ) の調製)

30

N - ( 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 4 ( 1 6 3 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) 、 O - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 3 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) および無水 Na O A c ( 7 7 m g 、 0 . 9 4 m m o l ) の Et O H ( 1 0 m L ) 溶液を、RT で、1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CHCl}_3$  で溶出する ) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE 、 1 : 9 で溶出する ) で精製すると、無色油状物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロベンジルオキシイミノ ) メチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 9 7 ( 1 7 2 m g 、 6 6 % ) が得られた。

40

【 0 3 3 1 】

【 化 5 1 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.65, br s, 1H; 8.14, s, 1H; 7.66, d, J=8.8Hz, 1H; 7.51-7.45, m, 2H; 7.35, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.27-7.22, m, 2H; 5.12, s, 2H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 459.9422.

実施例 1 A で記述した手順と類似の手順を使用して、2 段階で、O - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 3 2 】

類似の調製方法を使用して、表 8 および 8 A ( 下記 ) で列挙するように、以下のトリフ

50

ルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物 67、70、81、95 および 96。

【0333】

実施例 31 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 4 で提供する。

【0334】

(表 4)

【0335】

【化 52】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r. (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
95	δ 10.63, br s, 1H; 8.16, s, 1H; 7.66, d, J=8.6Hz, 1H; 7.48, dd, J=2.0 and 8.0Hz, 1H; 7.41-7.31, m, 2H; 7.28-7.20, m, 2H; 5.32, s, 2H.
96	δ 8.11, s, 1H; 7.66, d, J=9.0Hz, 1H; 7.53, d, J=8.4Hz, 2H; 7.36-7.24, m, 4H; 5.13, s, 2H.

10

(実施例 4)

(N-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド(式 25)の調製)

図 7 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

【0336】

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン(500 mg、2.16 mmol)の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)溶液に、0 で、10 分間にわたって、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中の(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(545 μL、3.24 mmol)を滴下し、その反応物を、15 時間にわたって、RTまで温めた。この反応混合物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、7:3で溶出する)で濾過して、淡黄色固形物として、N-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 25(710 mg、90%)を得た。

20

【0337】

【化 53】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-7.69, m, 3H; 7.66-7.51, m, 5H. HRMS (M<sup>+</sup>)

362.9928.

30

(実施例 4A: N-{4-クロロ-2-[(3,4-ジクロロベンジルオキシミノ)フェニルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物 87)の調製)

N-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド 25(710 mg、1.95 mmol)、O-(3,4-ジクロロベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(468 mg、2.05 mmol)および無水 NaOAc(168 mg、2.05 mmol)の EtOH(50 mL)溶液を、RTで、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をシリカのパッド(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、3:2で溶出する)で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。E-オキシムエーテル誘導体と Z-オキシムエーテル誘導体との異性体混合物を得、これを、放射状薄層クロマトグラフィー(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、7.5:92.5~1:5で溶出する)で分離した。淡黄色固形物として、主要な異性体を得、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE から再結晶化して、淡黄色結晶として、N-{4-クロロ-2-[(3,4-ジクロロベンジルオキシミノ)フェニルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド 87(535 mg、51%)を得た。融点 87~88。

40

【0338】

## 【化54】

 $^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.18,

br s, 1H; 7.65, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.55-7.40, m, 5H; 7.34-7.14, m, 4H; 6.88, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 5.09, s, 2H.

淡黄色固形物として、少ない方の異性体 (315 mg、30%) を得た。

## 【0339】

実施例1Aで記述した手順と類似の手順を使用して、2段階で、O-(3,4-ジクロロベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

## 【0340】

(実施例4B: N-{2-[(4-ブロモベンジルオキシイミノ)フェニルメチル]-4-クロロフェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物64)の調製)

N-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド25 (370 mg、1.02 mmol)、O-(4-ブロモベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (270 mg、1.13 mmol) および無水  $\text{NaOAc}$  (90 mg、1.10 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液を、RTで、15時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3:2で溶出する) で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1:9で溶出する) で精製すると、黄色固形物として、N-{2-[(4-ブロモベンジルオキシイミノ)フェニルメチル]-4-クロロフェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド64 (210 mg、38%) が得られた。融点 55 ~ 56。

## 【0341】

## 【化55】

 $^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.32,

br s, 1H; 7.66, d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H; 7.55-7.48, m, 5H; 7.33-7.20, m, 5H; 6.88, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 5.11, s, 2H.

実施例1Aで記述した手順と類似の手順を使用して、2段階で、O-(4-ブロモベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

## 【0342】

(実施例4C: N-{4-クロロ-2-[(4-クロロフェノキシイミノ)フェニルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物164)の調製)

O-(4-クロロフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (141 mg、0.51 mmol) の EtOH (15 mL) 懸濁液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (82  $\mu\text{L}$ 、0.75 mmol) を加え、その反応物を、RTで、15時間撹拌した。次いで、氷酢酸 (3 mL) を加えて、この混合物を約 pH 4 に調節し、続いて、N-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド25 (170 mg、0.47 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液を加え、その反応物を、RTで、63時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) に溶解し、水 (2回)、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして減圧下にて溶媒をエバポレートした。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3:7で溶出する) で濾過し、そして放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1:19 ~ 1:4で溶出する) で精製して、橙褐色固形物として、N-{4-クロロ-2-[(4-クロロフェノキシイミノ)フェニルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド164 (140 mg、61%) を得た。融点 86 ~ 87。

## 【0343】

## 【化56】

 $^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.99, br

s, 1H; 7.73, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.54, m, 3H; 7.43-7.27, m, 5H; 7.07, m, 1H; 7.01, m, 2H.

実施例 2 C で記述した手順により、O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 4 4 】

( 実施例 4 D : N - { 4 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロフェノキシミノ ) フェニルメチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 6 5 ) の調製 )

O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 9 4 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) の E t O H ( 1 5 m L ) 懸濁液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 1 2 1  $\mu$  L 、 1 . 1 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 4 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 2 - ベンゾイル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 5 ( 2 5 0 m g 、 0 . 6 9 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液を加え、この反応物を、R T で、4 8 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 0 m L ) に溶解し、水 ( 2 回 ) 、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒をエバポレートした。残渣をシリカのパッド ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 1 で溶出する ) で濾過し、そして放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 9 で溶出する ) で精製して、橙褐色固形物として、N - { 4 - フルオロ - 2 - [ ( 4 - クロロフェノキシミノ ) フェニルメチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 6 5 ( 1 1 0 m g 、 3 4 % ) を得た。融点 9 0 ~ 9 3 。

【 0 3 4 5 】

【 化 5 7 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.05, br s, 1H; 7.73, d, J=8.8Hz, 1H; 7.55, m, 3H; 7.43-7.34, m, 3H; 7.07, s, 2H; 7.04, d, J=3.0Hz, 2H; 7.00, d, J=2.6Hz, 1H.

実施例 1 D で記述した手順により、O - ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 4 6 】

( 実施例 4 E : N - [ 4 - クロロ - 2 - ( エトキシイミノフェニルメチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 7 7 ) の調製 )

N - エトキシフタルイミド ( 2 8 7 m g 、 1 . 5 0 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 溶液に、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 2 5 4  $\mu$  L 、 2 . 2 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、1 5 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 ( 2 m L ) を加えて、この混合物を約 p H 4 に調節し、続いて、N - ( 2 - ベンゾイル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 5 ( 3 6 4 m g 、 1 . 0 m m o l ) を加え、その反応物を、R T で、2 2 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を E t <sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) に溶解し、水、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 9 9 ~ 1 : 9 で溶出する ) で精製して、無色油状物として、N - [ 4 - クロロ - 2 - ( エトキシイミノフェニルメチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド 1 7 7 ( 4 8 m g 、 1 2 % ) の単一のシン ( Z ) - 異性体またはアンチ ( E ) - 異性体を得た。

【 0 3 4 7 】

【 化 5 8 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.70, br s, 1H; 7.70, d, J=8.8Hz, 1H;

7.50, m, 3H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.26, m, 2H; 4.25, q, J=7.2Hz, 2H; 1.32, t,

J=7.2Hz, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 406.0358.

無色油状物として、シン ( Z ) - N - [ 4 - クロロ - 2 - ( エトキシイミノフェニルメチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミドとアンチ ( E ) - N - [ 4 - クロロ - 2 - ( エトキシイミノフェニルメチル ) フェニル ] トリフルオロメタンスルホンアミド (



化合物 178) との異性体混合物 (360 mg、88%) もまた、単離した。

【0348】

実施例 1A で記述した手順と類似の手順を使用して、N - エトキシフタルイミドを調製した。

【0349】

(実施例 4F : N - {4 - クロロ - [(2 - メトキシエトキシイミノ) フェニルメチル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 234) の調製)

N - (2 - メトキシエトキシ) フタルイミド (332 mg、1.50 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に、N, N - ジメチルエチレンジアミン (254  $\mu$ L、2.20 mmol) を加え、その反応物を、RT で、7 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 (2 mL) を加えて、この混合物を約 pH 4 に調節し、続いて、N - (2 - ベンゾイル - 4 - クロロフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 25 (364 mg、1.0 mmol) を加え、その反応物を、30 °C で、15 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を Et<sub>2</sub>O (50 mL) に溶解し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、1 : 19 で溶出する) で精製して、無色油状物として、N - {4 - クロロ - [(2 - メトキシエトキシイミノ) フェニルメチル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド 234 (324 mg、74%) を得た。

【0350】

【化 59】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E 異性体と Z 異性体との 2 : 1 混合物)

$\delta$  11.06, br s, 1H; 8.87, br s, 1H; 7.67, d, J=8.8Hz, 1H; 7.54-7.31, m, 13H;

7.10, d, J=2.4Hz, 1H; 6.92, d, J=2.4Hz, 1H; 4.33, m, 4H; 3.67, m, 4H; 3.46, s, 3H;

3.38, s, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 436.0465.

実施例 1A で記述した手順と類似の手順を使用して、N - (2 - メトキシエトキシ) フタルイミドを調製した。

【0351】

類似の調製方法を使用して、表 8 および 8A (下記) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物 24、30、31、61 ~ 63、66、68、69、71、78、80、82、83、88 ~ 90、162、176、178 ~ 180、232、233、251 および 252。

【0352】

実施例 4 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 5 で提供する。

【0353】

(表 5)

【0354】

10

20

30

## 【化 6 0】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.
61	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.14, br s, 1H; 7.65, d, J=8.8Hz, 1H; 7.55-7.48, m, 3H; 7.42, d, J=1.8 Hz, 1H; 7.33, d, J=2.6Hz, 1H; 7.30-7.23, m, 4H; 6.89, d, J=2.2Hz, 1H; 5.23, s, 2H.
63	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.33, br s, 1H; 7.67, d, J=8.8Hz, 1H; 7.57-7.50, m, 3H; 7.38-7.23, m, 7H; 6.90, d, J=2.4Hz, 1H; 5.13, s, 2H.
176	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.82, br s, 1H; 7.71, d, J=8.8Hz, 1H; 7.48, m, 3H; 7.31, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.26, m, 2H; 6.91, d, J=2.4Hz, 1H; 4.47, 七重項, J=6.4Hz, 1H; 1.29 d, J=6.4Hz, 6H.
232	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.54, br s, 1H; 7.69, d, J=8.8Hz, 1H; 7.51, m, 3H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.26, m, 2H; 6.91, d, J=2.4Hz, 1H; 4.00, s, 3H.
251	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.71, br s, 1H; 7.70, d, J=8.8Hz, 1H; 7.50, m, 3H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.27, m, 2H; 6.92, d, J=2.4Hz, 1H; 4.15, t, J=6.4Hz, 2H; 1.72, m, 2H; 0.91, t, J=7.2Hz, 3H.

10

## (実施例 5)

図 8 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

## 【 0 3 5 5】

(実施例 5 A : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシイミノ ) ブチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 1 6 6 ) の調製)

20

N - ( 2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 9 A ( 3 3 3 m g 、 1 . 0 m m o l ) 、 O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 0 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) および無水 Na O A c ( 9 1 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) の E t O H ( 3 0 m L ) 溶液を、 R T で、 1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をシリカのパッド ( これは、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 4 で溶出する ) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 1 : 1 9 ~ 3 : 7 で溶出する ) で精製して、黄色固形物として、 N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシイミノ ) ブチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 6 6 ( 2 8 3 m g 、 6 2 % ) を得た。融点 6 2 . 5 ~ 6 4 . 5 。

30

## 【 0 3 5 6】

## 【化 6 1】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.27, br s, 1H; 7.72, d, J=8.8Hz, 1H; 7.57, d, J=2.4Hz, 1H; 7.41, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.35, d, J=8.8Hz, 2H; 7.11, d, J=8.8Hz, 2H; 2.98, m, 2H; 1.71, 六重項, 2H; 1.09, t, J=7.4 Hz, 3H.

( N - ( 2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド ( 式 2 9 A ) の調製)

40

a ) 3 - クロロベンズニトリル ( 2 . 0 g 、 1 4 . 5 4 m m o l ) および塩化 n - プロピルマグネシウム ( E t <sub>2</sub> O 中で 2 M ) ( 8 . 0 m L 、 1 5 . 9 9 m m o l ) の T H F ( 4 0 m L ) 撹拌溶液に、 C u C l ( 2 9 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) を加え、その混合物を 3 0 分間還流した。 R T まで冷却した後、冷 1 N H C l ( 1 0 m L ) を慎重に加え、そして減圧下にて T H F を除去し、さらに、 1 N H C l ( 3 0 m L ) を加え、その反応物を、 9 0 ° で、 1 時間加熱した。この冷却した反応混合物に、水 ( 2 0 m L ) および C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 0 m L ) を加え、相分離し、そして水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で再度抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて溶媒をエバポレートした。残渣をシリカのパッド ( これは、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で溶出する ) で濾過して、黄色液状物として、 1 - ( 3 - クロロフェニル ) ブタン - 1 - オン 2 6 A ( 3 . 1 4 g 、 9 7 % )

50

を得た。

【0357】

b) 急速に撹拌した 1 - (3 - クロロフェニル) ブタン - 1 - オン 26 A (2.86 g、15.66 mmol) に、約 -20 で、発煙 HNO<sub>3</sub> (11 mL) と濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 mL) との混合物 (これは、-20 まで冷却した) を滴下した。その反応混合物を -10 まで温め、この温度で、2 時間撹拌し、その後、氷水 (75 mL) に注ぎ、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出した。合わせた有機層を、水で 3 回、ブラインで 1 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、3 : 2 で溶出する) で濾過して、淡緑色固形物として、1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) ブタン - 1 - オン 27 A (3.40 g、95%) を得た。

10

【0358】

c) EtOH (40 mL) および H<sub>2</sub>O (20 mL) 中の 1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) ブタン - 1 - オン 27 A (3.40 g、14.94 mmol) の混合物に、鉄粉 (4.17 g、74.68 mmol) および NH<sub>4</sub>Cl (400 mg、7.47 mmol) を加え、その反応物を、90 で、30 分間急速に撹拌した。この熱反応混合物を濾過し、残渣を EtOAc でリンスし、さらに、H<sub>2</sub>O を加えた。相分離し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、黄色固形物として、1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) ブタン - 1 - オン 28 A (2.81 g、95%) を得た。

20

【0359】

d) 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) ブタン - 1 - オン 28 A (2.81 g、14.22 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 溶液に、0 で、30 分間にわたって、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中の (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (3.59 mL、21.32 mmol) を滴下し、その反応物を、15 時間にわたって、RT まで温めた。この反応混合物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、3 : 7 で溶出する) で濾過して、黄色固形物として、N - (2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 29 A (3.89 g、83%) を得た。

【0360】

【化 6 2】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.05, br s, 1H; 7.93, d, J=2.4Hz, 1H; 7.76, d, J=8.8Hz, 1H; 7.54, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 3.02, t, J=7.0Hz, 2H; 1.78, 六重項, 1H; 1.02, t, J=7.4Hz, 3H. HRMS (M<sup>+</sup>) 329.0098.

30

実施例 2 C で記述した手順により、O - (4 - クロロフェニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【0361】

(実施例 5 B : N - [4 - クロロ - 2 - (1 - エトキシイミノブチル) フェニル] トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 193) の調製)

N - エトキシフタルイミド (287 mg、1.50 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に、N, N - ジメチルエチレンジアミン (254 μL、2.20 mmol) を加え、その反応物を、RT で、15 時間撹拌した。次いで、氷酢酸 (2 mL) を加えて、この混合物を約 pH 4 に調節し、続いて、N - (2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 29 A (330 mg、1.0 mmol) を加え、その反応物を、RT で、15 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を Et<sub>2</sub>O (50 mL) に溶解し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣をシリカのパッド (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、1 : 1 で溶出する) で濾過し、減圧下にて溶媒をエバポレートし、この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、1 : 19 で溶出する) で精製して、無色油状物として、N - [4 - クロロ - 2 - (1 - エトキシイミノブチル) フェニル] トリフルオロメタ

40

50

ンスルホンアミド 193 (82 mg、22%) を得た。

【0362】

【化63】

$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.10, br s, 1H; 7.67, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.47, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.32, dd,  $J=2.4$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 4.27, q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H; 2.78, m, 2H; 1.59, 六重項, 2H; 1.37, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H; 1.02, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H. HRMS ( $M^+$ ) 372.0514.

実施例 5 A で記述した手順により、N - (2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル) トリフルオロメタンスルホンアミド 29 A を調製した。

【0363】

実施例 1 A で記述した手順と類似の手順を使用して、N - エトキシフタルイミドを調製した。

【0364】

(実施例 5 C : N - {4 - クロロ - 2 - [1 - (4 - クロロフェノキシイミノ) 2, 2 - ジメチルプロピル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 182) の調製)

N - [4 - クロロ - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピオニル) フェニル] トリフルオロメタンスルホンアミド 29 C (300 mg、0.87 mmol)、O - (4 - クロロフェニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (173 mg、0.96 mmol) および無水  $\text{NaOAc}$  (80 mg、0.96 mmol) の  $\text{EtOH}$  (20 mL) 溶液を、RT で、40 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、3 : 7 で溶出する) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。この残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE から再結晶化することにより精製して、黄色固形物として、N - {4 - クロロ - 2 - [1 - (4 - クロロフェノキシイミノ) ブチル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド 182 (40 mg、10%) を得た。融点 69 ~ 70。

【0365】

【化64】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.43, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.25, d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H; 7.18, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.01, d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H; 6.43, br s, 1H; 1.33, s, 9H.

(N - [4 - クロロ - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピオニル) フェニル] トリフルオロメタンスルホンアミド (式 29 C) の調製)

a) 3 - クロロベンズニトリル (2.0 g、14.54 mmol) および塩化第三級ブチルマグネシウム ( $\text{THF}$  中で 1 M) (15.99 mL、15.99 mmol) の  $\text{THF}$  (10 mL) 撹拌溶液に、 $\text{CuCl}$  (29 mg、0.29 mmol) を加え、その混合物を、20 時間還流した。RT まで冷却した後、冷 1 N  $\text{HCl}$  (10 mL) を慎重に加え、減圧下にて  $\text{THF}$  を除去し、さらに、1 N  $\text{HCl}$  (20 mL) を加え、その反応物を、90 で、1 時間加熱した。冷却した反応混合物に、水 (20 mL) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を加え、相分離し、そして水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で再度抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて溶媒をエバポレートして、褐色油状物として、1 - (3 - クロロフェニル) 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン 26 C (2.50 g、87%) を得た。

【0366】

b) 急速に撹拌した 1 - (3 - クロロフェニル) 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン 26 C (2.50 g、12.71 mmol) に、約 - 20 で、発煙  $\text{HNO}_3$  (10 mL) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.0 mL) の混合物 (これは、- 20 まで冷却した) を滴下した。その反応混合物を - 10 まで温め、この温度で、2 時間撹拌し、その後、氷水 (75 mL) に注ぎ、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 2 回抽出した。合わせた有機層を、水で 3 回、ブラインで 1 回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカの

10

20

30

40

50

パッド（これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、3：2で溶出する）で濾過して、淡黄色固形物として、1-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）2，2-ジメチルプロパン-1-オン27C（2.6g、85%）を得た。

【0367】

c)  $\text{EtOH}$ （10mL）および $\text{H}_2\text{O}$ （5mL）中の1-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）2，2-ジメチルプロパン-1-オン27C（1.50g、6.21mmol）の混合物に、鉄粉（1.73g、31.03mmol）および $\text{NH}_4\text{Cl}$ （166mg、3.10mmol）を加え、その反応物を、90℃で、30分間急速に攪拌した。この熱反応混合物を濾過し、残渣を $\text{EtOAc}$ でリンスし、さらに、 $\text{H}_2\text{O}$ を加えた。相分離し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、淡黄色固形物として、1-（2-アミノ-5-クロロフェニル）2，2-ジメチルプロパン-1-オン28C（920mg、70%）を得た。

10

【0368】

d) 1-（2-アミノ-5-クロロフェニル）2，2-ジメチルプロパン-1-オン28C（920mg、4.35mmol）の無水ジクロロメタン（20mL）溶液に、0℃で、30分間にわたって、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （5mL）中の $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ （1.10mL、6.52mmol）を滴下し、その反応物を、15時間にわたって、RTまで温めた。この反応混合物を、水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド（これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、3：7で溶出する）で濾過して、黄色固形物として、N-〔4-クロロ-2-（2，2-ジメチルプロピオニル）フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド29C（1.44g、96%）を得た。

20

【0369】

【化65】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05, br s, 1H; 7.87, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H; 7.69, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.49, dd,  $J=2.4$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 1.40, s, 9H.

実施例2Cで記述した手順により、O-（4-クロロフェニル）ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【0370】

30

（実施例5D：N-〔4-クロロ-2-〔1-（4-フルオロフェノキシイミノ）2，2-ジメチルプロピル〕フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド（化合物198）の調製）

N-〔4-クロロ-2-（2，2-ジメチルプロピオニル）フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド29C（280mg、0.82mmol）、O-（4-フルオロフェニル）ヒドロキシルアミン塩酸塩（200mg、1.22mmol）および無水 $\text{NaOAc}$ （100mg、1.22mmol）の $\text{EtOH}$ （20mL）溶液を、RTで、48時間攪拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、1：4～2：3で溶出する）で精製して、橙色油状物として、N-〔4-クロロ-2-〔1-（4-フルオロフェノキシイミノ）2，2-ジメチルプロピル〕フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド198（40mg、11%）を得た。

40

【0371】

【化66】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.42, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.19, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.00, m, 4H; 6.49, br s, 1H; 1.32, s, 9H. HRMS ( $\text{M}^+$ ) 452.0576.

実施例5Cで記述した手順により、N-〔4-クロロ-2-（2，2-ジメチルプロピオニル）フェニル〕トリフルオロメタンスルホンアミド29Cを調製した。

50

## 【0372】

実施例1Dで記述した手順により、O-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

## 【0373】

(実施例5E: N-{4-クロロ-2-[(4-フルオロフェノキシイミノ)シクロヘキシルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物169)の調製)

N-(4-クロロ-2-シクロヘキサンカルボニルフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド29E(410mg、1.11mmol)、O-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(200mg、1.22mmol)および無水NaOAc(100mg、1.22mmol)のEtOH(20mL)溶液を、RTで、15時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、3:7~CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出する)で精製して、白色固形物として、N-{4-クロロ-2-[(4-フルオロフェノキシイミノ)シクロヘキシルメチル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド169(200mg、38%)を得た。

## 【0374】

## 【化67】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54, d, J=8.8Hz, 1H; 7.43, dd, J=2.2 and 8.8Hz, 1H; 7.24, d, J=2.2Hz, 1H; 7.12-6.95, m, 5H; 2.56, m, 1H; 2.14, m, 1H; 1.93-1.65, m, 5H; 1.29, m, 4H.

(N-(4-クロロ-2-シクロヘキサンカルボニルフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド(式29E)の調製)

a) 3-クロロベンズニトリル(2.0g、14.54mmol)および塩化シクロヘキシルマグネシウム(Et<sub>2</sub>O中で2M)(8.0mL、15.99mmol)のTHF(20mL)撹拌溶液に、CuCl(29mg、0.29mmol)を加え、その混合物を30分間還流した。RTまで冷却した後、冷1N HCl(10mL)を慎重に加え、そして減圧下にてTHFを除去し、さらに、1N HCl(30mL)を加え、その反応物を、90℃で、1時間加熱した。この冷却した反応混合物に、水(20mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)を加え、相分離し、そして水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で再度抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下にて溶媒をエバポレートした。残渣をシリカのパッド(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出する)で濾過して、黄色液状物として、(3-クロロフェニル)シクロヘキシルメタノン26E(3.14g、97%)を得た。

## 【0375】

b) 急速に撹拌した(3-クロロフェニル)シクロヘキシルメタノン26E(3.14g、14.10mmol)に、約-20℃で、発煙HNO<sub>3</sub>(12mL)および濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.6mL)の混合物(これは、-20℃まで冷却した)を滴下した。その反応混合物を-10℃まで温め、この温度で、2時間撹拌し、その後、氷水(75mL)に注ぎ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出した。合わせた有機層を、水で3回、ブラインで1回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、3:2で溶出する)で濾過し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PEから再結晶化して、淡黄色固形物として、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)シクロヘキシルメタノン27E(2.50g、66%)を得た。

## 【0376】

c) EtOH(6mL)およびH<sub>2</sub>O(3mL)中の(5-クロロ-2-ニトロフェニル)シクロヘキシルメタノン27E(580mg、2.17mmol)の混合物に、鉄粉(605mg、10.83mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(58mg、1.08mmol)を加え、その反応物を、90℃で、30分間急速に撹拌した。この熱反応混合物を濾過し、残渣をEtOAcでリンスし、さらに、H<sub>2</sub>Oを加えた。相分離し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣をシリカ

のパッド（これは、EtOAc/PE；1：1で溶出する）で濾過して、黄色固形物として、（2-アミノ-5-クロロフェニル）シクロヘキシルメタノン28E（470mg、91%）を得た。

【0377】

d）（2-アミノ-5-クロロフェニル）シクロヘキシルメタノン28E（470mg、1.98mmol）の無水ジクロロメタン（10mL）溶液に、0 で、30分間にわたって、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3mL）中の（CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>）<sub>2</sub>O（499μL、2.97mmol）を滴下し、その反応物を、60時間にわたって、RTまで温めた。この反応混合物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド（これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、2：3で溶出する）で濾過して、白色固形物として、N-（4-クロロ-2-シクロヘキサンカルボニルフェニル）トリフルオロメタンスルホンアミド29E（340mg、47%）を得た。

【0378】

【化68】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.95, br s, 1H; 7.89, d, J=2.4Hz, 1H; 7.75, d, J=8.8Hz, 1H; 7.54, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 3.25, m, 1H; 1.95-1.70, m, 5H; 1.53-1.28, m, 5H.

実施例1Dで記述した手順により、O-（4-フルオロフェニル）ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【0379】

（実施例5F：N-[4-クロロ-2-（シクロヘキシルイソプロポキシイミノメチル）フェニル]トリフルオロメタンスルホンアミド（化合物210）の調製）

N-イソプロポキシフタルイミド（308mg、1.50mmol）のEtOH（5mL）溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン（254μL、2.20mmol）を加え、その反応物を、RTで、15時間撹拌した。次いで、氷酢酸（2mL）を加えて、この混合物を約pH4に調節し、続いて、N-（4-クロロ-2-シクロヘキサンカルボニルフェニル）-トリフルオロメタンスルホンアミド29E（370mg、1.0mmol）を加え、その反応物を、RTで、15時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をEt<sub>2</sub>O（50mL）に溶解し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、1：1で溶出する）で精製して、無色油状物として、N-[4-クロロ-2-（シクロヘキシルイソプロポキシイミノメチル）フェニル]トリフルオロメタンスルホンアミド210（390mg、91%）を得た。

【0380】

【化69】

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E異性体とZ異性体との1:1混合物) δ 10.59, br s, 1H; 8.11, br s, 1H; 7.61, d, J=8.8Hz, 1H; 7.49, d, J=8.8Hz, 1H; 7.46, d, J=2.4Hz, 1H; 7.42, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.30, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.24, d, J=2.4Hz, 1H; 4.49, m, 1H; 4.39, m, 1H; 2.97, m, 1H; 2.45, m, 1H; 1.97-1.71, m, 14H; 1.34-1.24, m, 18H. HRMS (M<sup>+</sup>) 426.0983.

実施例5Eで記述した手順により、N-（4-クロロ-2-シクロヘキサンカルボニルフェニル）トリフルオロメタンスルホンアミド29Eを調製した。

【0381】

Ishikawa, T.; Kamiyama, K.; Matsunaga, N.; Tawada, H.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. J. Antibiot., 2000, 53, 1071-1085の手順により、N-イソプロポキシフタルイミドを調製した。

## 【 0 3 8 2 】

類似の調製方法を使用して、表 8 および 8 A (下記) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物 1 6 8、1 9 1、1 9 2、1 9 5、2 0 9 および 2 1 1 ~ 2 1 3。

## 【 0 3 8 3 】

実施例 5 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 6 で提供する。

## 【 0 3 8 4 】

(表 6)

## 【 0 3 8 5 】

## 【 化 7 0 】

10

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.
168	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.34, br s, 1H; 7.71, d, J=9.0Hz, 1H; 7.57, d, J=2.4Hz, 1H; 7.40, dd, J=2.4 and 9.0Hz, 1H; 7.17-7.03, m, 4H; 2.97, m, 2H; 1.72, m, 2H; 1.09, t, J=7.8Hz, 3H.
191	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.26, br s, 1H; 7.69, d, J=8.8Hz, 1H; 7.48, d, J=2.4Hz, 1H; 7.31, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.46, m, 1H; 2.78, m, 2H; 1.60, m, 2H; 1.34, d, J=6.4Hz, 6H; 1.01, t, J=7.6Hz, 3H.
195	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.30, br s, 1H; 7.69, d, J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.31, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 4.78, m, 1H; 2.76, m, 2H; 1.88, m, 4H; 1.78-1.54, m, 6H; 1.00, t, J=7.2Hz, 3H.
211	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (E異性体とZ異性体との1:1混合物) δ 10.71, br s, 1H; 7.96, br s, 1H; 7.61, d, J=8.8Hz, 1H; 7.46, m, 2H; 7.37, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.30, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.23, d, J=2.4Hz, 1H; 4.79, m, 1H; 4.71, m, 1H; 2.92, m, 1H; 2.45, m, 1H; 1.98-1.59, m, 30H; 1.36-1.20, m, 6H.

20

(実施例 6)

図 9 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

## 【 0 3 8 6 】

(実施例 6 A : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジルオキシイミノ ) ブチル ] } トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 1 0 0) の調製)

30

a) B C l<sub>3</sub> ( C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中で 1 M ) ( 3 7 . 6 2 m L、3 7 . 6 2 m m o l ) および 1 , 2 - D C E ( 3 0 m L ) に、0 で、1 , 2 - D C E ( 3 0 m L ) 中の 4 - クロロアニリン ( 7 . 3 8 g、5 7 . 9 0 m m o l ) を滴下し、その氷冷溶液を 3 0 分間撹拌した。ブチロニトリル ( 2 . 5 2 m L、2 8 . 9 3 m m o l ) および A l C l<sub>3</sub> ( 5 . 0 2 g、3 7 . 6 2 m m o l ) を連続して加え、その反応混合物を、0 で、3 0 分間撹拌し、そして 9 0 で、2 4 時間加熱した。その溶液を 0 まで冷却し、2 N H C l ( 6 0 m L ) を加え、次いで、9 0 で、3 0 分間加熱した。この反応混合物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で 3 回抽出し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて溶媒を濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / P E、9 : 1 で溶出する) で濾過し、そして溶媒を濃縮して、黄色固形物として、1 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロフェニル ) ブタン - 1 - オン 2 8 A ( 2 . 6 8 g、4 7 % ) を得た。

40

## 【 0 3 8 7 】

b) 実施例 5 A で記述した手順により、N - ( 2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 9 A を調製した。

## 【 0 3 8 8 】

c) N - ( 2 - ブチリル - 4 - クロロフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 2 9 A ( 2 4 3 m g、0 . 7 4 m m o l )、O - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 7 6 m g、0 . 7 7 m m o l ) および無水 N a O A c ( 8 6 m g、1 . 0 5 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) 溶液を、R T で、1 5 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド (これは、C H C l<sub>3</sub> で溶出す

50



る)で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー(これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、7.5 : 82.5 ~ 3 : 17で溶出する)で精製すると、淡黄色固形物として、N - {4 - クロロ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メチルベンジルオキシイミノ)ブチル]}トリフルオロメタンスルホンアミド100(189mg、51%)を得た。融点65 ~ 66。

【0389】

【化71】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.45, br

s, 1H; 7.63, d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H; 7.46, d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H; 7.44, d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H; 7.41-7.34, m, 2H; 7.30-7.25, m, 1H; 5.27, s, 2H; 2.80, m, 2H; 1.60, m, 2H; 1.02, t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3).

10

実施例1Aで記述した手順と類似の手順を使用して、2段階で、O - (2, 4 - ジクロロベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【0390】

(実施例6B : N - {2 - [1 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシイミノ) - 2 - メチルプロピル] - 4 - クロロフェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物116)の調製)

a)  $\text{BCl}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で1M) (37.62mL、37.62mmol) および1, 2 - DCE (30mL) に、0 で、1, 2 - DCE (30mL) 中の4 - クロロアニリン (7.38g、57.90mmol) を滴下し、その氷冷溶液を30分間撹拌した。イソブチロニトリル (2.63mL、28.94mmol) および  $\text{AlCl}_3$  (5.02g、37.62mmol) を連続して加え、その反応混合物を、0 で、30分間撹拌し、そして90 で、24時間加熱した。その溶液を0 まで冷却し、2N  $\text{HCl}$  (60mL) を加え、次いで、90 で、30分間加熱した。この反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で3回抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて溶媒を濃縮した。残渣をシリカのパッド(これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、4 : 1で溶出する)で濾過し、そして溶媒を濃縮して、黄色固形物として、1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン30B (2.08g、36%)を得た。

20

【0391】

b) 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン30B (2.08g、10.52mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.54mL、11.05mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 溶液に、0 で、30分間にわたって、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 中の  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  (1.86mL、11.05mmol) を滴下した。その反応混合物を、15時間にわたって、RTまで温め、水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド(これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、4 : 1で溶出する)で濾過して、淡黄色固形物として、N - (4 - クロロ - 2 - イソブチリルフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド31B (2.93g、84%)を得た。

30

【0392】

【化72】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.91, br s, 1H; 7.92, d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H; 7.76, d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H; 7.55, dd,  $J=2.6$  and  $9.1\text{Hz}$ , 1H, 3.58, 五重項、 $J=7.0\text{Hz}$ , 1H; 1.24, d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H. HRMS ( $M^+$ ) 329.0093.

40

c) N - (4 - クロロ - 2 - イソブチリルフェニル)トリフルオロメタンスルホンアミド31B (300mg、0.91mmol)、O - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩 (270mg、0.91mmol) および無水  $\text{NaOAc}$  (75mg、0.91mmol) の  $\text{EtOH}$  (20mL) 溶液を、RTで、15時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をシリカのパッド(これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、9 : 1で溶出する)で濾過した。放射状薄層クロマトグラフィー(これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 、1 : 19で溶出する)で精製すると、淡黄色油状物として

50

、N - { 2 - [ 1 - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジルオキシミノ ) - 2 - メチルプロピル ] - 4 - クロロフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 1 1 6 ( 1 2 0 m g 、 2 3 % ) が得られた。

【 0 3 9 3 】

【 化 7 3 】

<sup>1</sup>H

n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43, br s, 1H; 7.98, s, 1H; 7.89, d, J=8.0Hz, 1H; 7.74, d, J=8.0Hz, 1H; 7.56, d, J=8.8Hz, 1H; 7.44, d, J=2.4Hz, 1H; 7.33, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 5.45, s, 2H; 3.47, 五重項、 J=7.0Hz, 1H; 1.37, d, J=7.0Hz, 6H. HRMS (M<sup>+</sup>)

10

実施例 1 A で記述した手順により、O - ( 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンジル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 3 9 4 】

( 実施例 6 C : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシミノ ) - 2 - メチルプロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 2 1 5 ) の調製 )

N - ( 4 - クロロ - 2 - イソブチリルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 3 1 B ( 2 4 4 m g 、 1 . 1 1 m m o l ) 、 O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l ) および無水 Na O A c ( 9 1 m g 、 1 . 1 1 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) を、R T で、4 8 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / P E 、 3 : 7 で溶出する ) で精製して、橙色油状物として、N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシミノ ) - 2 - メチルプロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 2 1 5 ( 8 0 m g 、 2 4 % ) を得た。

20

【 0 3 9 5 】

【 化 7 4 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56, d, J=8.8Hz, 1H;

7.45, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.27, d, J=9.0Hz, 2H; 7.23, d, J=2.4Hz, 1H; 7.07, d, J=9.0Hz, 2H; 2.94, m, 1H; 1.37, s, 3H; 1.19, s, 3H.

30

シン ( Z ) - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシミノ ) - 2 - メチルプロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミドとアンチ ( E ) - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシミノ ) - 2 - メチルプロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミドとの異性体混合物 ( 2 1 0 m g 、 6 2 % ) もまた、橙色油状物として、単離した。

【 0 3 9 6 】

実施例 6 B で記述した手順により、N - ( 4 - クロロ - 2 - イソブチリルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 3 1 B を調製した。

【 0 3 9 7 】

実施例 2 C で記述した手順により、O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

40

【 0 3 9 8 】

類似の調製方法を使用して、表 8 および 8 A ( 下記 ) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物 9 2 、 9 8 、 9 9 、 1 0 1 、 1 0 2 、 1 0 8 、 1 1 0 ~ 1 1 5 、 1 1 7 ~ 1 1 9 、 1 2 1 および 2 1 6 。

【 0 3 9 9 】

実施例 6 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 7 により、提供する。

【 0 4 0 0 】

50

(表 7 )  
 【 0 4 0 1 】  
 【 化 7 5 】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
92	δ 11.48, br s, 1H; 7.67-7.60, m, 3H; 7.50, d, J=8.0Hz, 2H; 7.46, d, J=2.2Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.2 and 8.6Hz, 1H; 5.25, s, 2H; 2.82, m, 2H; 1.61, m, 2H; 1.00, t, J=7.2 Hz, 3H.
98	δ 11.03, br s, 1H; 7.96, s, 1H; 7.86, d, J=8.2 Hz, 1H; 7.72, d, J=8.2 Hz, 1H; 7.62, d, J=8.8Hz, 1H; 7.47, d, J=2.4Hz, 1H; 7.32, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 5.45, s, 2H; 2.84, m, 2H; 1.62, m, 2H; 1.04, t, J=7.2Hz, 3H.
108	δ 9.75, br s, 1H; 7.66, d, J=8.0Hz, 2H; 7.58-7.47, m, 3H; 7.43, d, J=2.2Hz, 1H; 7.31, dd, J=2.2 and 8.8Hz, 1H; 5.23, s, 2H; 3.42, 七重項、 J=7.3Hz, 1H; 1.35, d, J=7.3Hz, 6H.
119	(250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.79, br s, 1H; 7.56, d, J=7.0Hz, 1H; 7.44, d, J=1.4Hz, 1H; 7.41, d, J=1.8Hz, 1H; 7.36-7.26, m, 3H; 5.23, s, 2H; 3.37, 七重項、 J=5.8Hz, 1H; 1.32, d, J=5.8Hz, 6H.
121	δ 10.73, br s, 1H; 7.97, s, 1H; 7.86, d, J=8.2Hz, 1H; 7.74, d, J=8.2Hz, 1H; 7.63, dd, J=9.2Hz and J <sub>HF</sub> =5.2Hz, 1H; 7.23, dd, J=3.4Hz and J <sub>HF</sub> =10.2Hz, 1H; 7.13-7.03, m, 1H; 5.48, s, 2H; 2.39, s, 3H.

10

20

( 実施例 7 )

図 10 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

【 0 4 0 2 】

( 実施例 7 A : N - { 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシイミノ ) エチル ] - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 199 ) の調製 )  
 N - ( 2 - アセチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 35 ( 250 mg、0.75 mmol )、O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 148 mg、0.82 mmol ) および無水 NaOAc ( 67 mg、0.82 mmol ) の EtOH ( 15 mL ) 溶液を、RT で、20 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をシリカのパッド ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出する ) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE から再結晶化することにより精製して、淡黄色固形物として、N - { 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェノキシイミノ ) エチル ] - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 199 ( 310 mg、90% ) を得た。融点 89 ~ 90 。

30

【 0 4 0 3 】

【 化 7 6 】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.41, br s, 1H; 8.02, s, 1H; 7.76, d, J=8.6Hz, 1H; 7.56, m, 1H; 7.36, d, J=9.2Hz, 2H; 7.12, d, J=9.2Hz, 2H; 2.60, s, 3H.

40

( N - ( 2 - アセチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 35 の調製 )

a) 水素化ナトリウム ( 1.60 g、66.50 mmol ) の DMSO ( 60 mL ) 懸濁液に、DMSO ( 20 mL ) に溶解したニトロエタン ( 1.91 mL、26.60 mmol ) および 4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾトリフルオライド ( 3.0 g、13.30 mmol ) の混合物を滴下し、その反応混合物を、RT で、2 時間撹拌した。氷酢酸 / 水 ( 1 : 1 ) を加えて、この混合物を約 pH 4 にし、そして EtOAc ( 50 mL ) を加え、相分離し、そして水相を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機物を水で 2 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて溶媒を除去した。残渣をシリカのパッド ( これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE ; 1 : 1 で溶出する ) で濾過して、橙色油状物として、2 - ニトロ

50

- 1 - ( 1 - ニトロエチル ) - 4 - トリフルオロメチルベンゼン 3 2 ( 3 . 0 5 g、8 7 % ) を加えた。

【 0 4 0 4 】

b ) 2 - メチル - 2 - プロパノール ( 2 0 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 3 1 3 m g、1 3 . 0 2 m m o l ) に、2 - ニトロ - 1 - ( 1 - ニトロエチル ) - 4 - トリフルオロメチルベンゼン 3 2 ( 1 . 7 2 g、6 . 5 1 m m o l ) を加え、その反応混合物を、4 0 で、3 0 分間撹拌した。冷 E t O A c ( 6 0 m L ) を加え、その反応物を 0 まで冷却し、そして氷 ( 約 3 0 g ) と、過マンガン酸カリウム ( 1 . 0 3 g、6 . 5 1 m m o l ) およびホウ酸 ( 4 0 3 m g、6 . 5 1 m m o l ) の冷水溶液 ( 4 0 m L ) とを加えた。0 で 1 時間激しく撹拌した後、メタ重亜硫酸ナトリウム ( 1 M、1 4 m L ) および硫酸 ( 1 N、2 6 m L ) を加え、その反応混合物を E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして真空下にて溶媒を除去した。残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / P E ; 1 : 1 で溶出する ) で濾過して、黄色固形物として、1 - ( 2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) エテノン 3 3 ( 6 0 7 m g、4 0 % ) を得た。

10

【 0 4 0 5 】

c ) E t O H ( 3 0 m L ) 中の 1 - ( 2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) エテノン 3 3 ( 1 . 4 4 g、6 . 1 8 m m o l ) と  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 5 m L ) との混合物に、鉄粉 ( 1 . 7 2 g、3 0 . 8 8 m m o l ) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 6 5 m g、3 . 0 9 m m o l ) を加え、その反応物を、9 0 で、3 0 分間急速に撹拌した。この熱反応混合物を濾過し、残渣を E t O A c でリンスし、さらに、 $\text{H}_2\text{O}$  を加えた。相分離し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣をシリカのパッド ( これは、E t O A c / P E ; 1 : 1 で溶出する ) で濾過して、黄色固形物として、1 - ( 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) エタノン 3 4 ( 1 . 2 0 g、9 6 % ) を得た。

20

【 0 4 0 6 】

d ) 1 - ( 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) エタノン 3 4 ( 1 . 2 1 g、5 . 9 6 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 溶液に、0 で、3 0 分間にわたって、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 5 m L ) 中の  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  ( 2 . 0 m L、1 1 . 9 1 m m o l ) を滴下し、その反応物を、6 0 時間にわたって、RT まで温めた。この反応混合物を、水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶出する ) で濾過して、黄色固形物として、N - ( 2 - アセチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 3 5 ( 1 . 2 3 g、6 2 % ) を得た。

30

【 0 4 0 7 】

【 化 7 7 】

$^1\text{H}$  n.m.r. ( 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  12.15, br s, 1H; 8.09, m, 2H; 7.53, m, 1H; 2.77, s, 3H.

実施例 2 C で記述した手順により、O - ( 4 - クロロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

40

【 0 4 0 8 】

( 実施例 7 B : N - { 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシイミノ ) エチル ] - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 2 0 0 ) の調製 )

N - ( 2 - アセチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 3 5 ( 2 8 0 m g、0 . 8 4 m m o l )、O - ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 5 0 m g、0 . 9 2 m m o l ) および無水  $\text{NaOAc}$  ( 7 5 m g、0 . 9 2 m m o l ) の E t O H ( 1 5 m L ) 溶液を、RT で、2 4 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / P E ; 1 : 1 ~ 4 : 1 で溶出する ) で精製し、そして減圧下にて溶媒を除去した。C H

50

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$  / PE から再結晶化すると、無色結晶として、N - { 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシイミノ ) エチル ] - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 200 ( 300 mg、81% ) が得られた。融点 95 ~ 96 。

【 0 4 0 9 】

【 化 7 8 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.48, br s, 1H; 8.01, s, 1H;

7.76, d, J=8.4Hz, 1H; 7.55, m, 1H; 7.19-7.04, m, 4H; 2.60, s, 3H.

実施例 1 D で記述した手順により、O - ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドロキシルアミン塩酸塩を調製した。

【 0 4 1 0 】

( 実施例 7 C : N - [ 2 - ( 1 - アリルオキシイミノエチル ) - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 241 ) の調製 )

N - ( 2 - アセチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) トリフルオロメタンスルホンアミド 35 ( 168 mg、0.50 mmol )、O - アリルヒドロキシアミン塩酸塩 ( 60 mg、0.53 mmol ) および無水 NaOAc ( 43 mg、0.53 mmol ) の EtOH ( 3 mL ) 溶液を、RT で、15 時間撹拌した。その反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / PE、1 : 99 で溶出する ) で精製して、無色油状物として、N - [ 2 - ( 1 - アリルオキシイミノエチル ) - 5 - トリフルオロメチルフェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 241 ( 155 mg、80% ) を得た。

【 0 4 1 1 】

【 化 7 9 】

$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.82, br s, 1H; 7.98, s, 1H;

7.65, d, J=8.2Hz, 1H; 7.49, d, J=8.2Hz, 1H; 6.02, m, 1H; 5.44, d,  $^3J$ =17.2Hz, 1H; 5.37,

d,  $^3J$ =10.4Hz, 1H; 4.72, d, J=6.0Hz, 2H; 2.38, s, 3H. HRMS ( $M^+$ ) 390.0465.

類似の調製方法を使用して、表 8 および 8 A ( 下記 ) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した : 化合物 201、214、217 ~ 222 および 235 ~ 240。

【 0 4 1 2 】

実施例 7 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 10 により、提供する。

【 0 4 1 3 】

( 表 10 )

【 0 4 1 4 】

【 化 8 0 】

化合物 #	$^1\text{H}$ n.m.r.(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
235	$\delta$ 12.40, br s, 1H; 7.99, s, 1H; 7.66, d, J=8.2Hz, 1H; 7.47, d, J=8.2Hz, 1H; 4.50, m, 1H; 2.37, s, 3H; 1.37, d, J=6.4Hz, 6H.

( 実施例 8 )

図 11 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

【 0 4 1 5 】

( 実施例 8 A : N - { 4 - クロロ - 2 - [ 5 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 3 - イル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 229 ) の調製 )

a) 4 - [ 1 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) ビニル ] モルホリン ( 1.23 g、4.77 mmol ) および  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 731  $\mu\text{L}$ 、5.25 mmol ) の無水  $\text{CHCl}_3$  ( 30 mL ) 溶液に、塩化 5 - クロロ - 2 - ニトロベンゾヒドロキシモイル 37 ( 1.18 g

、5.02 mmol)の無水 $\text{CHCl}_3$  (15 mL)溶液を滴下し、その反応物を、RTで、24時間撹拌した。次いで、この反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 30 mL)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣を $\text{THF}$  (22 mL)に溶解し、2 N  $\text{HCl}$  (42 mL)を加え、その混合物を、75 で、8時間加熱した。一旦、この反応混合物を冷却すると、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (110 mL)を加え、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 75 mL)で抽出した。合わせた有機物を $\text{H}_2\text{O}$  (75 mL)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{PE}$ 、3 : 2で溶出する)で濾過し、そして減圧下にて溶媒を濃縮して、白色固形物として、3 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) イソキサゾール 38 A (1.23 g、66%)を得た。

10

【0416】

【化81】

 $^1\text{H}$  n.m.r.

(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.04, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.96, d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H; 7.75, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.63, dd,  $J=2.2$  and  $8.6\text{Hz}$ , 1H; 7.56, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.43, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.06, s, 1H.

b) 3 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) イソキサゾール 38 A (919 mg、2.49 mmol)の $\text{MeOH}$  (90 mL)懸濁液を、RTで、1時間、そして65 で、30分間撹拌した。これに、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.32 g、12.43 mmol)を加え、続いて、15分間にわたって、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (2.49 g、12.43 mmol)の $\text{H}_2\text{O}$  (35 mL)溶液を滴下した。温度を70 まで上げ、その反応混合物をさらに30分間撹拌した。 $\text{EtOAc}$  (120 mL)を加え、この反応混合物をRTまで冷却した。濾過により固形物を除去し、そして $\text{EtOAc}$ でさらに洗浄した。有機相を分配し、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、次いで、シリカのパッド (これは、 $\text{EtOAc}$  /  $\text{PE}$ 、1 : 1で溶出する)で濾過した。減圧下にて溶媒を濃縮して、黄色固形物として、4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル]フェニルアミン 39 A (554 mg、68%)を得た。

20

【0417】

30

【化82】

$^1\text{H}$  n.m.r. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.93, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.58, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.50, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H; 7.42, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 7.27, s, 1H; 7.17, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H; 6.75, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H.

c) 4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル]フェニルアミン 39 A (84 mg、0.25 mmol)の無水ジクロロメタン (25 mL)溶液に、0 で、10分間にわたって、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)中の $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  (62  $\mu\text{L}$ 、0.37 mmol)を滴下し、その反応物を、一晩にわたって、RTまで温めた。この反応混合物を、 $\text{H}_2\text{O}$ に次いでブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{PE}$ 、4 : 1で溶出する)で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{PE}$ 、1 : 9 ~ 1 : 4で溶出する)で精製して、白色固形物として、N - {4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド 229 (54 mg、46%)を得た。融点 142 ~ 144 。

40

【0418】

## 【化 8 3】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ10.46, br s, 1H; 7.96, d, J=8.4Hz, 1H; 7.79, d, J=9.0Hz, 1H; 7.70, d, J=2.4Hz, 1H; 7.61, d, J=1.8Hz, 1H; 7.46, m, 2H; 7.34, s, 1H.

(塩化5-クロロ-2-ニトロベンゾヒドロキシモイル37の調製)

a) 5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド(2.85g、15.40mmol)のEtOH(10mL)溶液に、H<sub>2</sub>O(10mL)、氷(約7mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.12g、16.18mmol)、50%NaOH(307μL、3.84mmol)およびEtOH(50mL)を順次加えた。その反応物を、RTで、1時間攪拌し、その後、H<sub>2</sub>O(10mL)を加え、この混合物をEt<sub>2</sub>O(2×75mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて約10mLまで濃縮した。次いで、H<sub>2</sub>O(50mL)を急速に加えると、沈澱物が形成され、これを濾過により集めて、黄色固形物として、5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドオキシム36(2.65g、86%)を得た。

10

## 【0419】

b) 5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドオキシム36(1.0g、4.99mmol)の1,2-DCE(25mL)および2-PrOH(6.3mL)溶液に、約-10で、次亜塩素酸第三級ブチル(780μL、6.48mmol)を一度に加え、その反応物を、RTで、30分間急速に攪拌した。減圧下にて(50で)溶媒を除去して、白色固形物として、塩化5-クロロ-2-ニトロベンゾヒドロキシモイル37(1.11g、95%)を得た。

20

## 【0420】

## 【化 8 4】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.56, br s, 1H;

7.96, d, J=8.4Hz, 1H; 7.59, m, 2H.

(実施例8B: N-{4-クロロ-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-3-イル]フェニル}トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物231)の調製)

30

a) 4-[1-(2,4-ジクロロフェニル)ビニル]モルホリン(500mg、2.22mmol)およびEt<sub>3</sub>N(340μL、2.44mmol)の無水CHCl<sub>3</sub>(20mL)溶液に、塩化5-クロロ-2-ニトロベンゾヒドロキシモイル37(548mg、2.33mmol)の無水CHCl<sub>3</sub>(10mL)溶液を滴下し、その反応物を、RTで、24時間攪拌した。次いで、この反応混合物をH<sub>2</sub>O(2×30mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をTHF(10mL)に溶解し、2NHCl(20mL)を加え、その混合物を、75で、7時間加熱した。一旦、この反応混合物を冷却すると、5%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50mL)を加え、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)で抽出した。合わせた有機物をH<sub>2</sub>O(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド(これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE、3:2で溶出する)で濾過し、そして減圧下にて溶媒を濃縮して、白色固形物として、3-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール38B(465mg、62%)を得た。

40

## 【0421】

## 【化 8 5】

<sup>1</sup>H n.m.r.

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.01, m, 2H; 7.73, d, J=2.2Hz, 1H; 7.62, dd, J=2.2 and 8.4Hz, 1H; 7.12-6.93, m, 2H; 6.77, d, J=3.6Hz, 1H.

b) 3-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)

50

イソキサゾール 38B (250 mg、0.74 mmol) の MeOH (25 mL) 懸濁液を、RT で、1 時間、そして 65、30 分間撹拌した。これに、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (394 mg、3.71 mmol) を加え、続いて、15 分間にわたって、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (760 mg、3.71 mmol) の H<sub>2</sub>O (10 mL) 溶液を滴下した。温度を 70 まで上げ、その反応混合物をさらに 30 分間撹拌した。EtOAc (30 mL) を加え、この反応混合物を RT まで冷却した。濾過により固形物を除去し、そして EtOAc でさらに洗浄した。有機相を分配し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、次いで、シリカのパッド (これは、EtOAc / PE、1 : 1 で溶出する) で濾過した。減圧下にて溶媒を濃縮して、黄色固形物として、4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] フェニルアミン 39B (71 mg、34%) を得た。

10

【0422】

【化86】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.99, m, 1H; 7.50, d, J=2.4Hz, 1H; 7.17, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.11-6.95, m, 3H; 6.74, d, J=8.8Hz, 1H.

c) 4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] フェニルアミン 39B (71 mg、0.23 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0 で、10 分間にわたって、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (43 μL、0.26 mmol) を滴下し、その反応物を、一晩にわたって、RT まで温めた。この反応混合物を、H<sub>2</sub>O に次いでブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。残渣をシリカのパッド (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、4 : 1 で溶出する) で濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。残渣を放射状薄層クロマトグラフィー (これは、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE、1 : 9 ~ 3 : 7 で溶出する) で精製して、淡黄色固形物として、N - {4 - クロロ - 2 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] フェニル} トリフルオロメタンスルホンアミド 231 (33 mg、32%) を得た。融点 117 ~ 119。

20

【0423】

【化87】

<sup>1</sup>H n.m.r. (200 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.46, br s, 1H; 8.02, m, 1H; 7.79, d, J=8.8Hz, 1H; 7.70, d,

30

J=2.4Hz, 1H; 7.46, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.15-6.98, m, 3H.

類似の調製方法を使用して、表 9 および 9A (下記) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した：化合物 225 ~ 228、230、および 291 ~ 295。

【0424】

実施例 8 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 11 により、提供する。

【0425】

(表 11)

【0426】

【化88】

40

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r. (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
291	δ 10.67, br s, 1H; 7.75, d, J=8.8Hz, 1H; 7.58, d, J=2.4Hz, 1H; 7.41, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 6.39, s, 1H; 2.85, m, 2H; 1.76, m, 2H; 1.44, m, 2H; 0.98, t, J=7.2Hz, 3H.
293	δ 10.47, br s, 1H; 8.57, d, J=1.6Hz, 1H; 7.78, d, J=8.8Hz, 1H; 7.62, d, J=2.4Hz, 1H; 7.45, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 6.79, d, J=1.6Hz, 1H.

(実施例 9)

50



図 12 で図示した反応スキームに従って、以下の化合物を調製した。

【0427】

(実施例 9A : N - アセチル - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロベンジルオキシミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 307 ) の調製)

アセトン ( 5 mL ) 中の N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロベンジルオキシミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 11 ) ( 150 mg、0.33 mmol ) および  $K_2CO_3$  ( 137 mg、0.99 mmol ) の混合物に、塩化アセチル ( 70  $\mu$ L、0.99 mmol ) を加え、その反応物を、RT で、2 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を  $CHCl_3$  ( 20 mL ) に溶解し、 $H_2O$  ( 15 mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、EtOAc / PE、1 : 19 で溶出する ) で精製して、淡黄色固形物として、N - アセチル - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - クロロベンジルオキシミノ ) プロピル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 307 ( 156 mg、95% ) を得た。融点 64 ~ 66 。

【0428】

【化 89】

$^1H$  n.m.r. (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51, d, J=2.4Hz,

1H; 7.42, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.30, m, 4H; 7.23, d, J=2.4Hz, 1H; 5.12, m, 2H;

2.83, m, 1H; 2.67, m, 1H; 1.91, s, 3H; 1.18, t, J=7.6Hz, 3H.

(実施例 9B : N - カルボニルエトキシ - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシミノ ) エチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 310 ) の調製)

アセトン ( 5 mL ) 中の N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシミノ ) エチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド ( 化合物 129 ) ( 150 mg、0.37 mmol ) および  $K_2CO_3$  ( 151 mg、1.10 mmol ) の混合物に、クロロギ酸エチル ( 105  $\mu$ L、1.10 mmol ) を加え、その反応物を、RT で、21 時間撹拌した。この反応混合物を真空下にて濃縮し、そして残渣を  $Et_2O$  ( 50 mL ) に溶解し、 $H_2O$  ( 40 mL ) に次いでブライン ( 40 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。この残渣を放射状薄層クロマトグラフィー ( これは、EtOAc / PE、1 : 19 で溶出する ) で精製して、淡黄色油状物として、N - カルボニルエトキシ - N - { 4 - クロロ - 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェノキシミノ ) エチル ] フェニル } トリフルオロメタンスルホンアミド 310 ( 85 mg、回収された出発物質を基準にして、63% ) を得た。

【0429】

【化 90】

$^1H$  n.m.r. (400 MHz,

$CDCl_3$ )  $\delta$  7.52, d, J=2.4Hz, 1H; 7.45, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.26, d, J=2.4Hz, 1H;

7.14, m, 2H; 6.98, m, 2H; 4.24, m, 1H; 4.15, m, 1H; 2.41, s, 3H; 1.15, t, J=7.2Hz, 3H.

HRMS ( $M^+$ ) 482.0316.

類似の調製方法を使用して、表 13 ( 下記 ) で列挙するように、以下のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物を調製した : 化合物 296 ~ 306、308、309 および 311 ~ 323。

【0430】

実施例 9 の化合物についてのさらなるデータは、以下の表 12 により、提供する。

【0431】

( 表 12 )

10

20

30

40

50

【 0 4 3 2 】

【 化 9 1 】

化合物 #	<sup>1</sup> H n.m.r.(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
308	δ 7.56, d, J=2.4Hz, 1H; 7.49, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.26, d, J=8.8Hz, 1H; 7.09, m, 2H; 7.00, m, 2H; 2.43, s, 3H; 2.17, s, 3H.
312	δ 7.49, d, J=2.4Hz, 1H; 7.42, dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H; 7.35, d, J=8.8Hz, 1H; 7.14, m, 2H; 7.02, m, 2H; 2.43, s, 3H; 2.34, m, 2H; 1.66, m, 2H; 0.95, t, J=7.2Hz, 3H.

( 実施例 1 0 )

10

( 代表的な化合物のリスト )

上記のように、実施例 1 ~ 9 の方法に従って、全体で 3 2 3 種の化合物を調製した。これらを、次のように、以下の表 8、8 A、9、9 A および 1 3 で要約する。

【 0 4 3 3 】

( 表 8、8 A、9、9 A および 1 3 における略語 )

「 C # 」は、化合物番号であり ; 「 [ M <sup>+</sup> ] 」は、高解像度質量分光法により読み取られる質量であり ; そして「 M P 」は、測定可能である場合、化合物の融点 ( ) である。

【 0 4 3 4 】

単に便宜上、これらの表における全ての化合物は、C = N 結合の周りの単一のアンチ ( E ) - 異性体として、描写されている。しかしながら、本発明の化合物は、そのように限定されることを意味せず、むしろ、描写された構造はまた、上記で考察されるように、立体異性体および / またはそれらの混合物などを表わすことを意味する。

20

【 0 4 3 5 】

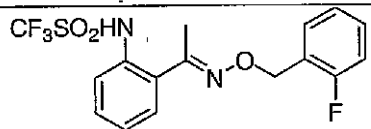
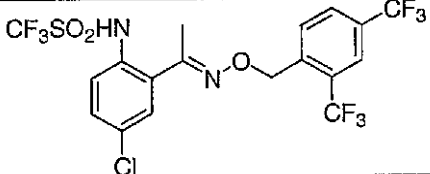
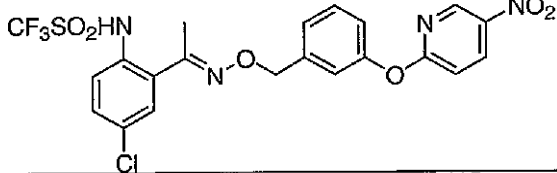
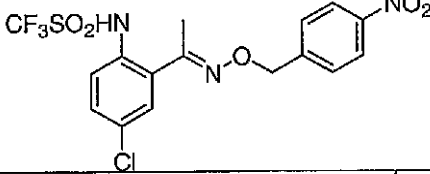
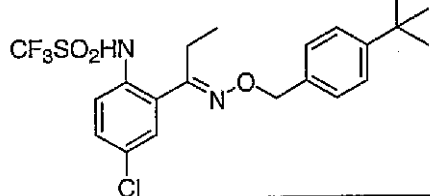
表 8 は、式 ( I ) ( 上記 ) に基づいた化合物 1 ~ 2 2 4 を提供する。

【 0 4 3 6 】

( 表 8 )

【 0 4 3 7 】

【化 9 2】

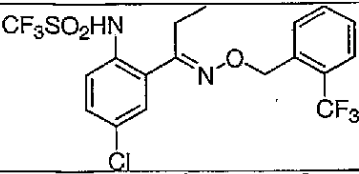
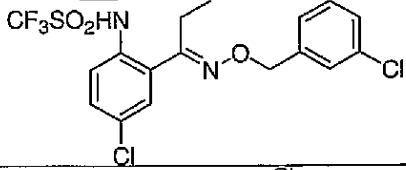
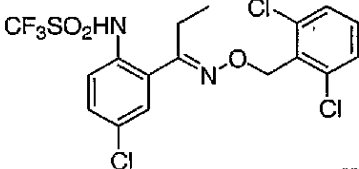
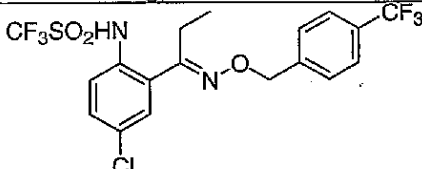
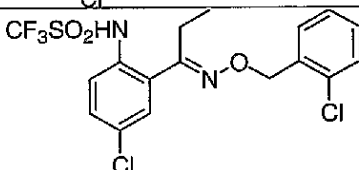
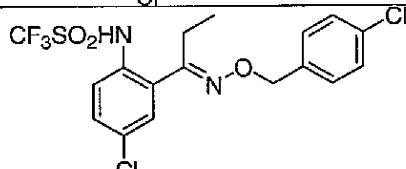
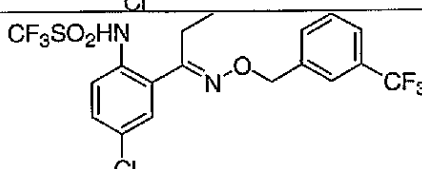
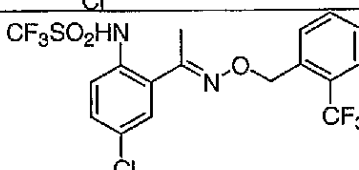
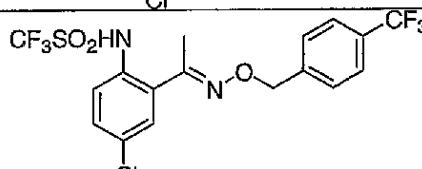
C#	化合物構造	Mp (°C)	[M <sup>*</sup> ]
1			
2			542.0102
3			
4		95-96	
5		73-74	

【 0 4 3 8 】

10

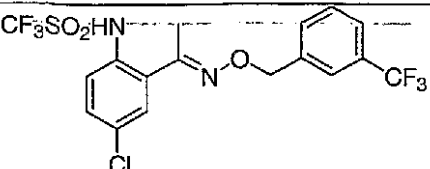
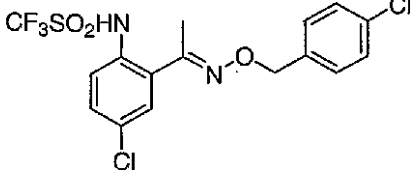
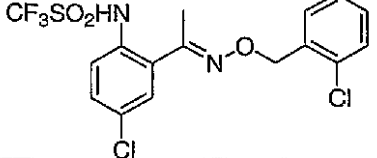
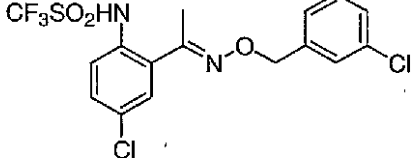
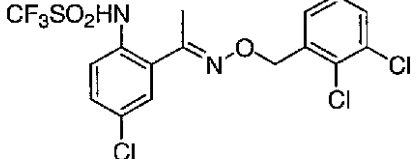
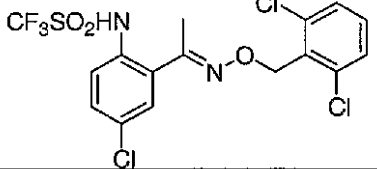
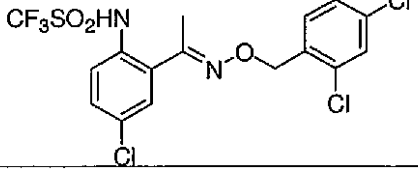
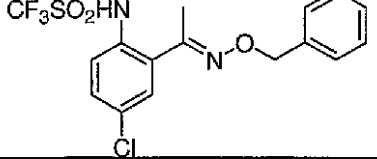
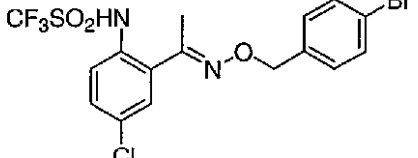
20

【化 9 3】

6		49-51	
7		60-61	
8		113-115	
9		76-77	
10		60-61	
11		54-55	
12			
13		99-100	
14		69-70	

【 0 4 3 9 】

【化 9 4】

15		83-85	
16		86-87	
17		69-71	
18		49-51	
19		50-52	
20		129-130	
21		108-109	
22		107-108	
23		80-81	

【 0 4 4 0 】

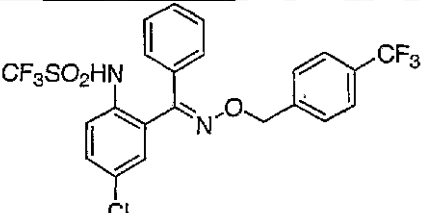
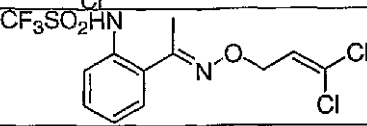
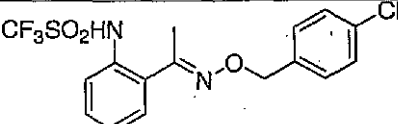
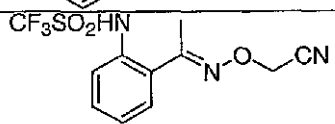
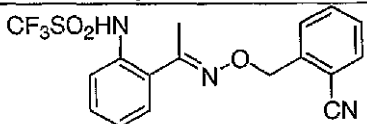
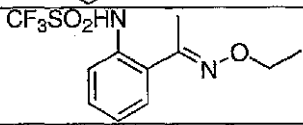
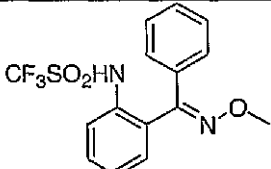
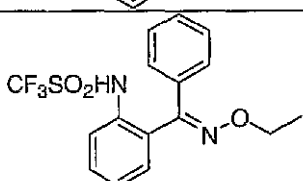
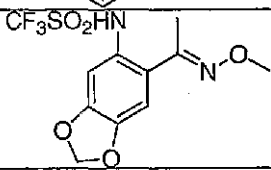
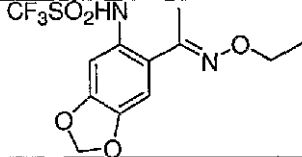
10

20

30

40

【化 9 5】

24			
25			389.9812
26			
27		97-99	
28			
29			310.0599
30			
31			
32		84-86	
33			

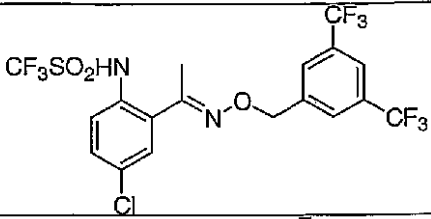
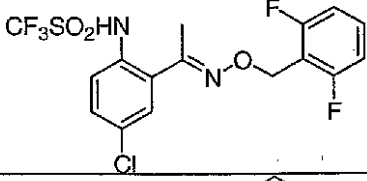
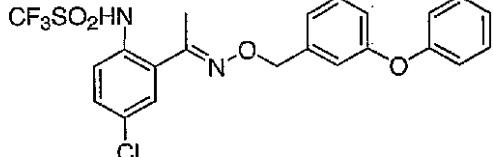
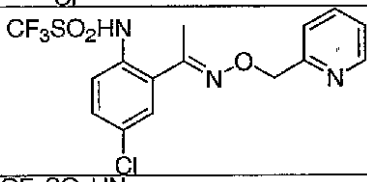
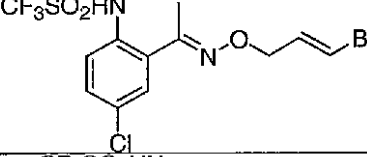
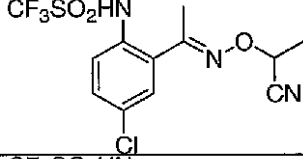
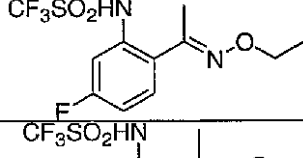
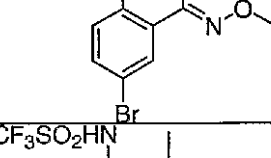
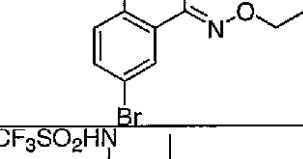
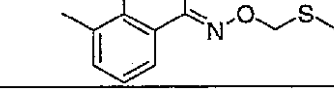
【 0 4 4 1 】

【化 9 6】

34		40-42	
35		71-73	
36		55-57	
37			358.0357
38		61-62	
39		105-106	
40			
41			
42			
43			
44			

【 0 4 4 2 】

【化 9 7】

45			
46			
47			
48		120-122	
49			
50			
51		84-86	
52		68-70	
53		52-54	
54			356.0455

【 0 4 4 3 】



10

20

30

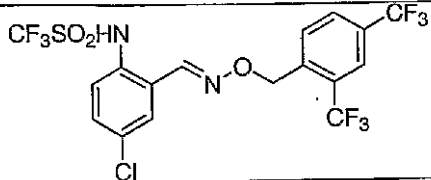
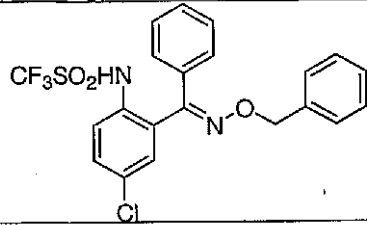
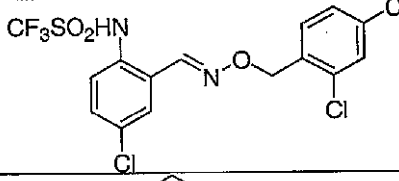
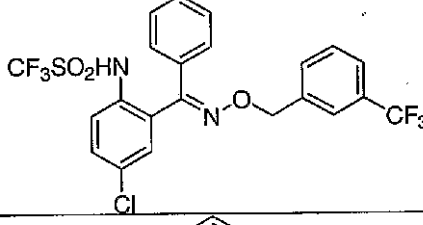
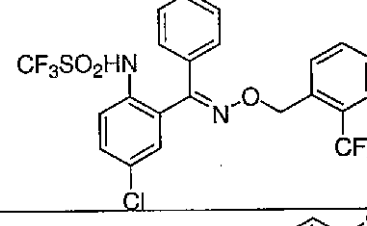
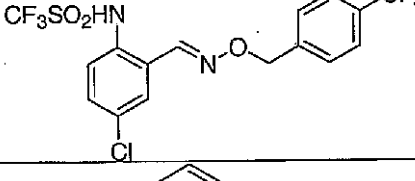
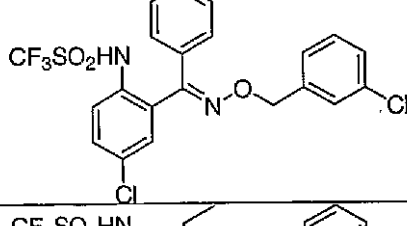
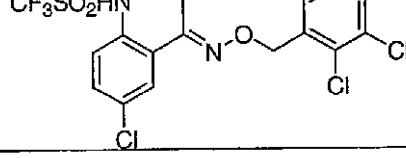
68-70

55-56

40

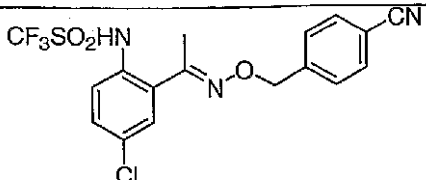
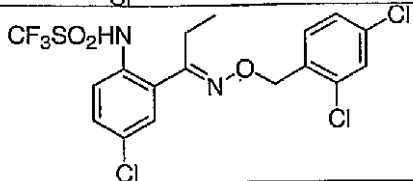
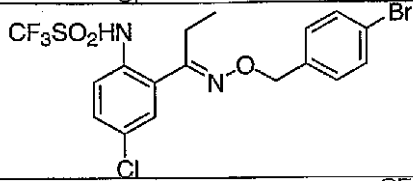
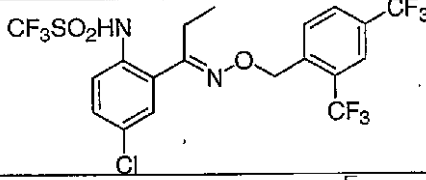
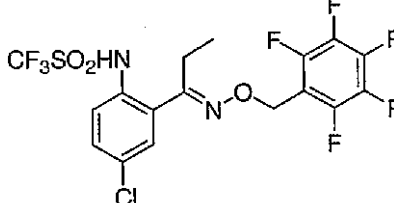
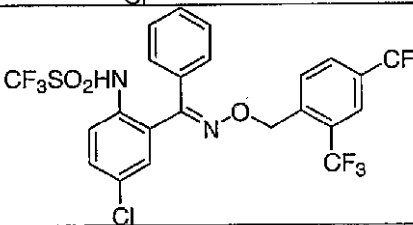
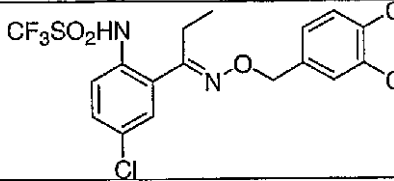
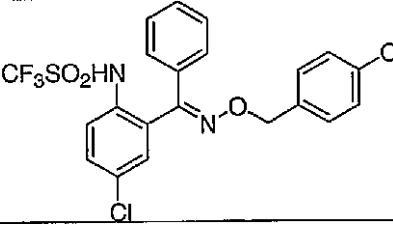
【 0 4 4 4 】

【化 9 9】

65		65-67	
66			10
67			
68		65-66	20
69		42-44	
70		83-84	30
71			
72		53-55	40

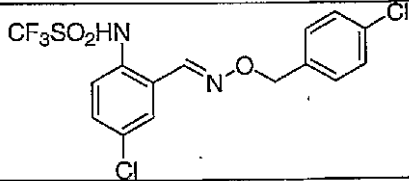
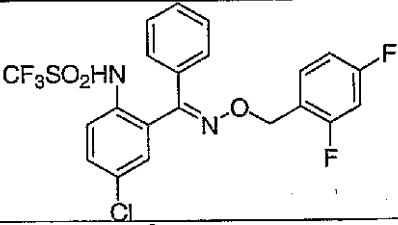
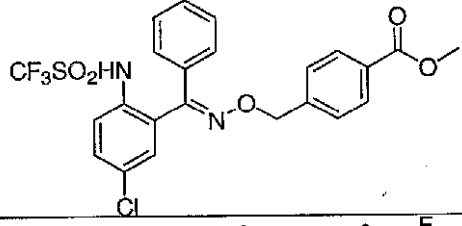
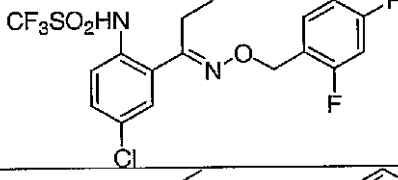
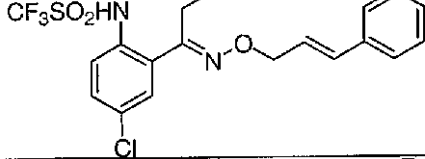
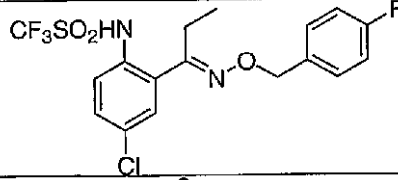
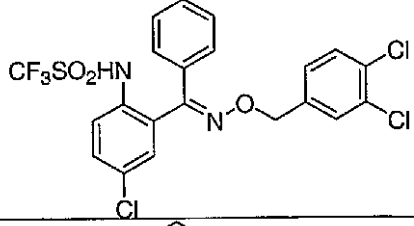
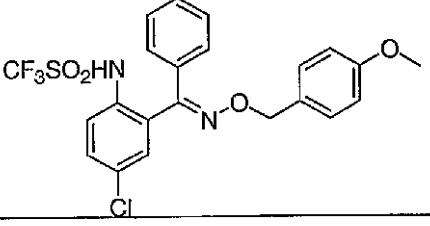
【 0 4 4 5 】

【化 1 0 0】

73		91-92	
74			
75		48-51	
76			556.0254
77			
78			
79			487.9726
80		122-123	

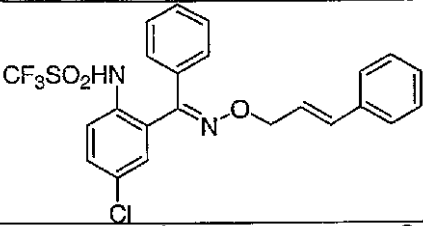
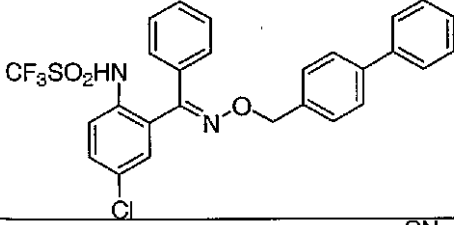
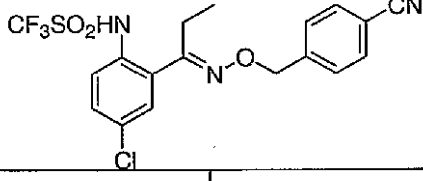
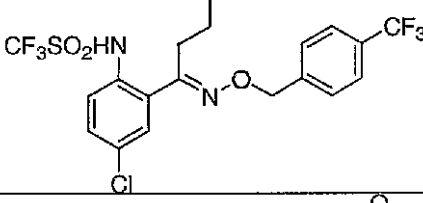
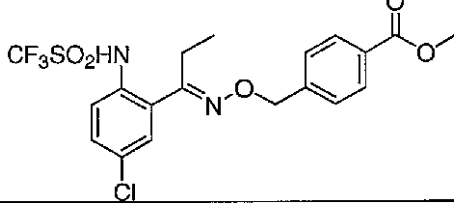
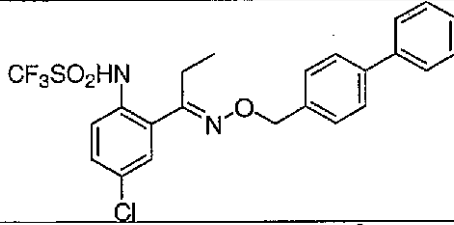
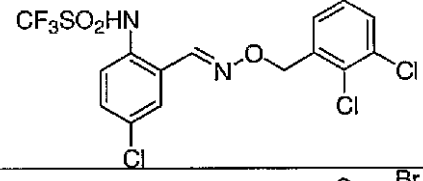
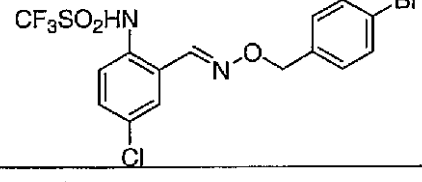
【 0 4 4 6】

【化 1 0 1】

81			
82		79-81	
83			
84			456.0327
85		46-48	
86		36-38	
87		87-88	
88		89-91	

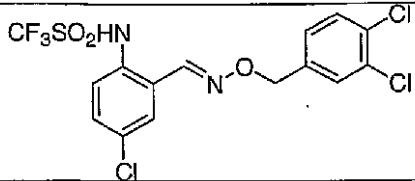
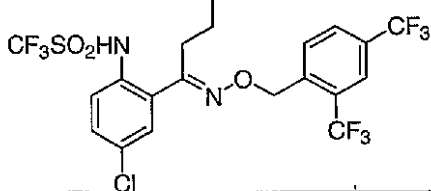
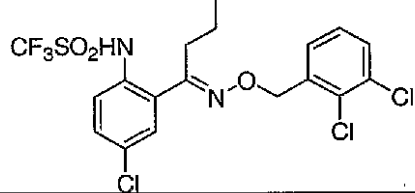
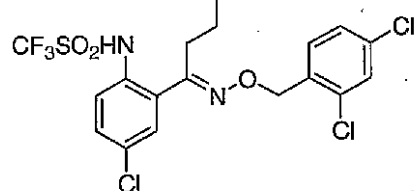
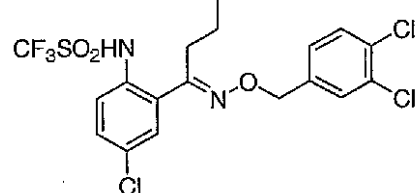
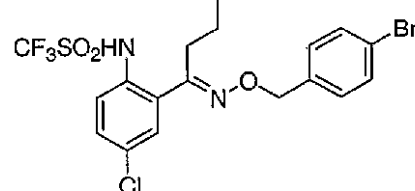
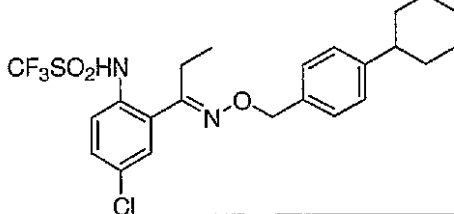
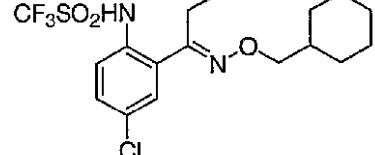
【 0 4 4 7 】

【化 1 0 2】

89			
90			
91		47-49	
92		78-79	
93		63-65	
94			
95		86-88	
96			469.9316

【 0 4 4 8】

【化 1 0 3】

97			459.9422
98			570.0426
99			
100		65-66	
101			
102			
103			
104		65.5-67	

10

20

30

40

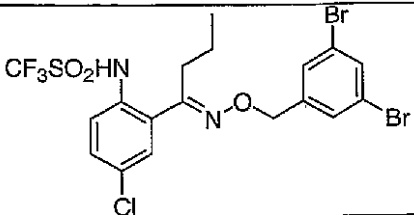
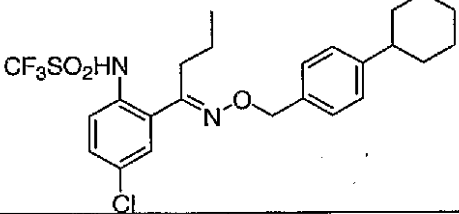
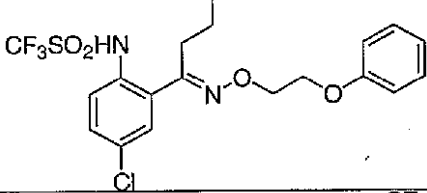
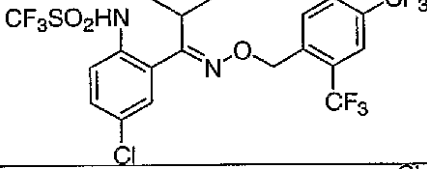
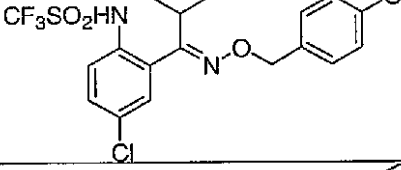
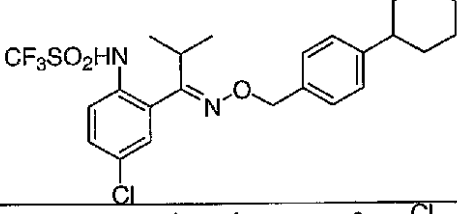
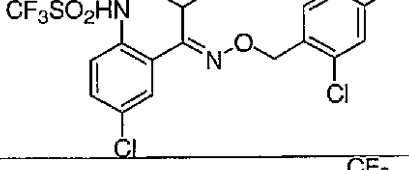
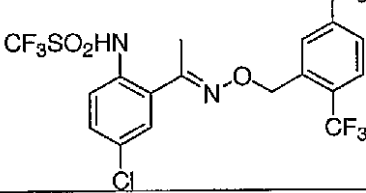
【 0 4 4 9 】

【化 1 0 4】

105			
106			
107			
108			502.0551
109			
110			
111			440.1145
112		44-46	

【 0 4 5 0】

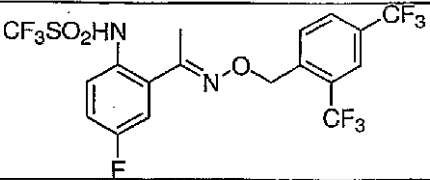
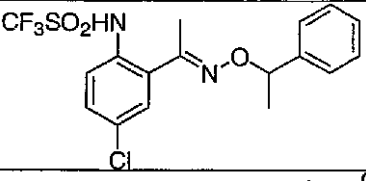
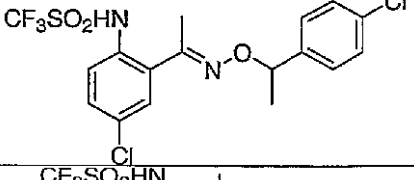
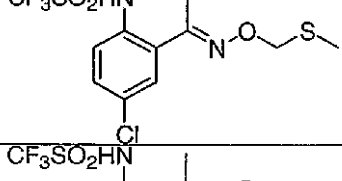
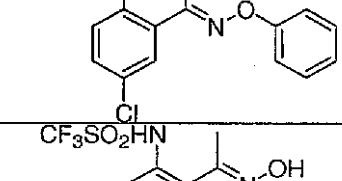
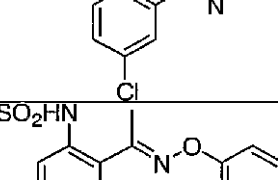
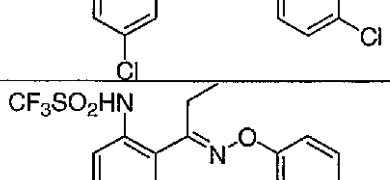
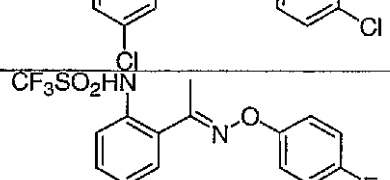
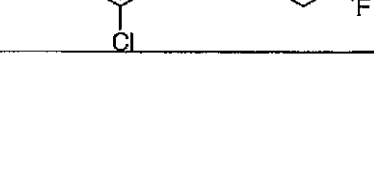
【化 1 0 5】

113			
114			
115			
116			570.0417
117			
118			
119			501.9889
120		73-75	

【 0 4 5 1】

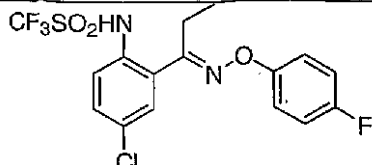
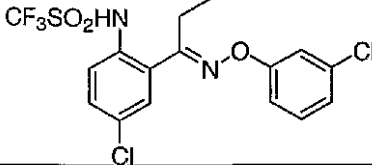
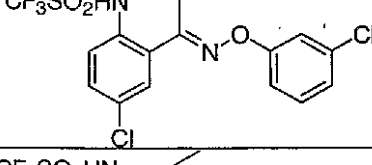
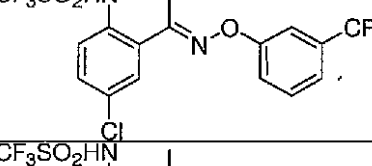
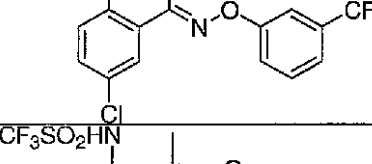
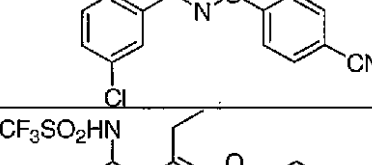
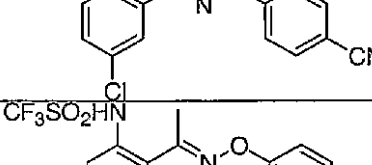
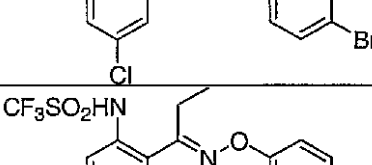
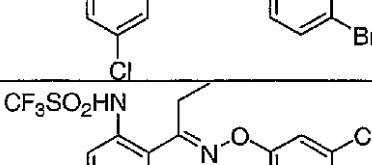
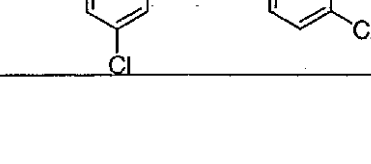


【化 1 0 6】

121			526.0409
122			
123			
124		84-86	
125		86-87	
126			
127		102-103	
128		87-88	
129		71-73	

【 0 4 5 2】

【化 1 0 7】

130		47-48	
131		61-62	
132		83-84	
133		62-63	
134		63-64	
135		141-142	
136		117-119	
137		106-107	
138		103-105	
139		70-71	

10

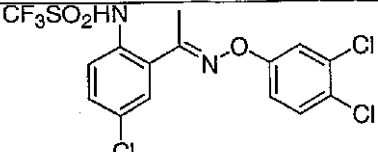
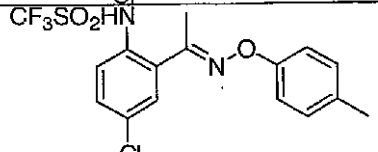
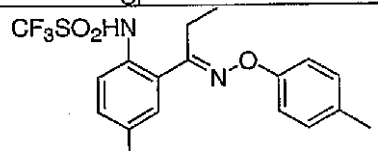
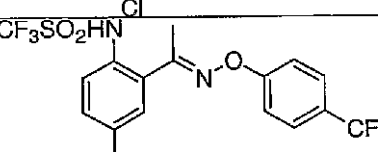
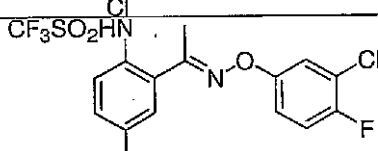
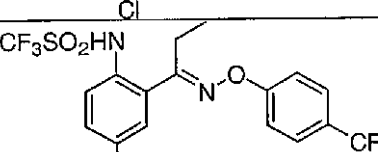
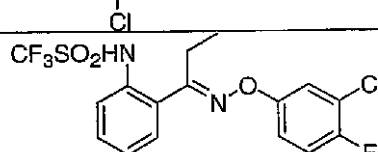
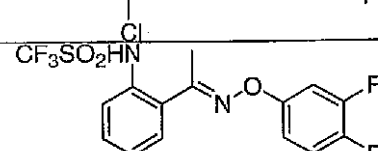
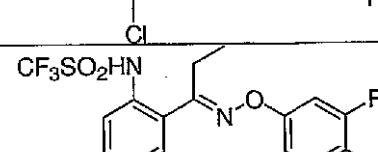
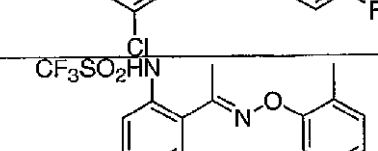
20

30

40

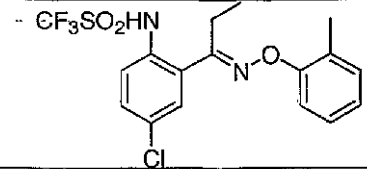
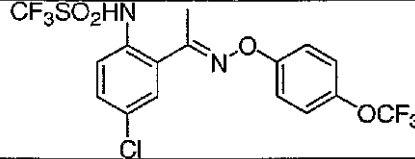
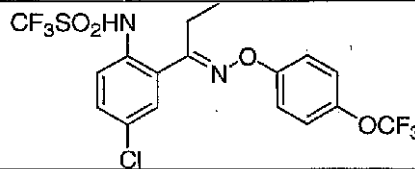
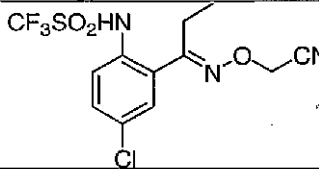
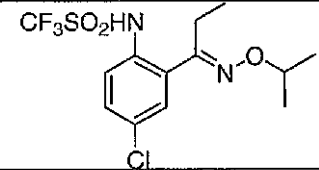
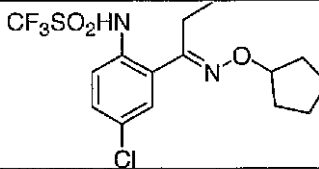
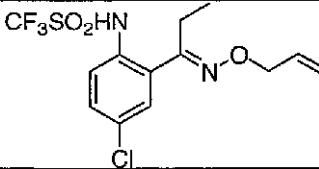
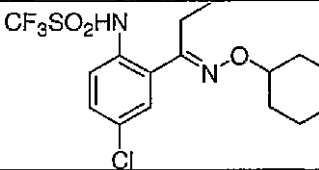
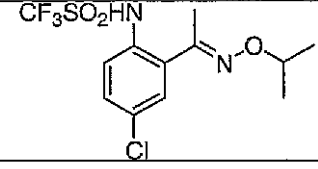
【 0 4 5 3】

【化 1 0 8】

140		94-95	
141		116-117	
142		67-68	
143		102-103	
144		80-81	
145		85-85	
146		60-61	
147		64-65	
148		68-69	
149		89.5-90.5	

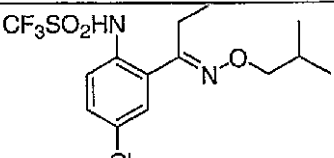
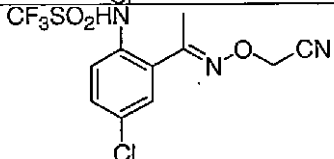
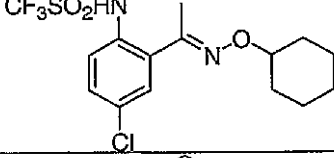
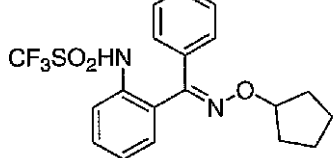
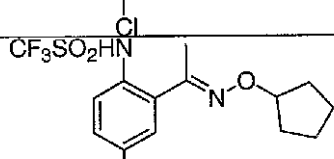
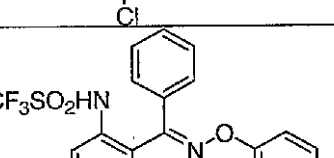
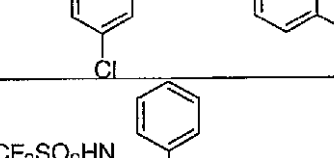
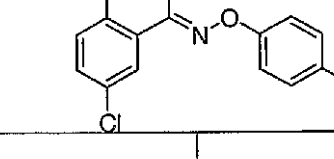
【 0 4 5 4】

【化 1 0 9】

150		93-95	
151		55-57	
152		49	
153			369.0148
154			372.0511
155			398.0671
156			370.035
157			412.0822
158			358.0358

【 0 4 5 5】

【化 1 1 0】

159			386.0658
160			354.9997
161			398.0667
162			420.0513
163			384.0518
164		86-87	
165		90-93	
166		62.5-64.5	

【 0 4 5 6 】

10

20

30

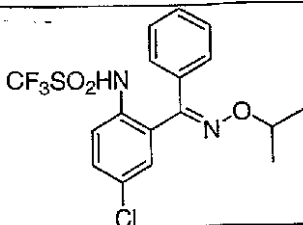
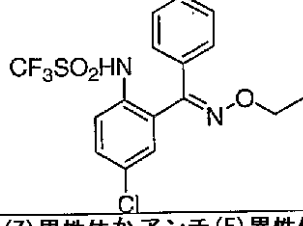
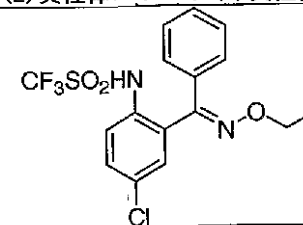
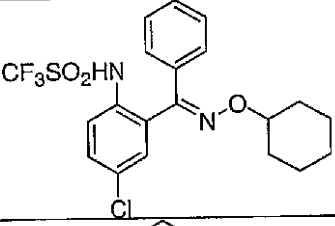
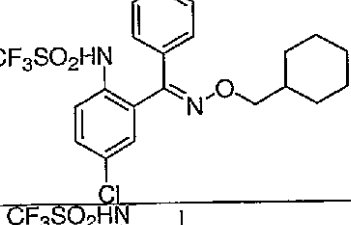
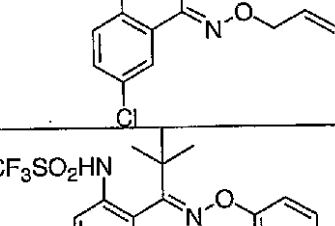
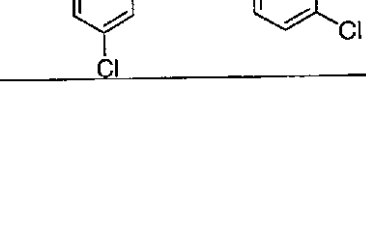
40

【化 1 1 1】

167		102-104	
168		69-70	
169		98-100	
170			410.0669
171			400.0825
172			372.0512
173			412.0822
174			386.0663
175			396.0516

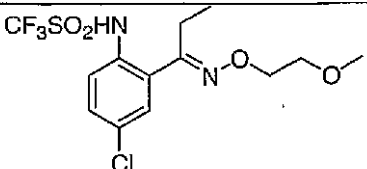
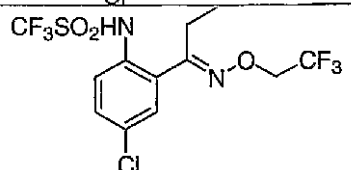
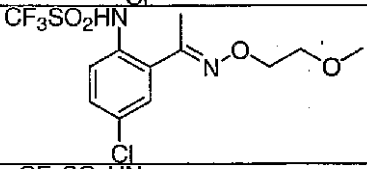
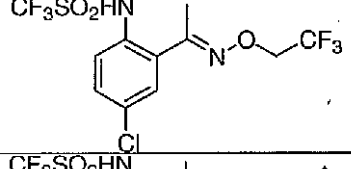
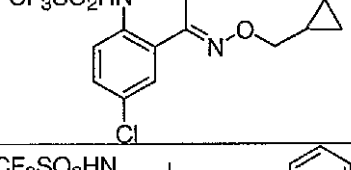
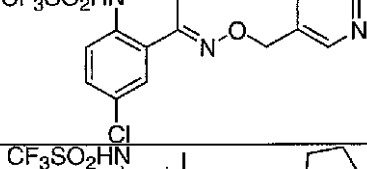
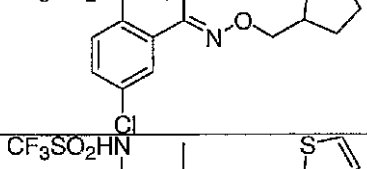
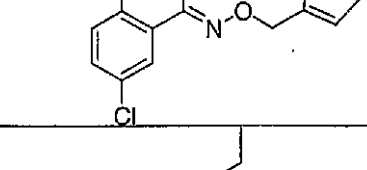
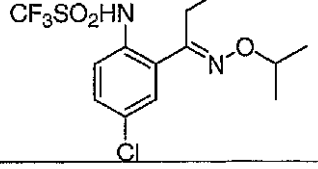
【 0 4 5 7 】

## 【化 1 1 2】

176			420.0513
177*			406.0358
* 化合物177は単一のシン(Z)異性体がアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			
178**			
** 化合物178 シン(Z)異性体およびアンチ(E)異性体の混合物として存在する。			
179			460.0828
180			474.0977
181			356.0202
182			

## 【 0 4 5 8 】

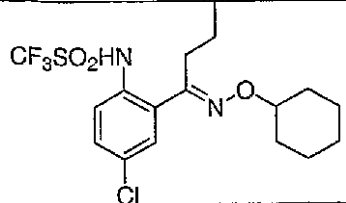
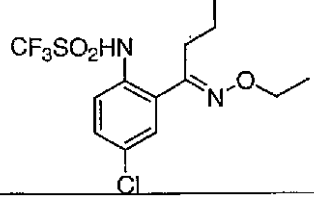
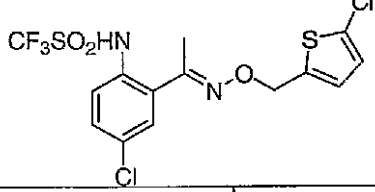
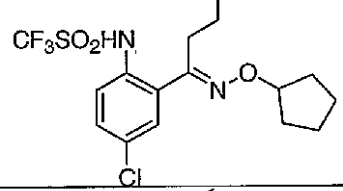
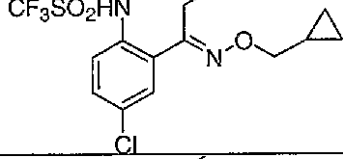
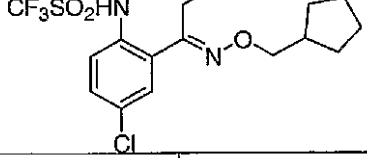
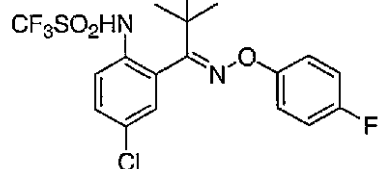
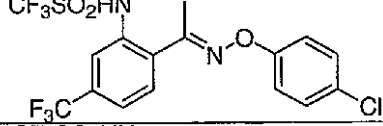
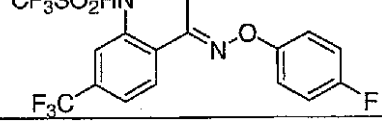
【化 1 1 3】

183			388.0463
184			412.0065
185			374.0308
186		85-86	397.9923
187		53-54	
188		123.5-124.5	
189			398.0678
190		101-103	
191			380.9760

【 0 4 5 9 】



【化 1 1 4】

192			426.0990
193			372.0514
194			445.9520
195			412.0834
196			384.0515
197			412.0830
198		89-91	
199		94-96	
200		95-96	

10

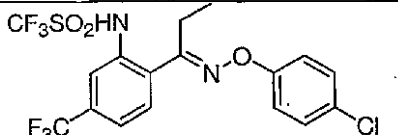
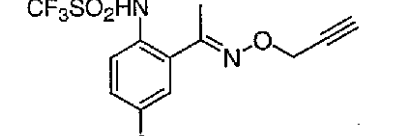
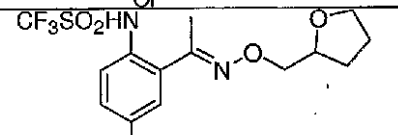
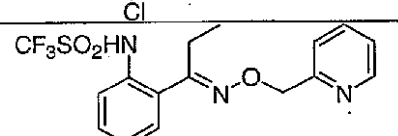
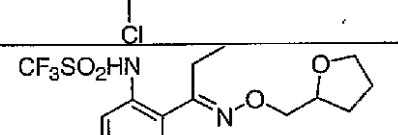
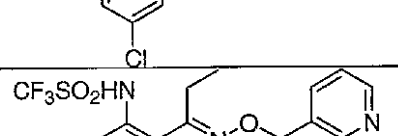
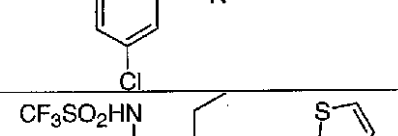
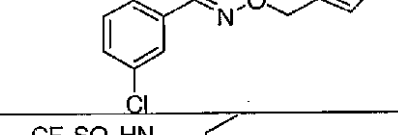
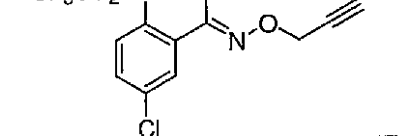
20

30

40

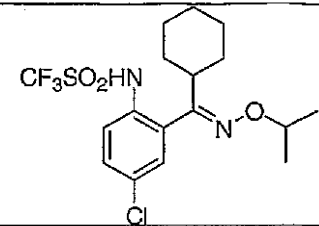
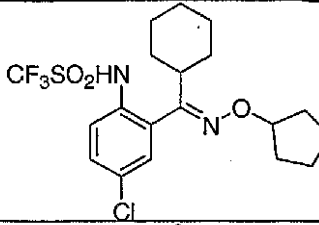
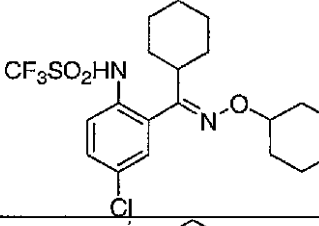
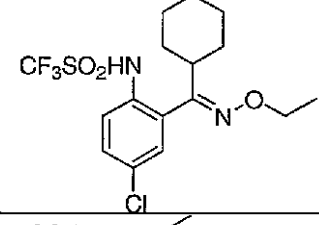
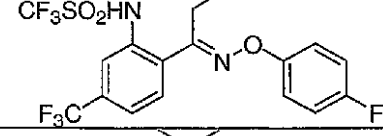
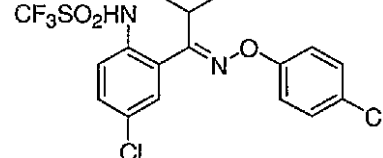
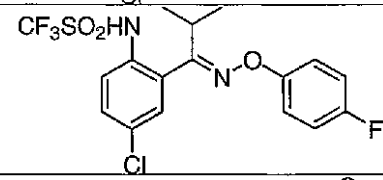
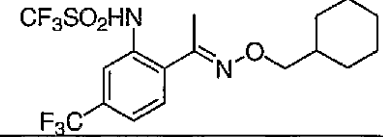
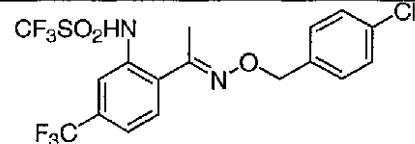
【 0 4 6 0 】

【化 1 1 5】

201		99-100	
202			354.0043
203			400.0457
204			421.0464
205			414.0612
206			421.0469
207		53-54	426.0065
208			368.0202
209			480.1444

【 0 4 6 1 】

【化 1 1 6】

210			426.0983
211			452.1137
212			466.1293
213			412.0818
214		94-96	
215		68-70	
216		74-76	
217			446.1112
218		86-88	

【 0 4 6 2 】

## 【化 1 1 7】

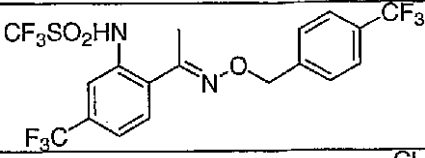
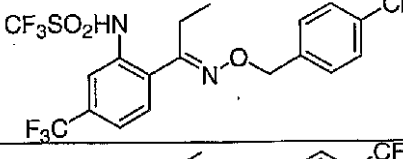
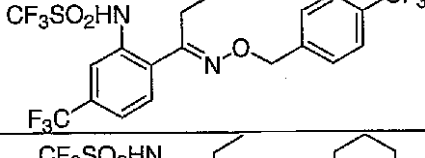
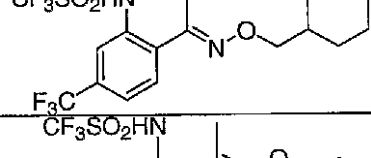
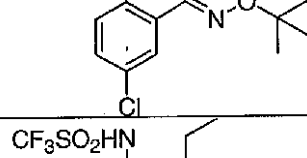
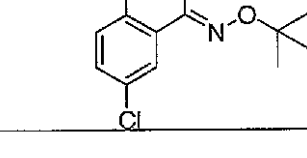
219		68-69	
220		70.5-71.5	
221		48-49	
222		72-73	
223		67-68	372.0516
224		76-77.5	386.0674

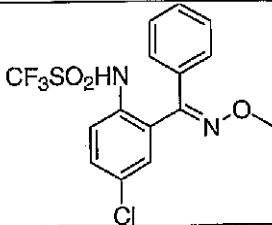
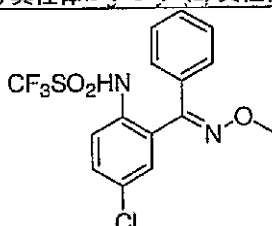
表 8 A は、式 ( I ) ( 上記 ) に基づいた化合物 2 3 2 ~ 2 9 0 を提供する。

## 【 0 4 6 3 】

( 表 8 A )

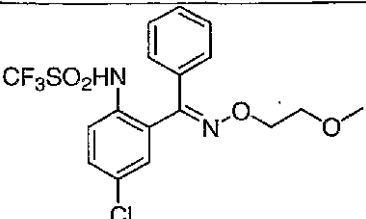
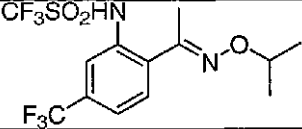
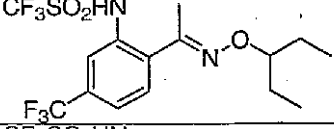
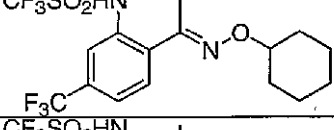
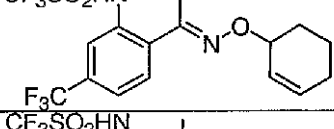
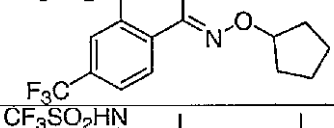
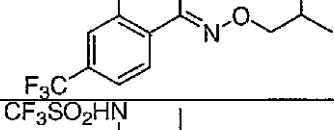
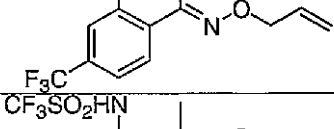
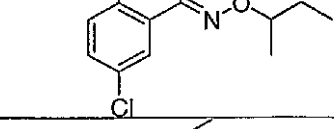
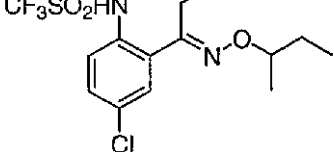
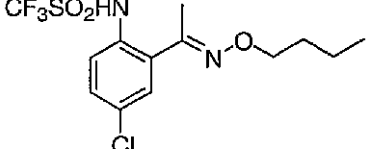
## 【 0 4 6 4 】

## 【化 1 1 8】

C#	化合物構造	Mp (°C)	[M*]
232*			392.0205
* 化合物 232 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			
233*			392.0201
* 化合物 233 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			

## 【 0 4 6 5 】

【化 1 1 9】

234		436.0465
235		392.0621
236		420.0942
237		432.0940
238		430.0787
239		418.0784
240		406.0782
241		390.0465
242		372.0498
243		386.0670
244		372.0507

10

20

30

40

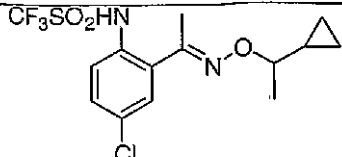
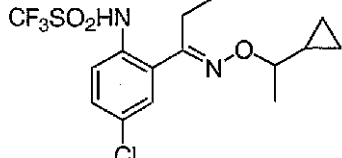

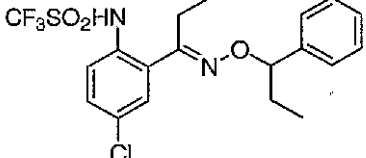
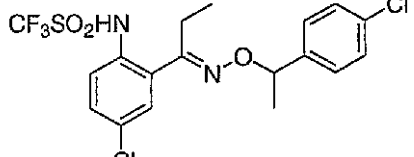
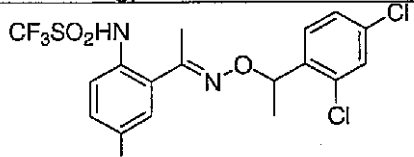
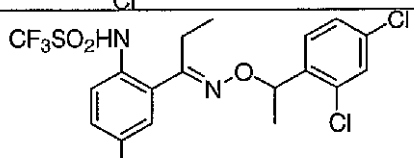
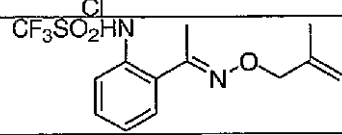
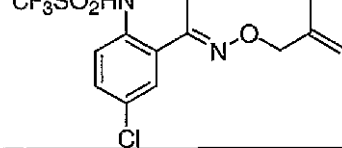
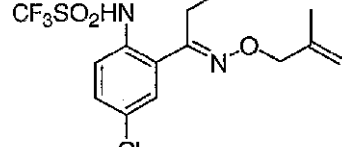
【 0 4 6 6 】

【化 1 2 0】

245			386.0670
246			386.0668
247*			400.0832
* 化合物 247は 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			
248*			
* 化合物 248は 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			
249			384.0514
250			398.0665
251*			420.0515
* 化合物 251 は 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			
252*			
* 化合物 252 は 単一のシン(Z)異性体かアンチ(E)異性体のいずれかとして存在する。			

【 0 4 6 7 】

【化 1 2 1】

253			384.0516
254			398.0669
255			434.0665
256			
257			468.0277
258			
259			
260			
261			
262			

【 0 4 6 8 】

10

20

30

40

【化 1 2 2】

263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			

10

20

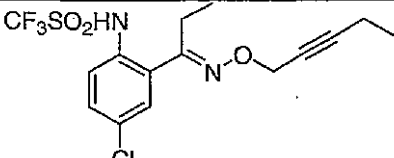
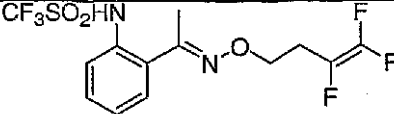
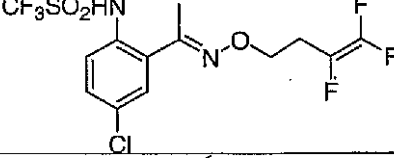
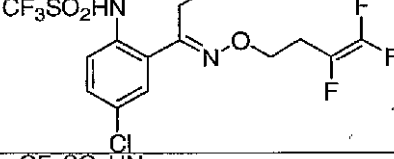
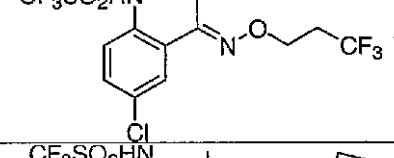
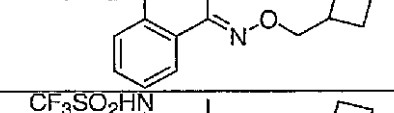
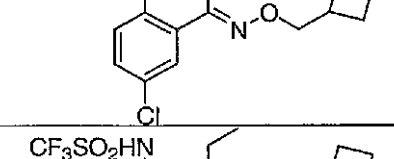
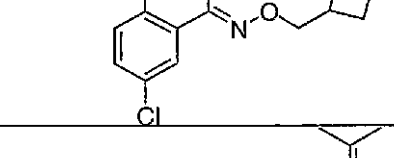
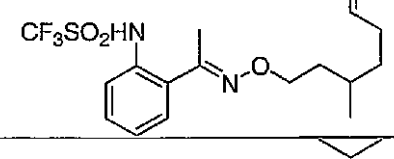
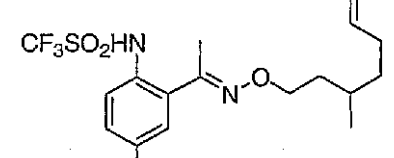
30

40

【 0 4 6 9 】



【化 1 2 3】

274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			

10

20

30

40

【 0 4 7 0 】

【化 1 2 4】

284			
285		+	
286		+	
287		+	
288			
289			
290			

10

20

30

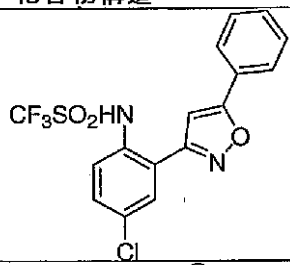
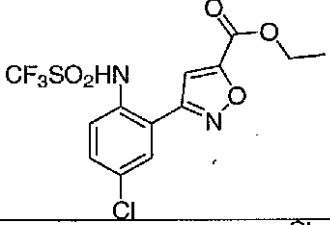
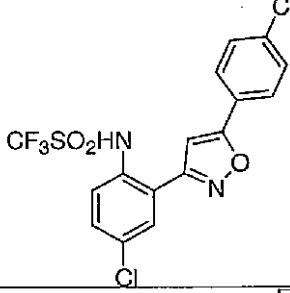
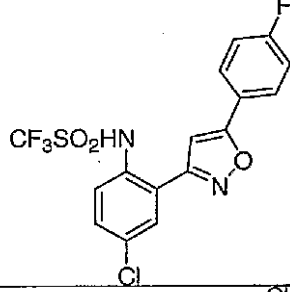
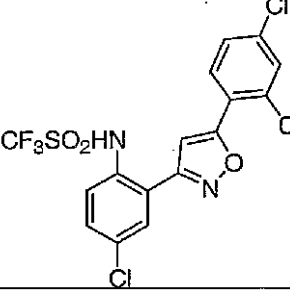
表 9 は、式 ( I I ) ( 上記 ) に基づいた化合物 2 2 5 ~ 2 3 1 を提供する。

【 0 4 7 1 】

( 表 9 )

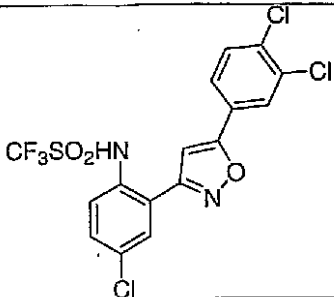
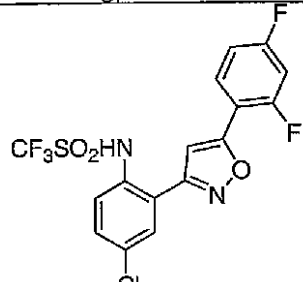
【 0 4 7 2 】

【化 1 2 5】

C#	化合物構造	Mp (°C)
225		115-117
226		105-106
227		140-142
228		167-168
229		144-146

【 0 4 7 3 】

## 【化 1 2 6】

230		142-144
231		117-119

10

表 9 A は、式 ( I I ) ( 上記 ) に基づいた化合物 2 9 1 ~ 2 9 5 を提供する。

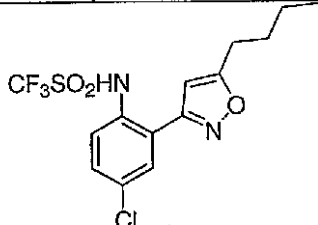
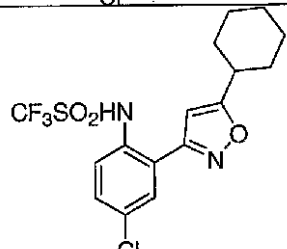
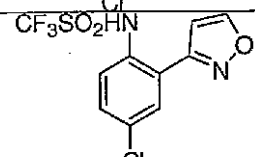
【 0 4 7 4 】

20

( 表 9 A )

【 0 4 7 5 】

【 化 1 2 7 】

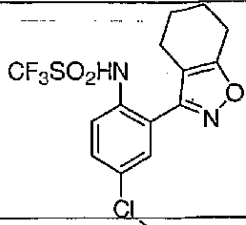
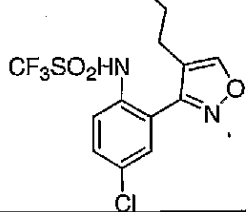
C#	化合物構造	Mp (°C)	[M <sup>+</sup> ]
291			382.0360
292		114-116	
293			

30

40

【 0 4 7 6 】

【化 1 2 8】

294			
295			

10

表 1 3 は、式 ( V ) ( 上記 ) に基づいた化合物 2 9 6 ~ 3 2 3 を提供する。

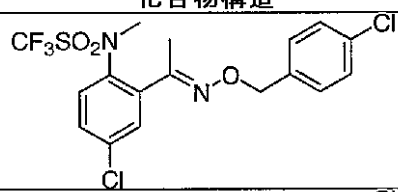
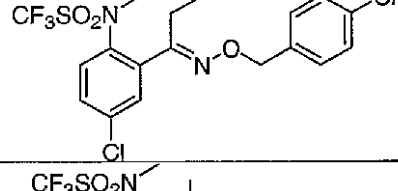
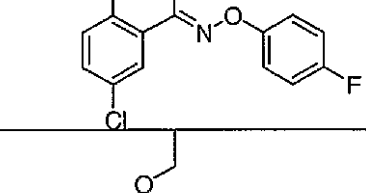
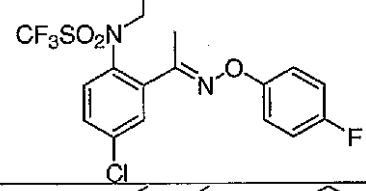
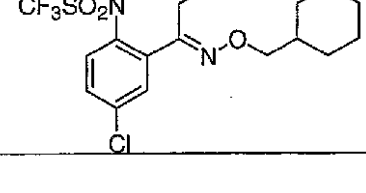
【 0 4 7 7】

( 表 1 3 )

【 0 4 7 8】

【化 1 2 9】

20

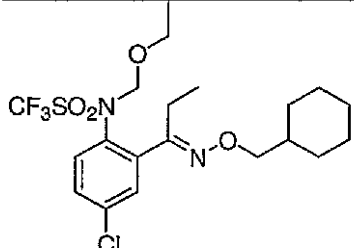
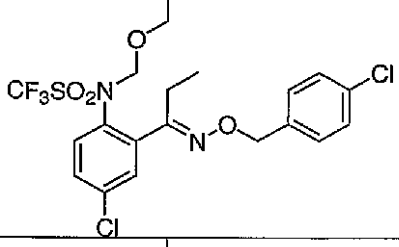
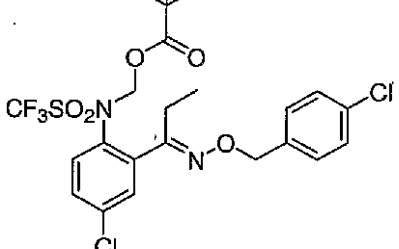
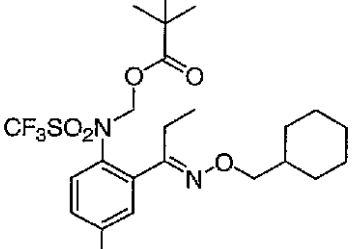
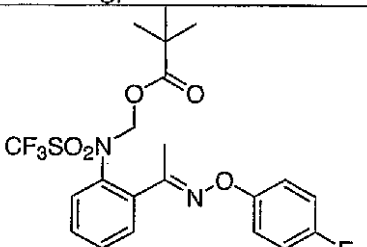
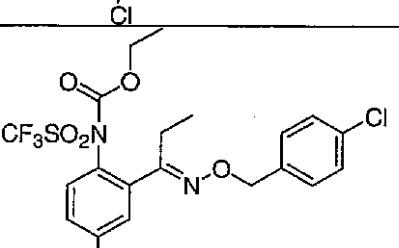
C#	化合物構造	Mp (°C)	[M <sup>+</sup> ]
296			
297			
298			
299			
300			

30

40

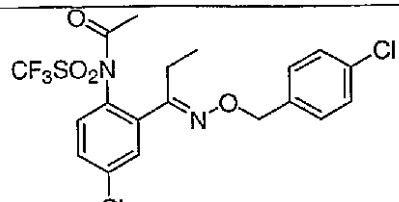
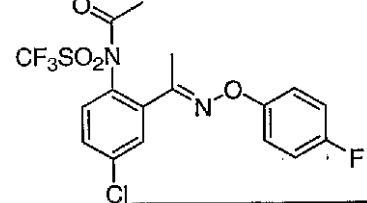
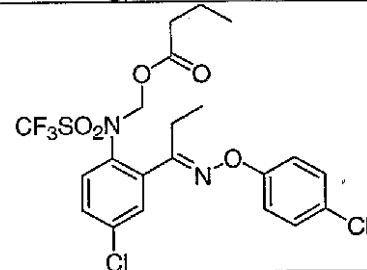
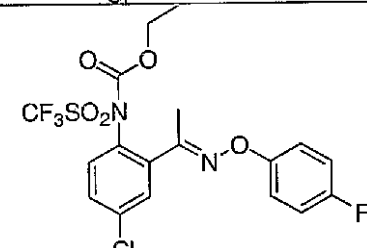
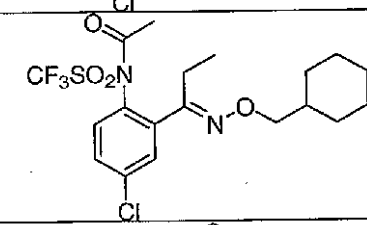
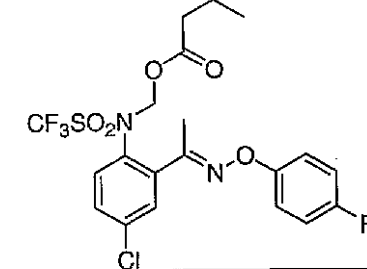
【 0 4 7 9】

【化 1 3 0】

301			
302			10
303			20
304			30
305			
306			40

【 0 4 8 0】

【化 1 3 1】

307		67-69	
308		105-107	
309			
310		482.0316	
311			
312			

【 0 4 8 1】

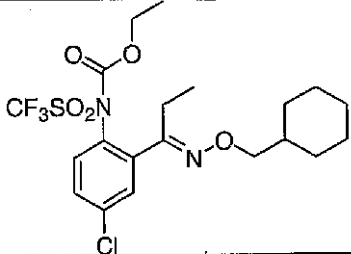
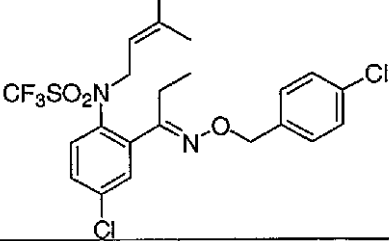
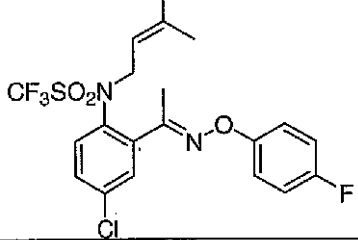
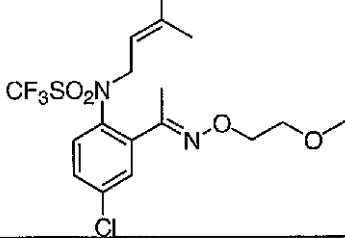
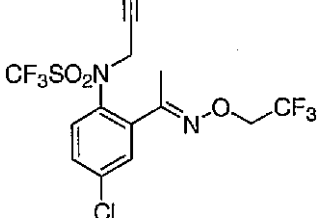
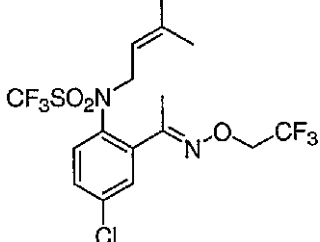
10

20

30

40

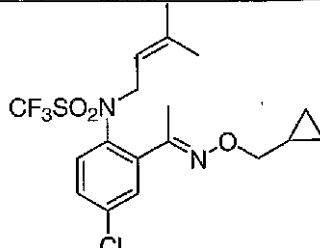
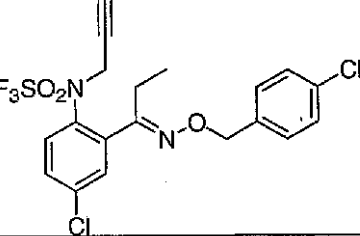
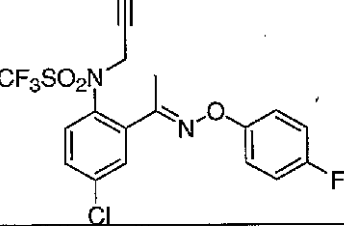
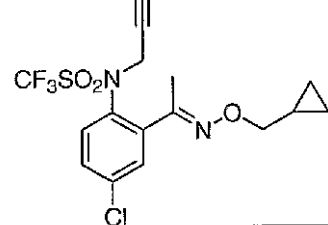
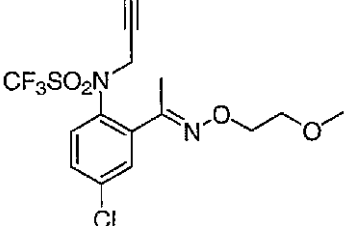
【化 1 3 2】

313			
314			10
315			20
316			
317			30
318			40

【 0 4 8 2】



## 【化 1 3 3】

319			
320			
321			
322			
323			

10

20

30

## (実施例 11)

以下のアッセイを、本発明の化合物の殺寄生虫活性を決定するために使用した。試験された化合物は、上述の実施例 1 ~ 9 に従って調製した。特定の場合においては、1 以上のアッセイを、2 つの異なる研究室 (研究室 1 および研究室 2 と標識した) によって実施した。このアッセイの性質に起因して、特定の場合には、結果は、定量的よりもむしろ定性的に解釈される。しかしながら、その化合物の最終的な有効性は、なお実証され得る。

40

## 【0483】

(a. *Haemonchus Contortus* 殺幼生アッセイ)

幼生発生に対する化合物の効果を、Gill ら (1995、International Journal of Parasitology 25: 463 - 470) に記載されているアッセイにおいて決定した。簡潔に述べると、このアッセイにおいて、線虫の卵を、試験化合物を含む寒天基質の表面上に加え、次いで L3 感染段階 (6 日) まで発達させた。全ての化合物の各希釈 (最高濃度から最低濃度) に対するウェルを検査し、存在する線虫幼生の 99% において発達が阻害 (LD<sub>99</sub>) された最低濃度に対応するウェル番号を決定した。ウェル番号は各化合物の 2 倍段階希釈に対応するので、力価 (希釈因子) は  $2^{n-1}$  として生成され、ここで n はウェル番号である。試験した最高濃度を力価で

50

除算することによって  $LD_{99}$  値を得ることができ、これは存在する線虫幼生の 99% における発達を阻害するのに必要とされる濃度を示している。固体および粘稠性の流体として供給される化合物を、DMSO に溶解した。DMSO 中 12 段階の 1/2 希釈溶液をストック溶液から調製し、これらの各々を、次いで、水で 1/5 に希釈した。各希釈のアリコート ( $10 \mu\text{l}$ ) を、バイオアッセイプレートに移し、 $0.024 \mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の最終濃度範囲を得た。

#### 【0484】

(b. *Ctenocephalides felis* 殺成虫 (adulticidal) アッセイ: *C. felis* 単回用量スクリーニング)

この実施例の目的は、サンプル化合物または処方物が処理されたガラス表面と接触したネコノミに対して顕著な殺虫活性を示すことを確認することであった。ノミの死亡率は、このアッセイの最初のエンドポイントであった。ノミが動かないかまたは横たわり、かつノミ自身では歩くかまたは直立することができなかった場合に、ノミが死亡したとみなした。スクリーニングアッセイにおいて、単一濃度の試験化合物を、殺虫活性を実証するために選択した。選択した濃度 ( $1.26 \mu\text{g/cm}^2$ ) は、参照化合物であるペルメトリンを使用するネコノミの 90% を殺傷するために公知の濃度 ( $LC_{90}$ ) よりも高かった。

#### 【0485】

試験種は、ネコノミ (*Ctenocephalides felis*) であった。使用した株は、蛹として外部の供給元から入手し、成虫が現れるまで試験条件下で研究室内で維持した。15 匹のノミを、単一濃度レベルに対して最低四連で使用した (約 60 匹のノミ)。出現後 3 日齢と 7 日齢との間の、成虫ライフステージの虫を選択した。

#### 【0486】

試験される化合物は、固体として供給され、試験前に以下に記載するようにアセトン中で調製した。他に特定しない限り、サンプルは冷蔵庫内 ( $5 \pm 1$ ) に保管した。

#### 【0487】

死亡率試験の間、温度は  $25 \pm 1$  に維持した。湿度は、 $75 \pm 5\%$  に維持した。100 mL のガラスエルレンマイヤー (円錐形) フラスコの基部 (面積 =  $159 \text{ mm}^2$ ) が、処理表面を提供した。フラスコを、Coatasil<sup>TM</sup> ガラス処理で前処理し、試験化合物がガラスの表面に結合するのを防ぐことによって、その試験化合物のバイオアベイラビリティを最大化した。この 100 mL エルレンマイヤーフラスコの基部を、0.5 mL のアセトン中試験サンプルで処理し、穏やかに旋回させた。この容量は、フラスコの基部を覆うのに十分であった。ノミの曝露の前に、フラスコを 24 時間放置し、乾燥させた。

#### 【0488】

成虫のネコノミを、ソーティング・チャンバーに入れ、これによってノミをエルレンマイヤーフラスコ内に飛び込ませた。15 匹の成虫のネコノミを、各フラスコにおいて収集した。フラスコの頂部を、次いで、Parafilm<sup>TM</sup> で覆い、ガス交換を可能にするために小さな孔を作製した。溶媒コントロールとして 0.5 mL 容量のアセトンを、エルレンマイヤーフラスコの基部に加え、上述と同様の様式で試験を進めた。処理容器におけるネコノミは、8 時間、24 時間および / または 48 時間、試験条件下に維持した。死亡率を、8 時間、24 時間、8 時間および 24 時間、または 24 時間および 48 時間において記録した。蓄積した 8 時間、24 時間、8 時間および 24 時間、ならびに 24 時間および 48 時間の死亡率データを、パーセンテージに変換し、以下の表 14、表 14 A および表 14 B にまとめた。

#### 【0489】

(c. *Ctenocephalides felis* 殺成虫アッセイ: *C. felis* 用量応答)

本実施例の目的は、ネコノミが上述のように調製されたサンプル化合物または処方物で処理されたガラス表面に接触した場合の  $LC_{50}$  を決定することであった。ノミの死亡率

10

20

30

40

50

は、以下のように定義した：ノミが動かないかまたは横たわり、かつノミ自身では歩くかまたは直立することができなかった場合に、ノミが死亡したとみなした。LC<sub>50</sub>：致死濃度50 - 50%のネコノミが殺傷される、ガラス表面処理濃度。試験種は、ネコノミ (*Ctenocephalides felis*) であった。使用した株は、蛹として外部の供給元から入手し、成虫が現れるまで試験条件下で研究室内で維持した。15匹のノミを、単一濃度レベルに対して最低四連で使用した(約60匹のノミ)。出現後3日齢と7日齢との間の、成虫ライフステージの虫を選択した。

#### 【0490】

試験される化合物は、使用の直前にアセトンに溶解した。化合物のサンプルは、他に特定しない限り、冷蔵庫内(5 ± 1 °C)に保管した。死亡率試験の間、温度は25 ± 1 °Cに維持した。湿度は、75 ± 5%に維持した。100 mLのガラスエルレンマイヤー(円錐形)フラスコの基部(面積 = 159 mm<sup>2</sup>)が、処理表面を提供した。フラスコを、Coatasil<sup>TM</sup>ガラス処理で前処理し、試験化合物がガラスの表面に結合するのを防ぐことによって、その試験化合物のバイオアベイラビリティを最大化した。

#### 【0491】

段階希釈の形態の、6つの用量レベル(濃度)の試験サンプルは、予備研究から導き出し、非常に低い死亡率から非常に高い死亡率を生じた範囲をカバーした。100 mLエルレンマイヤーフラスコの基部を、0.5 mLのアセトン中試験サンプルで処理し、穏やかに回転させた。この容量は、そのフラスコの基部を覆うのに十分であった。ノミの曝露前に、フラスコを24時間放置して乾燥させた。成虫のネコノミを、冷却することによって軽度麻酔し、次いでソーティング・チャンバーにいれ、これによってノミを回復させて、そのエルレンマイヤーフラスコ内に飛び込ませた。15匹の成虫のネコノミを、各フラスコにおいて収集した。フラスコの頂部を、次いで、Parafilm<sup>TM</sup>で覆い、ガス交換を可能にするために小さな孔を作製した。溶媒コントロールとして0.5 mL容量のアセトンを、エルレンマイヤーフラスコの基部に加え、上述と同様の様式で試験を進めた。処理によって生じる死亡率を、8時間および24時間において記録した。蓄積した24時間の死亡率データを、プロビット分析に供し、濃度応答データ(LC<sub>50</sub>)を得た(Finney, D. J., 1971. *Probit Analysis*. 3rd ed. Cambridge Univ. Press, London)。

#### 【0492】

(d. 褐色イヌダニ(*brown dog tick*)(*Rhipicephalus sanguineus*)に対する局所的適用のための迅速スクリーニング)

試験の目的は、褐色イヌダニに局所的に適用された場合の、サンプル化合物または処方物における顕著なダニ駆除活性の存在を決定することであった。ダニは、軽く触れ、そして1分間観察したときに明らかな応答がない場合に、死亡したと定義した。実験化合物をダニ駆除活性について評価するために、市販されている活性参照化合物を用いた以前の試験による公知の結果に基づいて、単回用量レベルを選択した。ベルメトリンおよびフィブプロニル(*fibproni*)の両方を、参照化合物として使用した。試験した虫の種は、褐色イヌダニ(*Rhipicephalus sanguineus*)であった。雌雄混合の成虫のダニを、試験のために使用した。使用した株は、von Berkly Veterinary Services, Woody Point, QLD, AUによって培養され、食物を与えられていない成虫のダニ(雌雄混合)として供給された。ダニは、制御条件(温度18 ± 2 °C、湿度75 ± 5% RH)において維持した。

#### 【0493】

試験化合物(処方物または活性成分)は、他に特定されない限り、冷蔵庫(5 ± 1 °C)に保管した。温度は25 ± 1 °Cに維持し、湿度は周囲条件であった。選択されたスクリーニング用量は、参照化合物を使用した90%の虫を殺傷する(LD<sub>90</sub>)ことが公知の用量よりも高かった。成虫のダニにおける活性化合物の局所適用の場合、参照化合物はフィブプロニルであり、選択された用量は、ダニ一匹当たり活性成分10 μg (= フィブプロニル10 μg / アセトン1 μg)であった。ダニをそれぞれ、アセトン中1 μLの単回用

10

20

30

40

50

量レベルの試験サンプルで、腹部を処理し；10匹のダニは、各試験において溶媒のみ（アセトン）で処理した。試験は、四連で行った（合計40匹のダニが処理された）。ダニを、適切な培養（rearing）条件下で維持された回復容器内で24時間維持した。蓄積した24時間の死亡率データを、パーセンテージに変換した。

#### 【0494】

（e．褐色イヌダニ（*Rhipicephalus sanguineus*）に対する局所的適用についての用量応答）

この試験は、褐色イヌダニに局所的に適用されるとき、サンプル化合物または処方物の殺虫活性を決定する。サンプル化合物は、使用前は、他に特定されない限り、冷蔵庫（ $-5 \pm 1$ ）において保管した。

#### 【0495】

（定義）

・死亡率：30秒間観察する間に、軽く触れるかまたはやさしく息を吹きかけたときに明白な応答を与えない場合、ダニは死亡したと定義する。

#### 【0496】

・LD50（致死用量50）：50%のイヌダニが殺傷される、局所的に適用される処理の用量。

#### 【0497】

・参照化合物：顕著なダニ駆除活性について実験化合物を評価するために、市販の活性成分（すなわち、参照化合物）を使用した以前の試験による公知の結果に基づいた単回用量レベルを選択する。この選択された参照化合物は、一般的に使用されているものであり、かつ褐色イヌダニ（すなわち、試験種）に対して類似の作用様式を有するものである。

#### 【0498】

・回復容器：回復容器は、直径115mm、高さ70mmの、空気交換のために挿入された10個の小さな（約1mm）孔を有するふたを備える、500mlの丸いプラスチック容器からなる。90mm径の濾紙片を、その容器の底部に置き、1mlの蒸留水で濡らした。

#### 【0499】

成虫の、雌雄混合の褐色イヌダニ（*Rhipicephalus sanguineus*）を、以下のように培養した：（i）培養し、（ii）食物を与えずに、試験研究室へ移し、次いで（iii）制御条件（すなわち、温度 $18 \pm 2$ 、湿度 $75 \pm 5\%$  RH）下で維持した。使用したダニを、試験前に活力（すなわち、活発に歩くことができ、かつ触れられるかまたはやさしく息を吹きかけられることに応答することができる）について選択した。

#### 【0500】

試験の間、温度は $25 \pm 1$ に維持し、湿度は周囲条件であった。アセトン中の段階希釈の形態の、7個の用量レベル（濃度）は、予備研究から導き出し、非常に低い死亡率から非常に高い死亡率を生じる範囲をカバーした。10匹のダニの群を、サンプル化合物の1μLの単回用量レベルで局所的に（腹部に）処理した。各試験は4回繰り返した。すなわち、各サンプル化合物の用量レベル当たり、合計40匹のダニを使用した。コントロールとして、10匹のダニを、各試験に対して溶媒のみ（アセトン）で処理した。処理後、このダニを、適切な培養条件下に維持した回復容器に、24時間維持した。その処理から生じる死亡率を、24時間において記録した。蓄積した24時間の死亡率データを、プロビット分析に供し、濃度応答データ（ $LC_{50}$ ）を得た[Finnerty, D. J., Probit Analysis 3<sup>rd</sup> ed., Cambridge Univ. Press, London (1971)]。

#### 【0501】

廃棄しなかった全ての機器は、PYRONEG<sup>TM</sup>界面活性剤の1%（最低）溶液に一晩浸漬することによって汚染除去した。PYRONEG<sup>TM</sup>は、60%アルカリ塩を含む、発熱物質を含まない洗浄剤である。浸漬後、表面を軽く磨き、再使用の前に2回リンス

10

20

30

40

50

した。

【0502】

以下に提供される表14A、表14Bおよび表14Cにおいて、本発明に従う選択された化合物についての、*Haemonchus contortus*のLD<sub>99</sub>値(μg/mLにおいて測定)、*Ctenocephalides felis*迅速スクリーニング値(μg/cm<sup>2</sup>において測定)、*Rhipicephalus sanguineus*迅速スクリーニング値(μg/ダニにおいて測定)、および*Rhipicephalus sanguineus* LD<sub>50</sub>値(μg/ダニにおいて測定)が列挙されている。表にされたデータにより、示されるように、本発明の化合物が内部寄生虫および外部寄生虫の両方に対して顕著な駆虫活性を有することが確認される。

10

【0503】

【化 1 3 4】

表 14								
Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguine</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マタニ}$ )	<i>Haemonchus</i> <i>contortus</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1	1							
2	2							0.1
3								
4								2.5
5	8							3.3
6	69	96		0.1, 0.03 <sup>D</sup>	31, 17 <sup>F</sup>	82		1.3
7								1.6
8								13
9	86	98		0.1, 0.01 <sup>D</sup>	90, 42 <sup>F</sup>	95	2.7	0.6
10	56	73		0.3				2.7
11	87	100		0.1, 0.01 <sup>D</sup>	83, 30 <sup>F</sup>	97	2.5	0.7
12								1.7
13								3
14	2							0.9
15								2.7
16	90 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			72			1.3
17								3.5
18								3.7
19								0.7
20								12
21	5							0.7
22								6
23								0.8

【 0 5 0 4】

10

20

30

40

【化 1 3 5】

表 14								
Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC <sub>50</sub> (μg/cm <sup>2</sup> ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD <sub>50</sub> (μg/マダニ)	<i>Haemonchus</i> <i>contortus</i> LD <sub>99</sub> (μg/mL)
24		43		0.8 <sup>D</sup>				2.5
25		100						
26								
27		95						
28								
29		92						
30		62						
31		74						
32		100						
33								
34		100						
35		100						
36		100						
37		29			100			
38	8							0.9
39								7
40		45						
41		45						
42		72						
43		86						
44-46								
47								1.5
48		94						
49-50								
51		100						

【 0 5 0 5】

10

20

30

40

【化 1 3 6】

表 14								
Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 h <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 h <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 h <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 (μg/cm <sup>2</sup> ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 h <sup>E</sup>	死亡率 (%) 48 h <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 (μg/マダニ)	<i>Haemonchus</i> <i>contortus</i> LD99 (μg/mL)
52		100						
53		100						
54		93						
55								
56		100						
57		77						
58		25						
59-60								
61	17							1.7
62								3
63								1.6
64								1.4
65	10							0.3
66								13
67	12							0.9
68								3.5
69								2.7
70								3
71								3
72	13	63		0.5				0.3
73	1							5
74	94			0.2				0.4
75	37	78		0.3	58, 10 <sup>F</sup>	77		0.9
76	100			0.2, 0.05 <sup>D</sup>	88, 7 <sup>F</sup>	80		0.3
77	3							2.5

【 0 5 0 6】

10

20

30

40



【化 1 3 7】

表 14								
Cd #	C. felis 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	C. felis 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	C. felis 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	C. felis LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	R. sanguineus 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	R. sanguineus 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	R. sanguineus LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	Haemophilus contortus LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
78	21							1.8
79	73	100		0.6				0.6
80								3.5
81								1.7
82								3.3
83								
84	95							3.3
85	6							1.6
86								3.5
87	5							1.3
88								15
89-90								
91		67						13
92	36							1.6
93								
94								7.5
95								0.8
96		21						0.7
97		42						0.6
98	79							1.4
99								2.5
100	58	88		0.4				1.8
101								1.9
102								1.9
103								

【 0 5 0 7】

10

20

30

40

【化 1 3 8】

表 14								
Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemonchius</i> <i>contortus</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
104		100		0.3, 1.6 <sup>D</sup>	100, 57 <sup>F</sup>	100		10
105								3.5
106		48		1.0				11
107								10
108	12							1.3
109	3							2.8
110								5
111	9 <sup>B</sup>	70 <sup>B</sup>						5
112								3
113								3.8
114								
115								7.5
116	10							0.9
117								3.5
118								10
119								1.2
120	2							0.5
121	3							0.6
122								7
123	11			1.2, 0.3 <sup>D</sup>				0.9
124		100						
125	6							5.5
126								
127		90		0.3				0.4
128		100		0.08, 0.05 <sup>D</sup>	95, 50 <sup>F</sup>	85		0.4

【 0 5 0 8】

10

20

30

40

【化 1 3 9】

表 14

Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemonchus</i> <i>contortis</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
129		100		0.05, 0.02 <sup>D</sup>	100, 82 <sup>F</sup>		1.3	1.9
130		100		0.2, 0.03 <sup>D</sup>	90, 92 <sup>F</sup>	100	1.5	1.5
131		100		0.7				1.6
132		100		0.2	33, 47 <sup>F</sup>	80		1.6
133		71						0.9
134		96		0.4				0.4
135		47						3
136		74						2.5
137		91						0.4
138		78						1.7
139		64		0.3 <sup>D</sup>				0.9
140		71						0.7
141		41						
142		72						
143		7						
144		15						
145		9						
146		11						
147		4						
148		38						
149		17						
150		48						
151		62						
152		61						
153		77			65			

【 0 5 0 9】

10

20

30

40

【化 1 4 0】

表 14

Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 h <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48 h <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemonchus</i> <i>contortus</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
154		100			100			
155		100		0.2, 0.02 <sup>D</sup>	100, 92 <sup>F</sup>	92	1.5	
156		100		0.4, 0.02 <sup>D</sup>	100, 92 <sup>F</sup>	95	0.6	
157		100		0.3	100		5.7	
158		100		0.2	95			
159		100		0.2	100			
160		42			77			
161		100		0.2				
162		14						
163		100		0.1				
164		19						
165		21						
166		17						
167		3						
168		36						
169		9						
170		97		0.2	100			
171		100		0.4	100			
172		100		0.06	100			
173		96			100			
174		100		0.1	100		2.9	
175		100		0.1	100		4.0	
176		52			87			
177		100		0.3	95		17.6	
178		96		0.3	87, 50 <sup>F</sup>	85		

【 0 5 1 0 】

10

20

30

40

【化 1 4 1】

表 14

Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemonchus</i> <i>contortus</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
179		12			45			
180		8			52			
181		100		0.1	100			
182		28						
183	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			95 <sup>F</sup>	100		
184	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			80 <sup>F</sup>	92		
185	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.2, 0.01 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	0.7	
186	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.1, 0.006 <sup>D</sup>	82 <sup>F</sup>	100	0.9	
187	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.1, 0.005 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	1.0	
188	98 <sup>B</sup>	98 <sup>B</sup>			10 <sup>F</sup>	40		
189	91 <sup>B</sup>	97 <sup>B</sup>		0.01 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	2.2	
190	98 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			32 <sup>F</sup>	75		
191	52 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			90 <sup>F</sup>	92		
192	18 <sup>B</sup>	43 <sup>B</sup>						
193	88 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.01 <sup>D</sup>	95 <sup>F</sup>	95	1.2	
194	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.02 <sup>D</sup>	75 <sup>F</sup>	100	2.0	
195	33 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			87 <sup>F</sup>	97		
196	96 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.008 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	1.2	
197	80 <sup>B</sup>	97 <sup>B</sup>			90 <sup>F</sup>	100		
198	16 <sup>B</sup>	92 <sup>B</sup>			12 <sup>F</sup>	35		
199	82 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			0 <sup>F</sup>	5		
200	93 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			2 <sup>F</sup>	17		
201	85 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			17 <sup>F</sup>	22		
202	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.01 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	0.9	
203	98 <sup>B</sup>	98 <sup>B</sup>			60 <sup>F</sup>	95		

【 0 5 1 1】

10

20

30

40

【化 1 4 2】

表 14

Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemonchus</i> <i>contortax</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
204	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			32 <sup>F</sup>	87		
205	97 <sup>B</sup>	98 <sup>B</sup>		0.02 <sup>D</sup>	65 <sup>F</sup>	100	3.1	
206	97 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			27 <sup>F</sup>	52		
207	98 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.007 <sup>D</sup>	70 <sup>F</sup>	100	2.5	
208	100 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.02 <sup>D</sup>	100 <sup>F</sup>	100	0.8	
209	38 <sup>B</sup>	93 <sup>B</sup>			2 <sup>F</sup>	22		
210	66 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.1 <sup>D</sup>	97 <sup>F</sup>	100	2.7	
211	46 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			27 <sup>F</sup>	90		
212	24 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			10 <sup>F</sup>	57		
213	53 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			70 <sup>F</sup>	90		
214	98 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			7 <sup>F</sup>	20		
215	82 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.07 <sup>D</sup>	65 <sup>F</sup>	87	1.7	
216	97 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			42 <sup>F</sup>	72		
217	46 <sup>B</sup>	90 <sup>B</sup>			12 <sup>F</sup>	30		
218	90 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			27 <sup>F</sup>	75		
219	69 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			20 <sup>F</sup>	60		
220	54 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			25 <sup>F</sup>	62		
221	44 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			35 <sup>F</sup>	67		
222	27 <sup>B</sup>	96 <sup>B</sup>			17 <sup>F</sup>	32		
223	92 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.04 <sup>D</sup>	92 <sup>F</sup>	97	1.4	
224	83 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		0.04 <sup>D</sup>	90 <sup>F</sup>	95	1.5	
232		96 <sup>B</sup>	100		40			
233		15 <sup>B</sup>	96					
234		64 <sup>B</sup>	100					
235		100 <sup>B</sup>	100	0.2 <sup>D</sup>	100		2.3	

【 0 5 1 2】

10

20

30

40

【化 1 4 3】

表 14

Cd #	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>C. felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>C. felis</i> LC50 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>C</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	<i>R. sanguineus</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	<i>R. sanguineus</i> LD50 ( $\mu\text{g}/\text{マダニ}$ )	<i>Haemondius</i> <i>contortus</i> LD99 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
236		69 <sup>B</sup>	100					
237		4 <sup>B</sup>	36					
238		61 <sup>B</sup>	84					
239		86 <sup>B</sup>	100		90			
240		64 <sup>B</sup>	98					
241		100 <sup>B</sup>	100	0.1 <sup>D</sup>	100		1.9	
242		100 <sup>B</sup>	100	0.1 <sup>D</sup>	100		3.1	
243		100 <sup>B</sup>	100	0.1 <sup>D</sup>	100		3.8	
244		100 <sup>B</sup>	100	0.07 <sup>D</sup>	100		3.0	
245		100 <sup>B</sup>	100	0.09 <sup>D</sup>	100		3.9	
246		98 <sup>B</sup>	100		97			
247		100 <sup>B</sup>	100	0.1 <sup>D</sup>	100		4.6	
248		96 <sup>B</sup>	100		92			
249		100 <sup>#</sup>	100	1.3 <sup>D</sup>	100		3.3	
250		97 <sup>B</sup>	100		97			
251		32 <sup>B</sup>	100					
252		15 <sup>B</sup>	100					
253		100 <sup>B</sup>	100	1.2 <sup>D</sup>	100		3.4	
254		84 <sup>B</sup>	100		95			
255	1 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>			22*			
256	0 <sup>B</sup>	84 <sup>B</sup>						
257	5 <sup>B</sup>	96 <sup>B</sup>			40*			
258	8 <sup>B</sup>	88 <sup>B</sup>						
259	0 <sup>B</sup>	71 <sup>B</sup>						

<sup>A</sup>実験室の1Aデータ <sup>B</sup>実験室の2Bデータ

【 0 5 1 3】

10

20

30

40

【化 1 4 4】

Cd #	C. felis 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	C. felis 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	C. felis 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	C. felis LC50 (μg/cm <sup>2</sup> ) <sup>C</sup>	R. sanguineus 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	R. sanguineus 死亡率 (%) 48 時間 <sup>F</sup>	R. sanguineus LD50 (μg/マダニ)	Haemonchus contortus LD99 (μg/mL)
C 実験室 1 C データ	0	0	0	実験室 2 D データ				
E 実験室 1 E データ	F	F	F	実験室 2 F データ				
*用量比率 5 μg/マダニ								

【 0 5 1 4】

10

20

30

40



【化 1 4 5】

表 14A				
Cd #	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>	<i>Haemonchus contortus</i> LD <sub>50</sub> (μg/mL)
225				3.2
226				
227	7	9		0.1
228	3	3		0.4
229	2	7		0.09
230	8	15		0.4
231		7		0.6
291	91 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>	67	
292	15 <sup>B</sup>	92 <sup>B</sup>		
293	60 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>	80	
294	3 <sup>B</sup>	40 <sup>B</sup>		
295	0 <sup>B</sup>	44 <sup>B</sup>		
<sup>A</sup> 実験室 1 A データ <sup>B</sup> 実験室 2 B データ				
<sup>E</sup> 実験室 1 E データ				

10

20

【 0 5 1 5 】

【化 1 4 6】

表 14B				
Cd #	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>
296		0	19	
297		1	28	
298		1	12	
299		0	56	
300		0	9	
301		1	19	
302		3	82	5
303		0 <sup>B</sup>	76	2
304		0 <sup>B</sup>	81	
305		1 <sup>B</sup>	21	
306		0 <sup>B</sup>	48	
307		10 <sup>B</sup>	98	5

30

【 0 5 1 6 】

40

【化 1 4 7】

表 14B				
Cd #	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 8 時間 <sup>A</sup>	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>A</sup>	<i>Ctenocephalides felis</i> 死亡率 (%) 48 時間 <sup>B</sup>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> 死亡率 (%) 24 時間 <sup>E</sup>
308	29 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		7
309	3 <sup>B</sup>	86 <sup>B</sup>		
310	56 <sup>B</sup>	100 <sup>B</sup>		52
311	14 <sup>B</sup>	76 <sup>B</sup>		
312	11 <sup>B</sup>	89 <sup>B</sup>		
313	0 <sup>B</sup>	59 <sup>B</sup>		
<sup>A</sup> 実験室の 1 A データ <sup>B</sup> 実験室の 2 B データ				
<sup>E</sup> 実験室の 1 E データ				

( 結 論 )

かなりの数の試験化合物が、ほとんどまたは全ての試験生物の効率的な殺傷を示した。

【 0 5 1 7 】

本発明は、上で述べた特定の実施形態に関連して記述されているが、その多くの代替、  
 改変およびバリエーションは、当業者に明らかである。全てのこのような代替、改変およ  
 びバリエーションは、本発明の精神および範囲内に含まれると解釈される。

【図面の簡単な説明】

【 0 5 1 8 】

【図 1 A】図 1 A は、出発化合物 1 から式 ( I ) の化合物を調製するための反応スキーム  
 1 を示す。

【図 1 B】図 1 B は、反応スキーム 2 を示す。

【図 2】図 2 A は、反応スキーム 3 を示す。図 2 B は、反応スキーム 4 を示す。図 2 C は、  
 反応スキーム 5 を示す。

【図 3】図 3 A は、反応スキーム 6 を示す。図 3 B は、反応スキーム 7 を示す。図 3 C は、  
 反応スキーム 8 を示す。

【図 4】図 4 は、実施例 1 A から 1 H の調製反応を示す。

【図 5】図 5 は、実施例 2 A から 2 H の調製反応を示す。

【図 6】図 6 は、実施例 3 A および 3 B の調製反応を示す。

【図 7】図 7 は、実施例 4 A から 4 F の調製反応を示す。

【図 8】図 8 は、実施例 5 A から 5 F の調製反応を示す。

【図 9】図 9 は、実施例 6 A から 6 C の調製反応を示す。

【図 1 0】図 1 0 は、実施例 7 A から 7 C の調製反応を示す。

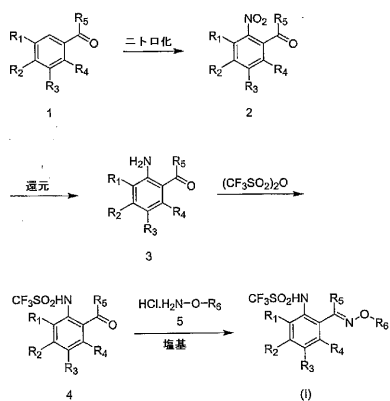
【図 1 1】図 1 1 は、実施例 8 A および 8 B の調製反応を示す。

【図 1 2】図 1 2 は、実施例 9 A および 9 B の調製反応を示す。

【 図 1 A 】

FIG. 1A

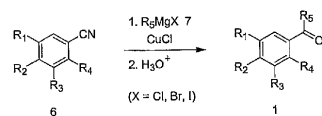
(スキーム1)



【 ㊦ 1 B 】

FIG. 1B

(スキーム2)



【 図 2 】

FIG. 2A

(スキーム3)

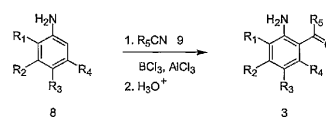


FIG. 2B

(スキーム4)

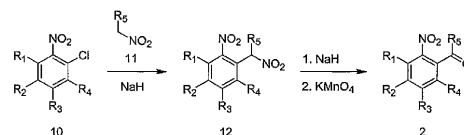
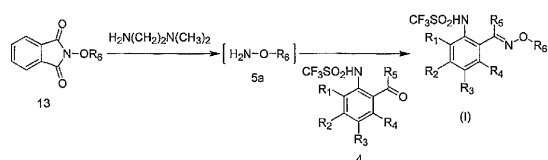


FIG. 2C

(スキーム5)



【 図 3 】

FIG. 3A

(スキーム6)

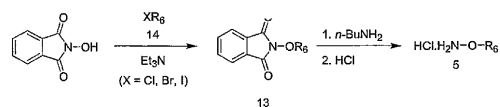


FIG. 3B

(スキーム7)

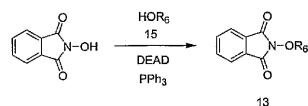
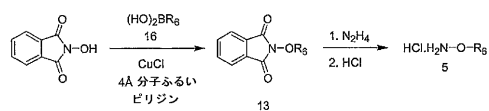


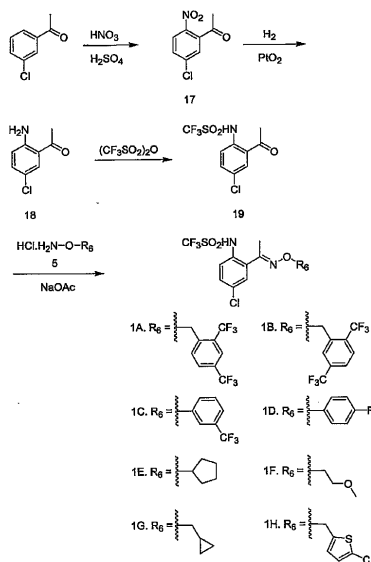
FIG. 3C

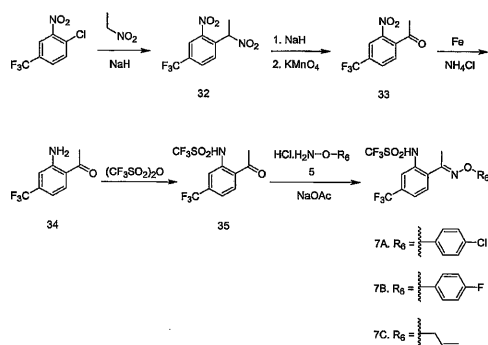
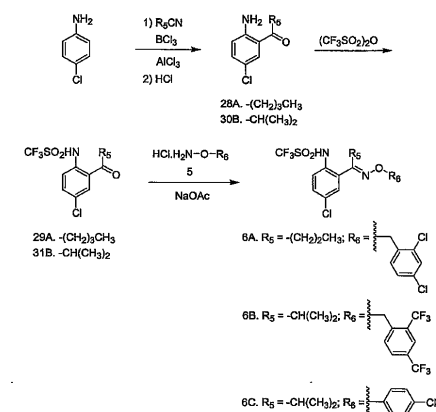
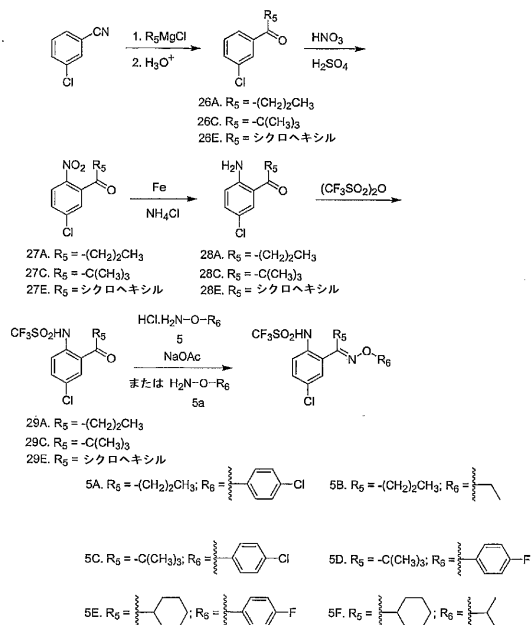
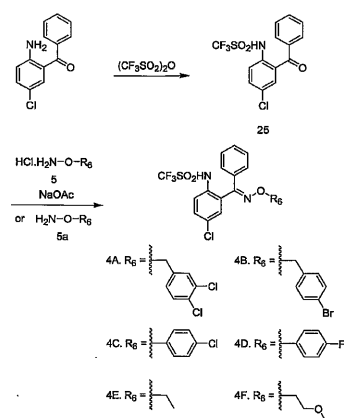
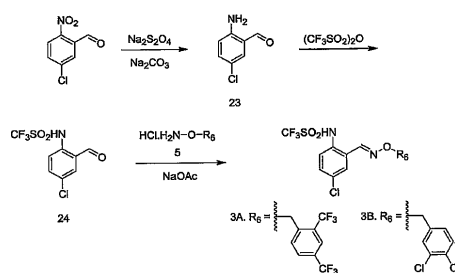
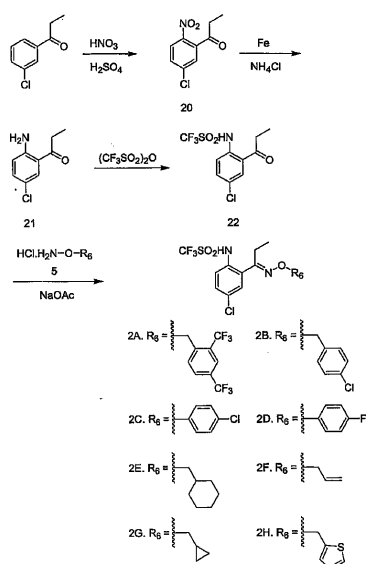
(スキーム8)



【 図 4 】

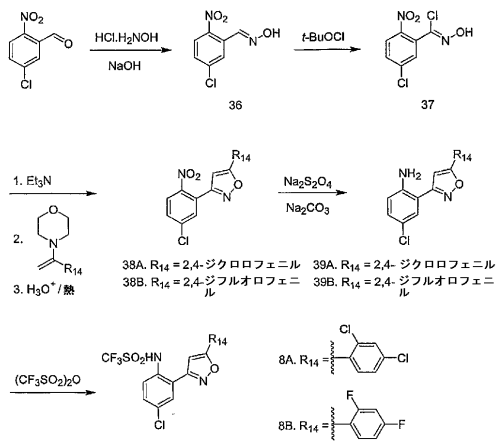
FIG. 4





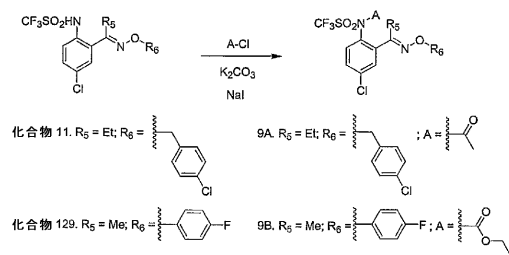
【 図 1 1 】

FIG. 11



【 図 1 2 】

FIG. 12



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 333/16	(2006.01)	C 0 7 D 333/16	
C 0 7 D 333/28	(2006.01)	C 0 7 D 333/28	
C 0 7 D 307/12	(2006.01)	C 0 7 D 307/12	
C 0 7 D 261/08	(2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 261/18	(2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 261/20	(2006.01)	C 0 7 D 261/20	
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/275	(2006.01)	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 P 33/10	(2006.01)	A 6 1 P 33/10	
A 6 1 P 33/14	(2006.01)	A 6 1 P 33/14	
A 0 1 M 1/20	(2006.01)	A 0 1 M 1/20	A
A 0 1 P 7/02	(2006.01)	A 0 1 P 7/02	
A 0 1 P 7/04	(2006.01)	A 0 1 P 7/04	

(72)発明者 マイアー, アダム ゲールハルト

オーストラリア国 3 1 2 1 ビクトリア, リッチモンド, ファーマー ストリート 6 2

(72)発明者 ワイゼンバーグ, ケビン ノーマン

オーストラリア国 3 1 2 4 ビクトリア, キャンバーウェル, ランセル クレセント 3 3

(72)発明者 サウッズ, デイビッド ジー.

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 0 4 0, メープルウッド, クレアモント アベニュー 7 7

(72)発明者 リエパ, アンドリス ジュリス

オーストラリア国 3 1 5 0 ビクトリア, ホイーラーズ ヒル, ウェルウッド スクエア 5

審査官 前田 憲彦

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

特開平 1 0 - 0 2 5 2 1 3 ( J P , A )

特開平 1 0 - 0 1 7 4 1 9 ( J P , A )

特開平 1 0 - 0 0 7 6 5 7 ( J P , A )

特開平 0 8 - 2 9 1 1 4 6 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 2 9 9 6 7 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 0 4 2 8 0 ( J P , A )

特開昭 6 2 - 0 1 0 0 5 7 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C 311/00

A01M 1/00  
A01N 47/00  
A61K 31/00  
C07D 213/00  
C07D 261/00  
C07D 307/00  
C07D 317/00  
C07D 333/00  
CA/REGISTRY(STN)