

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6712679号
(P6712679)

(45) 発行日 令和2年6月24日 (2020.6.24)

(24) 登録日 令和2年6月3日 (2020.6.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 249/08	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 0
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 2
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 3
C O 7 D 403/06	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 4
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 401/06	

請求項の数 12 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-552425 (P2019-552425)
 (86) (22) 出願日 平成30年11月13日 (2018.11.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2018/041971
 (87) 国際公開番号 W02019/093522
 (87) 国際公開日 令和1年5月16日 (2019.5.16)
 審査請求日 令和1年12月4日 (2019.12.4)
 (31) 優先権主張番号 特願2017-218655 (P2017-218655)
 (32) 優先日 平成29年11月13日 (2017.11.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000001100
 株式会社クレハ
 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人HARAKENZO WOR
 LD PATENT & TRADEMA
 RK
 (72) 発明者 張替 僚
 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
 株式会社クレハ内
 (72) 発明者 伊藤 篤史
 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
 株式会社クレハ内

最終頁に続く

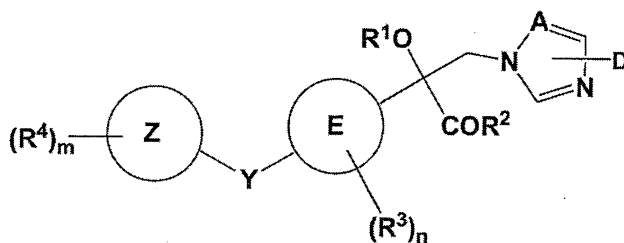
(54) 【発明の名称】 アゾール誘導体、中間体化合物、及びアゾール誘導体の製造方法、ならびに農園芸用薬剤及び工業用材料保護剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式 (I) で表される化合物、又はそのN-オキシド若しくは農薬学的に許容可能な塩。

【化1】



(I)

[式 (I) 中、

A は、N であり；

D は、水素であり；

ここで、

R¹ は、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基、C₃-C₈-シクロアルキル基、C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル-C₂-C₄-アルケニル基、フェニル-C₂-C₄-アルキニル基又はCOXR⁵であり；

ここで、 R^5 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル基、フェニル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル- C_2-C_4 -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり；

X は、単結合、 $-O-$ 又は $-NR^6-$ であり；

R^6 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル基、フェニル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル- C_2-C_4 -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり、 R^5 と R^6 とは環を形成していてもよく；

10

R^2 は、 $-OR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり；

R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル基、フェニル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル- C_2-C_4 -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり、 R^8 と R^9 とは環を形成していてもよく；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 における脂肪族基は、1、2、3若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基 R^a を有していてもよく、 R^a は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 -アルコキシ基及び C_1-C_4 -ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

20

R^4 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルアシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 におけるシクロアルキル基若しくはフェニル基部分又は R^4 におけるフェニル基部分は、1、2、3、4、5若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基 R^b を有していてもよく、 R^b は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基及び C_1-C_4 -ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

30

R^3 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

ここで、 R^{10} は、 C_1-C_4 -アルキル基又は C_1-C_4 -ハロアルキル基であり；

E は、フェニル基又はN原子を1若しくは2つ含む6員の芳香族複素環であり；

R^3 は任意の置換位置にn個結合しており；

E がフェニル基の場合、nは0、1、2、3又は4であり、 E がN原子を1若しくは2つ含む6員の芳香族複素環である場合は、nは0、1又は2であり；

Y は、 E の任意の位置に接続する酸素原子であり；

Z は、フェニル基若しくはナフチル基である芳香族炭化水素基、又は、O、N若しくはSから選択されるヘテロ原子を1～4つ含む5員又は6員の芳香族複素環若しくは2環から構成される9員又は10員の芳香族複素環であり；

40

R^4 は任意の置換位置にm個結合しており；

Z が芳香族炭化水素基である場合、mは1、2、3、4又は5であり、 Z が芳香族複素環である場合、mは0、1、2、3又は4である]

【請求項2】

上記一般式 (I) において、

R^1 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基又は $COXR^5$ であり；

R^2 が、 $-OR^7$ であり；

50

R^5 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基又は C_2-C_6 -アルキニル基であり；

R^6 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基又は C_2-C_6 -アルキニル基である、

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^4 が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ である、

請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

10

【請求項 3】

上記一般式 (I) において、

R^1 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル基又は $COXR^5$ であり；

R^5 が、水素又は C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^6 が、水素であり；

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^4 が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ である、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

20

【請求項 4】

上記一般式 (I) において、

R^1 が、水素又は C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^7 が、 C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基又は C_1-C_4 -アルコキシ基であり；

R^4 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基である、

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

30

【請求項 5】

上記一般式 (I) において、E が、フェニル基である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載される化合物又はその塩。

【請求項 6】

上記一般式 (I) において、Z が、フェニル基、ナフチル基、又は N 及び S から選択されるヘテロ原子を 1～3 つ含む 5 員又は 6 員の芳香族複素環である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】

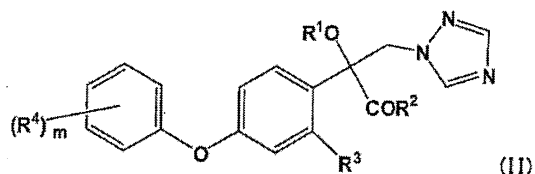
上記一般式 (I) において、Z がフェニル基である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

40

【請求項 8】

上記化合物が、下記一般式 (II) で表される化合物

【化 2】



である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

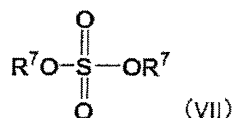
【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の上記一般式 (I) で表される化合物の製造方法であって、

10

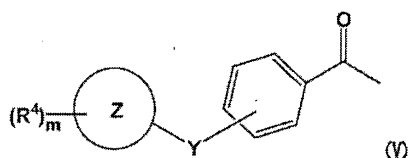
ジメチルスルホキシド中、下記一般式 (V I I) で表されるジアルキル硫酸若しくは R^7-LG 、ここで LG は求核的に置換可能な脱離基であり、ヨウ素及び炭酸塩を用いて、下記一般式 (V) で表される化合物を、下記一般式 (V I) で表される化合物に変換する工程を含む、化合物の製造方法。

【化 3】

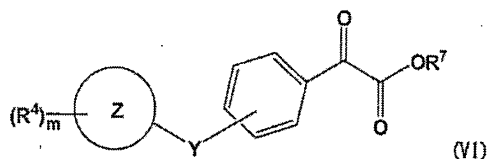


20

【化 4】



【化 5】



30

【請求項 10】

R^7-LG の LG が、ハロゲン基である、請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の上記一般式 (V I) で表される化合物の製造方法であって、

ジメチルスルホキシド中、 R^7-LG 、 LG は求核的に置換可能な脱離基であり、ヨウ素及び炭酸塩を用いて、一般式 (V) で表される化合物を、一般式 (V I) で表される化合物に変換する製造方法。

【請求項 12】

40

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の上記一般式 (I) で表される化合物を有効成分として含有する農園芸用薬剤又は工業用材料保護剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なアゾール誘導体、その中間体化合物、及びアゾール誘導体の製造方法に関する。また、該アゾール誘導体を有効成分として含有する農園芸用薬剤及び工業用材料保護剤に関する。

【背景技術】

【0002】

50

従来、人畜に対する毒性が低く取扱い安全性に優れ、かつ広範な植物病害に対して高い防除効果を示す農園芸用薬剤が求められている。高い防除効果を示す農園芸用薬剤として、アゾール系殺菌剤が知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】日本国公開特許公報 特表2014-520832号公報（2014年8月25日公開）

【特許文献2】日本国公開特許公報 特開昭58-170770号公報（1983年10月7日公開）

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

人畜に対する毒性が低く取扱い安全性に優れ、かつ広範な植物病害に対して優れた防除効果及び植物病菌に対する高い抗菌性を示す植物病害防除剤が求められている。

【0005】

本発明は上記の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、上記の要望に応える化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

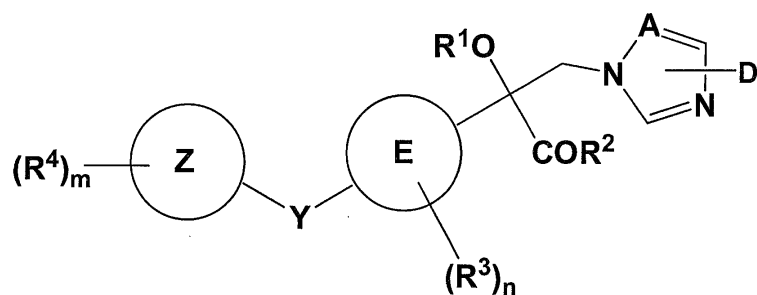
上記の課題を解決するために、本発明者らが鋭意検討した結果、下記一般式（I）で示されるアゾール誘導体が優れた活性を有するとともに、薬害が低減していることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】

すなわち、本発明に係るアゾール誘導体は、下記一般式（I）で表される化合物、又はそのN-オキシド若しくは農薬学的に許容可能な塩である：

【0008】

【化1】



(I)

30

〔式（I）中、

Aは、N又はCHであり；

Dは、水素、ハロゲン基又はSR^Dであり；

40

ここで、R^Dは水素、シアノ基、C₁-C₆-アルキル基、C₁-C₆-ハロアルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-ハロアルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基又はC₂-C₆-ハロアルキニル基であり；

R¹は、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基、C₃-C₈-シクロアルキル基、C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル-C₂-C₄-アルケニル基、フェニル-C₂-C₄-アルキニル基又はCOXR⁵であり；

ここで、R⁵は、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基、C₃-C₈-シクロアルキル基、C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル-C

50

$2-C_4$ -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり；

Xは、単結合、 $-O-$ 又は $-NR^6-$ であり；

R^6 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル基、フェニル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル- C_2-C_4 -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり、 R^5 と R^6 とは環を形成していてもよく；

R^2 は、 $-OR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり；

R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基、 C_2-C_6 -アルキニル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、 C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル基、フェニル- C_1-C_4 -アルキル基、フェニル- C_2-C_4 -アルケニル基又はフェニル- C_2-C_4 -アルキニル基であり、 R^8 と R^9 とは環を形成していてもよく；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 における脂肪族基は、1、2、3若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基 R^a を有していてもよく、 R^a は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 -アルコキシ基及び C_1-C_4 -ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

R^4 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 におけるシクロアルキル基若しくはフェニル部分又は R^4 におけるフェニル基部分は、1、2、3、4、5若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基 R^b を有していてもよく、 R^b は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基及び C_1-C_4 -ハロアルコキシ基から互いに独立して選択され；

R^3 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

ここで、 R^{10} は、 C_1-C_4 -アルキル基又は C_1-C_4 -ハロアルキル基であり；

Eは、フェニル基又はN原子を1～2つ含む6員の芳香族複素環であり；

R^3 は任意の置換位置にn個結合しており；

Eがフェニル基の場合、nは0、1、2、3又は4であり、EがN原子を1若しくは2つ含む6員の芳香族複素環である場合は、nは0、1又は2であり；

Yは、Eの任意の位置に接続する酸素原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-C_1-C_4-アルキル)-$ 、 $-N(-C_3-C_6-シクロアルキル)-$ 又は $-S(O)_p-$ であり；

pは、0、1又は2であり；

Zは、フェニル基若しくはナフチル基である芳香族炭化水素基、又は、O、N若しくはSから選択されるヘテロ原子を1～4つ含む5員又は6員の芳香族複素環若しくは2環から構成される9員又は10員の芳香族複素環であり；

R^4 は任意の置換位置にm個結合しており；

Zが芳香族炭化水素基である場合、mは1、2、3、4又は5であり、Zが芳香族複素環である場合、mは0、1、2、3又は4である]。

【発明の効果】

【0009】

本発明に係るアゾール誘導体は、植物に病害を引き起こす多くの菌に対して優れた殺菌作用を有するとともに、植物に対する薬害が低く抑えられている。したがって、本発明に係るアゾール誘導体を有効成分として含む薬剤は、広範な植物病害に対して高い防除効果

10

20

30

40

50

を發揮するとともに、薬害を低く抑えることができる効果を奏する。

【0010】

また、本発明に係るアゾール誘導体を有効成分として含有する農園芸薬剤は、種々の農作物や園芸植物の生長を調節して収量を増加させると共に、その品質を高める効果も併せて奏する。

【0011】

さらに、本発明に係るアゾール誘導体を有効成分として含有する工業用材料保護材は、工業用材料を侵す広範な有害微生物からより一層効果的に工業用材料を保護することができる効果を奏する。

【発明を実施するための形態】

10

【0012】

以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

【0013】

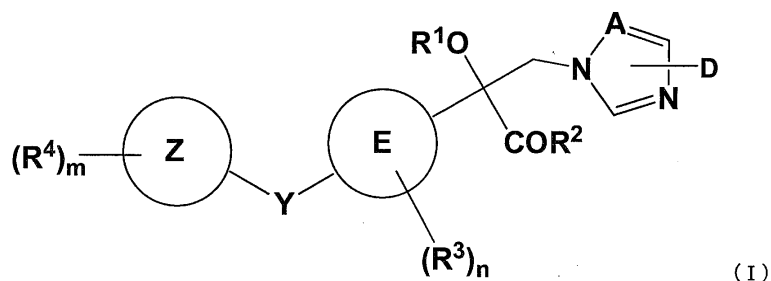
〔1. アゾール誘導体〕

本発明に係るアゾール誘導体は、下記一般式（I）で示されるアゾール誘導体（以下、アゾール誘導体（I）と称する）である。

【0014】

【化2】

20



一般式（I）中、Aは、N又はCHであり、好ましくはNである。Dは、水素、ハロゲン基又はSR^Dであり、R^Dは、水素、シアノ基、C₁－C₆－アルキル基、C₁－C₆－ハロアルキル基、C₂－C₆－アルケニル基、C₂－C₆－ハロアルケニル基、C₂－C₆－アルキニル基又はC₂－C₆－ハロアルキニル基である。Dは、好ましくは水素である。

30

【0015】

C₁－C₆－アルキル基は、炭素原子数が1～6個である直鎖又は分岐鎖状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、2-メチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、ペンチル基、1-メチルペンチル基、ネオペンチル基、及び1, 1-ジメチルエチル基が挙げられる。

40

【0016】

C₂－C₆－アルケニル基は、炭素原子数が2～6個である直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基であり、例えば、エテニル基、2-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、1-ヘキセニル基及び5-ヘキセニル基が挙げられる。

【0017】

C₂－C₆－アルキニル基は、炭素原子数が2～6個である直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基であり、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニ

50

ル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基及び1-ヘキシニル基が挙げられる。

【0018】

C₁-C₆-ハロアルキル基、C₂-C₆-ハロアルケニル基、又はC₂-C₆-ハロアルキニル基は、それぞれ上述のC₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、又はC₂-C₆-アルキニル基の置換し得る位置に1又は2以上のハロゲン原子が置換されており、置換されるハロゲン基が2以上の場合は、ハロゲン基は同一又は異なっても良い。ハロゲン基としては塩素基、臭素基、ヨウ素基又はフッ素基が挙げられる。例えば、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2, 3-ジクロロプロピル基、ブロモメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、及び3, 3, 3-トリフルオロプロピル基が挙げられる。

10

【0019】

R¹は、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基、C₃-C₈-シクロアルキル基、C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル-C₂-C₄-アルケニル基、フェニル-C₂-C₄-アルキニル基又はCOXR⁵である。R¹におけるC₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、及びC₂-C₆-アルキニル基としては、R^Dで表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。R¹は好ましくは、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基又はCOXR⁵であり、さらに好ましくは水素、C₁-C₆-アルキル基又はCOXR⁵であり、最も好ましくは水素又はC₁-C₆-アルキル基である。

20

【0020】

C₃-C₈-シクロアルキル基は、炭素原子数3〜8個の環状のアルキルであり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、及びシクロオクチル基が挙げられる。

【0021】

C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基は、炭素原子数3〜8個の環状のシクロアルキル基が直鎖又は分岐鎖状の炭素数1〜4個のアルキル基に結合していることを示す。例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロプロピルプロピル基、2-シクロプロピルプロピル基、4-シクロプロピルブチル基が挙げられる。

30

【0022】

フェニル-C₁-C₄-アルキル基は、炭素原子数1〜4個の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基にフェニル基が置換しており、例えば、フェニルメチル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、及び4-フェニルブチル基が挙げられる。

【0023】

フェニル-C₂-C₄-アルケニル基は、フェニル基に炭素原子数2〜4個の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基が結合しており、例えば、フェニルエテニル基、フェニル-1-プロペニル基、フェニルイソプロペニル基、及びフェニルブテニル基が挙げられる。

40

【0024】

フェニル-C₂-C₄-アルキニル基は、フェニル基に炭素原子数2〜4個のアルキニル基が結合しており、例えば、フェニルエチニル基、フェニル-1-プロピニル基、フェニル-2-プロピニル基、フェニル-1-ブチニル基、フェニル-2-ブチニル基、フェニル-3-ブチニル基、及びフェニル-3-ブチニル基が挙げられる。

【0025】

R⁵は、水素、C₁-C₆-アルキル基、C₂-C₆-アルケニル基、C₂-C₆-アルキニル基、C₃-C₈-シクロアルキル基、C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁-C₄-アルキル基、フェニル-C₂-C₄-アルケニル基又はフェニル-C₂-C₄-アルキニル基である。これらはR^D及びR¹

50

で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。R⁵は、好ましくは、水素、C₁－C₆－アルキル基、C₂－C₆－アルケニル基又はC₂－C₆－アルキニル基であり、さらに好ましくは、水素又はC₁－C₆－アルキル基である。

【0026】

Xは、単結合、－O－又は－NR⁶－であり、R⁶は、水素、C₁－C₆－アルキル基、C₂－C₆－アルケニル基、C₂－C₆－アルキニル基、C₃－C₈－シクロアルキル基、C₃－C₈－シクロアルキル－C₁－C₄－アルキル基、フェニル基、フェニル－C₁－C₄－アルキル基、フェニル－C₂－C₄－アルケニル基又はフェニル－C₂－C₄－アルキニル基であり、これらはR^D及びR¹で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。R⁶は、好ましくは、水素、C₁－C₆－アルキル基、C₂－C₆－アルケニル基又はC₂－C₆－アルキニル基であり、さらに好ましくは、水素である。R⁵とR⁶とは環を形成していてもよい。

10

【0027】

R²は、－OR⁷又は－NR⁸R⁹であり、好ましくは－OR⁷である。R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立に、水素、C₁－C₆－アルキル基、C₂－C₆－アルケニル基、C₂－C₆－アルキニル基、C₃－C₈－シクロアルキル基、C₃－C₈－シクロアルキル－C₁－C₄－アルキル基、フェニル基、フェニル－C₁－C₄－アルキル基、フェニル－C₂－C₄－アルケニル基又はフェニル－C₂－C₄－アルキニル基であり、これらは、R^D及びR¹で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。R⁸とR⁹とは環を形成していてもよい。

20

【0028】

R⁷は、好ましくは、C₁－C₆－アルキル基である。

【0029】

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹における脂肪族基は、1、2、3若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基R^aを有していてもよく、R^aは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C₁－C₄－アルコキシ基及びC₁－C₄－ハロアルコキシ基から互いに独立して選択される。C₁－C₄－アルコキシ基は、炭素原子数1～4個の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基が挙げられる。

30

【0030】

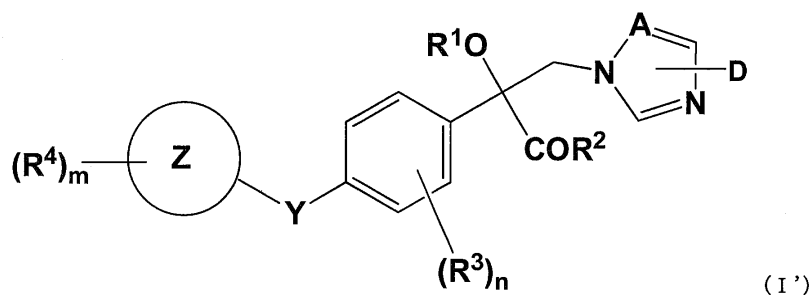
また、C₁－C₄－アルコキシ基は、置換し得る位置に1又は2以上のハロゲン基が置換されていても良く、置換されるハロゲン基が2以上の場合は、ハロゲン基は同一又は異なっても良い。

【0031】

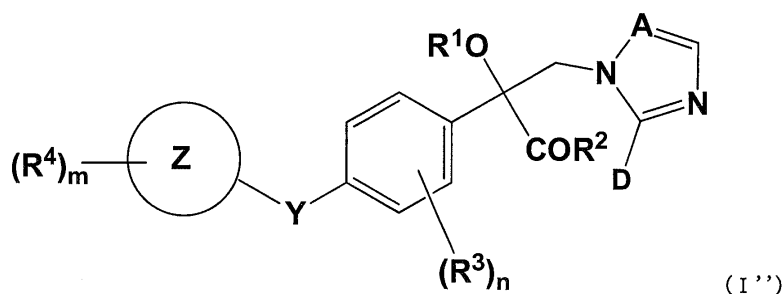
Eは、フェニル基又はN原子を1若しくは2つ含む6員の芳香族複素環である。Eは、好ましくはフェニル基である。Eがフェニル基である形態は、下記一般式(I')で示す通りである。また、好ましくは、下記一般式(I'')である。

【0032】

【化 3】



10



R^3 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ である。ハロゲン基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、及び C_1-C_4 -ハロアルコキシ基は、 R^D 、 R^1 又は R^a で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。 R^3 は、好ましくは、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり、さらに好ましくは、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基又は C_1-C_4 -アルコキシ基である。 R^{10} は、 C_1-C_4 -アルキル基又は C_1-C_4 -ハロアルキル基である。E がフェニル基の場合、 R^3 の置換位置は 2 位、3 位、5 位又は 6 位であり、好ましくは 2 位である。 n は、0、1、2 又は 3 であり、好ましくは 1 である。また、E が N 原子を 1 若しくは 2 つ含む 6 員の芳香族複素環である場合、 R^3 の置換位置は、2 位、3 位、5 位及び 6 位のうち N 原子を含まない位置であり、好ましくは 2 位である。この場合、 n は、0、1 又は 2 であり、好ましくは 1 である。

20

30

【0033】

R^4 は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、フェニル-オキシ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルアシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり、ハロゲン基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、及び $-SOR^{10}$ は R^D 、 R^1 及び R^3 で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。 R^4 は、好ましくは、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルアシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり、さらに好ましくは、ハロゲン基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基である。

40

【0034】

C_1-C_4 -アルキルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子の 1 つが炭素原子数 1～4 個の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基に置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミ

50

ノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、及び *tert*-ブチルアミノ基が挙げられる。

【0035】

C₁-C₄-ジアルキルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子2つ共が炭素原子数1~4個の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基に置換されたアミノ基であり、例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジー*n*-プロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、及びN, N-ジー*tert*-ブチルアミノ基が挙げられる。

【0036】

C₁-C₄-アルキルアシルアミノ基は、アミノ基が有する水素原子の1つ又は2つが炭素原子数1~4個の直鎖又は分岐鎖状のアルキルアシル基に置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアシルアミノ基、エチルアシルアミノ基、*n*-プロピルアシルアミノ基、イソプロピルアシルアミノ基、*tert*-ブチルアシルアミノ基、N, N-ジメチルアシルアミノ基、N, N-ジエチルアシルアミノ基、N, N-ジー*n*-プロピルアシルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアシルアミノ基、及びN, N-ジー*tert*-ブチルアシルアミノ基が挙げられる。

【0037】

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及び R⁹ におけるシクロアルキル基若しくはフェニル基部分、又は R³ 若しくは R⁴ におけるフェニル基部分は、1、2、3、4、5 若しくは可能な最大数の同一の又は異なる基 R^b を有していてもよく、R^b は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C₁-C₄-アルキル基、C₁-C₄-アルコキシ基、C₁-C₄-ハロアルキル基及び C₁-C₄-ハロアルコキシ基から互いに独立して選択される。ハロゲン基、C₁-C₄-アルキル基、C₁-C₄-アルコキシ基、C₁-C₄-ハロアルキル基及び C₁-C₄-ハロアルコキシ基は、R^D、R¹ 又は R^a で表される有機基の例示として挙げた基を挙げることができる。

【0038】

Y は、(R³)_n が結合しているフェニル基の任意の位置に接続する酸素原子、-CH₂O-、-OCH₂-、-NH-、-N(-C₁-C₄-アルキル)-、-N(-C₃-C₆-シクロアルキル)- 又は -S(O)_p- であり、p は、0、1 又は 2 であり、好ましくは、酸素原子である。

【0039】

また、Y は、R³ が置換しているフェニル基のオルト位、メタ位、又はパラ位に結合しており、好ましくは、メタ位又はパラ位である。

【0040】

Z は、フェニル基若しくはナフチル基である芳香族炭化水素基、又は、O、N 若しくは S から選択されるヘテロ原子を1~4つ含む5員又は6員の芳香族複素環基若しくは2環から構成される9員又は10員の芳香族複素環基である。Z は、好ましくは、フェニル基、又はN及びSから選択されるヘテロ原子を1~3つ含む5員又は6員の芳香族複素環であり、さらに好ましくは、フェニル基である。

【0041】

5員又は6員の芳香族複素環基としては、例えば、フリル基、ピラゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又はトリアジニル基が挙げられる。

【0042】

また、2環から構成される9員又は10員の芳香族複素環基としては、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、シンノリル基、ベンゾピラニル基、及びプテリジニル基が挙げられる。

【0043】

R^4 は任意の置換位置に m 個結合しており、好ましくは、2 位、3 位、4 位又は 5 位である。Z が芳香族炭化水素基である場合、 m は 1、2、3、4 又は 5 であり、Z が芳香族複素環である場合、 m は 0、1、2、3 又は 4 である。

【0044】

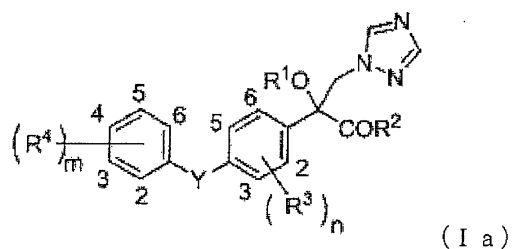
特に好ましいアゾール誘導体 (I) の例として挙げられるアゾール誘導体を下記表 1～8 に列挙した。

【0045】

下記表 1 の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び Y はそれぞれ下記化学式 (I a) の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び Y に対応する。

【化 4】

10



【0046】

【表 1】

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-1	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-2	H	OMe	2-Me	4-Cl	-O-
I-3	H	OMe	2-MeO	4-Cl	-O-
I-4	H	OMe	2-CN	4-Cl	-O-
I-5	H	OMe	H	4-Cl	-O-
I-6	H	OMe	3-Cl	4-Cl	-O-
I-7	H	OMe	2-OCF ₃	4-Cl	-O-
I-8	H	OMe	2-SF ₅	4-Cl	-O-
I-9	H	OMe	3-CF ₃	4-Cl	-O-
I-10	H	OMe	3-F	4-Cl	-O-
I-11	H	OMe	3-Br	4-Cl	-O-
I-12	H	OMe	2,3-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-13	H	OMe	2,3-F ₂	4-Cl	-O-
I-14	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-15	H	OMe	2,5-F ₂	4-Cl	-O-
I-16	H	OMe	2,6-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-17	H	OMe	2,6-F ₂	4-Cl	-O-
I-18	H	OMe	2-Cl	4-MeO	-O-
I-19	H	OMe	2-Cl	2-Cl	-O-
I-20	H	OMe	2-Cl	3-Cl	-O-
I-21	H	OMe	2-Cl	2,4-Cl ₂	-O-
I-22	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-23	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-24	H	OMe	2-Cl	4-tBu	-O-
I-25	H	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-26	H	OMe	2-Cl	4-F	-O-
I-27	H	OMe	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
I-28	H	OMe	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
I-29	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Cl	-O-
I-30	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-F	-O-
I-31	H	OMe	2-Cl	2,4-F ₂	-O-
I-32	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Cl	-O-
I-33	H	OMe	2-Cl	4-SF ₅	-O-
I-34	H	OMe	2-Cl	4-Me	-O-
I-35	H	OMe	2-Cl	4-CN	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-36	H	OMe	2-Cl	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-37	H	OMe	2-Cl	3,4,5-F ₃	-O-
I-38	H	OMe	2-Cl	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-39	H	OMe	2-Cl	2,4,6-F ₃	-O-
I-40	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Br	-O-
I-41	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-F	-O-
I-42	H	OMe	2-Cl	2,4-Br ₂	-O-
I-43	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Br	-O-
I-44	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-Br	-O-
I-45	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-Cl	-O-
I-46	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-47	H	O-iPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-48	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Cl	-O-
I-49	H	O-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-50	H	O-nBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-51	H	O-iBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-52	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-53	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-54	H	NHMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-55	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-56	H	NHEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-57	H	NEt ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-58	H	NH-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-59	H	N(nPr) ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-60	H	Morphorino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-61	H	Piperidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-62	H	Pyrrolidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-63	Me	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-64	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-65	tBuCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-66	PhCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-67	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-68	MeOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-69	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-70	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S-
I-71	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O)-
I-72	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-73	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NH-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-74	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NMe-
I-75	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-76	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ O-
I-77	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -
I-78	H	OEt	2-Cl	4-Br	-O-
I-79	H	O-iPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-80	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Br	-O-
I-81	H	O-nPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-82	H	O-nBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-83	H	O-tBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-84	H	NMe ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-85	H	NEt ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-86	H	Morphorino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-87	H	Piperidino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-88	Me	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-89	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-90	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-91	H	OMe	2-Cl	4-Br	-CH ₂ O-
I-92	H	OMe	2-Cl	4-Br	-OCH ₂ -
I-93	H	OEt	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-94	H	O-iPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-95	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-96	H	O-nPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-97	H	O-nBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-98	H	O-tBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-99	H	NMe ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-100	H	NEt ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-101	H	Morphorino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-102	H	Piperidino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-103	Me	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-104	MeCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-105	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-106	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-107	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-108	H	OEt	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-109	H	O-iPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-110	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-OCF ₃	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-111	H	O-nPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-112	H	O-nBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-113	H	O-tBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-114	H	NMe ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-115	H	NEt ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-116	H	Morphorino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-117	H	Piperidino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-118	Me	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-119	MeCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-120	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-121	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-122a	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-122	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-123	H	OMe	2-CF ₃	4-MeO	-O-
I-124	H	OMe	2-CF ₃	2-Cl	-O-
I-125	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl	-O-
I-126	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	-O-
I-127	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-128	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-129	H	OMe	2-CF ₃	4-tBu	-O-
I-130	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-131	H	OMe	2-CF ₃	4-F	-O-
I-132	H	OMe	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	-O-
I-133	H	OMe	2-CF ₃	3,4-F ₂	-O-
I-134	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Cl	-O-
I-135	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-F	-O-
I-136	H	OMe	2-CF ₃	2,4-F ₂	-O-
I-137	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Cl	-O-
I-138	H	OMe	2-CF ₃	4-SF ₅	-O-
I-139	H	OMe	2-CF ₃	4-Me	-O-
I-140	H	OMe	2-CF ₃	4-CN	-O-
I-141	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-142	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-F ₃	-O-
I-143	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-144	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-F ₃	-O-
I-145	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Br	-O-
I-146	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-F	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-147	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Br ₂	-O-
I-148	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Br	-O-
I-149	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-Br	-O-
I-150	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-Cl	-O-
I-151	H	OEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-152	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-153	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-154	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-155	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-156	H	O-iBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-157	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-158	H	O-C ₅ H ₁₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-159	H	NHMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-160	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-161	H	NHEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-162	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-163	H	NH-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-164	H	N(nPr) ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-165	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-166	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-167	H	Pyrrolidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-168	Me	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-169	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-170	tBuCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-171	PhCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-172	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-173	MeOCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-174	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-175	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S-
I-176	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O)-
I-177	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-178	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NH-
I-179	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NMe-
I-180	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-181	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₂ O-
I-182	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-OCH ₂ -
I-183	H	OEt	2-CF ₃	4-Br	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-184	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-185	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-186	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-187	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-188	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-189	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-190	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-191	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-192	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-193	Me	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-194	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-195	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-196	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-CH ₂ O-
I-197	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-OCH ₂ -
I-198	H	OEt	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-199	H	O-iPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-200	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-201	H	O-nPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-202	H	O-nBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-203	H	O-tBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-204	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-205	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-206	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-207	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-208	Me	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-209	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-210	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-211	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-212	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-213	H	OEt	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-214	H	O-iPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-215	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-216	H	O-nPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-217	H	O-nBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-218	H	O-tBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-219	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-220	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-221	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-222	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-223	Me	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-224	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-225	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-226	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-227	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-228	H	OMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-229	H	OMe	2-Br	4-MeO	-O-
I-230	H	OMe	2-Br	2-Cl	-O-
I-231	H	OMe	2-Br	3-Cl	-O-
I-232	H	OMe	2-Br	2,4-Cl ₂	-O-
I-233	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-234	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-235	H	OMe	2-Br	4-tBu	-O-
I-236	H	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-237	H	OMe	2-Br	4-F	-O-
I-238	H	OMe	2-Br	3,4-Cl ₂	-O-
I-239	H	OMe	2-Br	3,4-F ₂	-O-
I-240	H	OMe	2-Br	3-F,4-Cl	-O-
I-241	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-F	-O-
I-242	H	OMe	2-Br	2,4-F ₂	-O-
I-243	H	OMe	2-Br	2-F,4-Cl	-O-
I-244	H	OMe	2-Br	4-SF ₅	-O-
I-245	H	OMe	2-Br	4-Me	-O-
I-246	H	OMe	2-Br	4-CN	-O-
I-247	H	OMe	2-Br	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-248	H	OMe	2-Br	3,4,5-F ₃	-O-
I-249	H	OMe	2-Br	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-250	H	OMe	2-Br	2,4,6-F ₃	-O-
I-251	H	OMe	2-Br	3-F,4-Br	-O-
I-252	H	OMe	2-Br	3-Br,4-F	-O-
I-253	H	OMe	2-Br	2,4-Br ₂	-O-
I-254	H	OMe	2-Br	2-F,4-Br	-O-
I-255	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-Br	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-256	H	OMe	2-Br	3-Br,4-Cl	-O-
I-257	H	OEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-258	H	O-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-259	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Cl	-O-
I-260	H	O-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-261	H	O-nBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-262	H	O-iBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-263	H	O-tBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-264	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-265	H	NHMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-266	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-267	H	NHEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-268	H	NEt ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-269	H	NH-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-270	H	N(nPr) ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-271	H	Morphorino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-272	H	Piperidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-273	H	Pyrrolidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-274	Me	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-275	MeCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-276	tBuCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-277	PhCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-278	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-279	MeOCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-280	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-281	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S-
I-282	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O)-
I-283	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-284	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NH-
I-285	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NMe-
I-286	H	OMe	2-Br	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-287	H	OMe	2-Br	4-Cl	-CH ₂ O-
I-288	H	OMe	2-Br	4-Cl	-OCH ₂ -
I-289	H	OEt	2-Br	4-Br	-O-
I-290	H	O-iPr	2-Br	4-Br	-O-

10

20

30

40

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-291	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Br	-O-
I-292	H	O-nPr	2-Br	4-Br	-O-
I-293	H	O-nBu	2-Br	4-Br	-O-
I-294	H	O-tBu	2-Br	4-Br	-O-
I-295	H	NMe ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-296	H	NEt ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-297	H	Morphorino-	2-Br	4-Br	-O-
I-298	H	Piperidino-	2-Br	4-Br	-O-
I-299	Me	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-300	MeCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-301	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-302	H	OMe	2-Br	4-Br	-CH ₂ O-
I-303	H	OMe	2-Br	4-Br	-OCH ₂ -
I-304	H	OEt	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-305	H	O-iPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-306	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-307	H	O-nPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-308	H	O-nBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-309	H	O-tBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-310	H	NMe ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-311	H	NEt ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-312	H	Morphorino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-313	H	Piperidino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-314	Me	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-315	MeCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-316	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-317	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-318	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-319	H	OEt	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-320	H	O-iPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-

10

20

30

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-321	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-322	H	O-nPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-323	H	O-nBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-324	H	O-tBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-325	H	NMe ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-326	H	NEt ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-327	H	Morphorino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-328	H	Piperidino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-329	Me	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-330	MeCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-331	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-332	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-333	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-334	H	OMe	2-F	4-Cl	-O-
I-335	H	OMe	2-F	4-MeO	-O-
I-336	H	OMe	2-F	2-Cl	-O-
I-337	H	OMe	2-F	3-Cl	-O-
I-338	H	OMe	2-F	2,4-Cl ₂	-O-
I-339	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-340	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-341	H	OMe	2-F	4-tBu	-O-
I-342	H	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-343	H	OMe	2-F	4-F	-O-
I-344	H	OMe	2-F	3,4-Cl ₂	-O-
I-345	H	OMe	2-F	3,4-F ₂	-O-
I-346	H	OMe	2-F	3-F,4-Cl	-O-
I-347	H	OMe	2-F	3-Cl,4-F	-O-
I-348	H	OMe	2-F	2,4-F ₂	-O-
I-349	H	OMe	2-F	2-F,4-Cl	-O-
I-350	H	OMe	2-F	4-SF ₅	-O-

10

20

30

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-351	H	OMe	2-F	4-Me	-O-
I-352	H	OMe	2-F	4-CN	-O-
I-353	H	OMe	2-F	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-354	H	OMe	2-F	3,4,5-F ₃	-O-
I-355	H	OMe	2-F	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-356	H	OMe	2-F	2,4,6-F ₃	-O-
I-357	H	OMe	2-F	3-F,4-Br	-O-
I-358	H	OMe	2-F	3-Br,4-F	-O-
I-359	H	OMe	2-F	2,4-Br ₂	-O-
I-360	H	OMe	2-F	2-F,4-Br	-O-
I-361	H	OMe	2-F	3-Cl,4-Br	-O-
I-362	H	OMe	2-F	3-Br,4-Cl	-O-
I-363	H	OEt	2-F	4-Cl	-O-
I-364	H	O-iPr	2-F	4-Cl	-O-
I-365	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Cl	-O-
I-366	H	O-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-367	H	O-nBu	2-F	4-Cl	-O-
I-368	H	O-iBu	2-F	4-Cl	-O-
I-369	H	O-tBu	2-F	4-Cl	-O-
I-370	H	O-C ₅ H ₁₂	2-F	4-Cl	-O-
I-371	H	NHMe	2-F	4-Cl	-O-
I-372	H	NMe ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-373	H	NHEt	2-F	4-Cl	-O-
I-374	H	NEt ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-375	H	NH-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-376	H	N(nPr) ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-377	H	Morphorino-	2-F	4-Cl	-O-
I-378	H	Piperidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-379	H	Pyrrolidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-380	Me	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-

10

20

30

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-381	MeCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-382	tBuCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-383	PhCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-384	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-385	MeOCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-386	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-387	H	OMe	2-F	4-Cl	-S-
I-388	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O)-
I-389	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-390	H	OMe	2-F	4-Cl	-NH-
I-391	H	OMe	2-F	4-Cl	-NMe-
I-392	H	OMe	2-F	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-393	H	OMe	2-F	4-Cl	-CH ₂ O-
I-394	H	OMe	2-F	4-Cl	-OCH ₂ -
I-395	H	OEt	2-F	4-Br	-O-
I-396	H	O-iPr	2-F	4-Br	-O-
I-397	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Br	-O-
I-398	H	O-nPr	2-F	4-Br	-O-
I-399	H	O-nBu	2-F	4-Br	-O-
I-400	H	O-tBu	2-F	4-Br	-O-
I-401	H	NMe ₂	2-F	4-Br	-O-
I-402	H	NEt ₂	2-F	4-Br	-O-
I-403	H	Morphorino-	2-F	4-Br	-O-
I-404	H	Piperidino-	2-F	4-Br	-O-
I-405	Me	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-406	MeCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-407	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-408	H	OMe	2-F	4-Br	-CH ₂ O-
I-409	H	OMe	2-F	4-Br	-OCH ₂ -
I-410	H	OEt	2-F	4-CF ₃	-O-

10

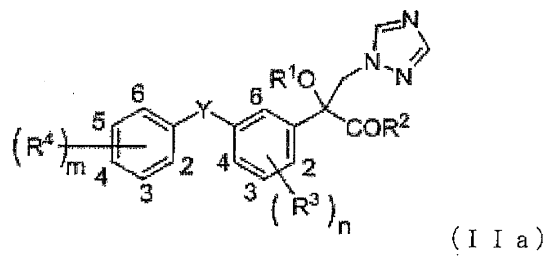
20

30

化合物番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-411	H	O-iPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-412	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-CF ₃	-O-
I-413	H	O-nPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-414	H	O-nBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-415	H	O-tBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-416	H	NMe ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-417	H	NEt ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-418	H	Morphorino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-419	H	Piperidino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-420	Me	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-421	MeCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-422	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-423	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-424	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-425	H	OEt	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-426	H	O-iPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-427	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-428	H	O-nPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-429	H	O-nBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-430	H	O-tBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-431	H	NMe ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-432	H	NEt ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-433	H	Morphorino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-434	H	Piperidino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-435	Me	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-436	MeCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-437	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-438	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-439	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-440	H	NHCH ₂ Ph	2-Cl	4-Cl	-O-
I-441	PhNHCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-442	tBuOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-

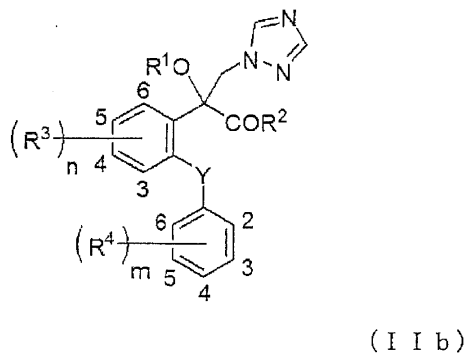
下記表 2 の R¹、R²、R³、R⁴ 及び Y はそれぞれ下記化学式 (I I a) 及び化学式 (I I b) の R¹、R²、R³、R⁴ 及び Y に対応する。

【化 5】



【化 6】

10



20

【0047】

【表 2】

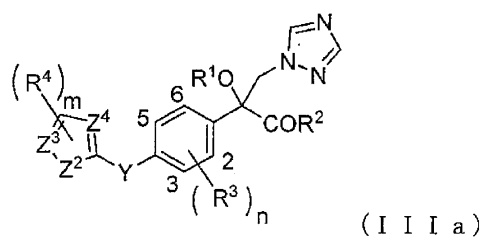
化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
IIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-2	H	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-3	H	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
IIa-4	H	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
IIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-O-
IIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	4-Br	-O-
IIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	-O-
IIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
IIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
IIa-10	H	OE _t	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-11	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
IIb-12	H	OCH ₃	H	4-Cl	-O-
IIb-13	H	OCH ₃	4-Cl	4-Cl	-O-
IIb-14	H	OCH ₃	4-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-15	H	OCH ₃	4-Br	4-Cl	-O-
IIb-16	H	OCH ₃	6-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-17	H	OCH ₃	H	4-Br	-O-
IIb-18	H	OCH ₃	H	4-CF ₃	-O-
IIb-19	H	OCH ₃	H	3,4-Cl ₂	-O-
IIb-20	H	OCH ₃	H	3-Cl	-O-
IIb-21	H	OE _t	4-Cl	3-Cl	-O-
IIb-22	H	NMe ₂	4-CF ₃	3-Cl	-O-

下記表 3 の R¹、R²、R³、R⁴、Y、Z²、Z³ 及び Z⁴ はそれぞれ下記化学式 (I I I a) の R¹、R²、R³、R⁴、Y、Z²、Z³ 及び Z⁴ に対応する。

【0048】

なお、表中の Z²、Z³、及び Z⁴ については、環の構成として、R⁴ が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式 (I I I a) において、R⁴ によって置換されている炭素も「CH」と表す。

【化 7】



【0049】

10

20

30

40

【表 3】

化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-H	CH	CH
IIIa-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	CH
IIIa-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	O	CH	CH
IIIa-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	S	CH	CH
IIIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	CH
IIIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	S	CH	CH
IIIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	S	CH	CH
IIIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4,5-Cl ₂	S	CH	CH
IIIa-10	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-11	H	OCH ₃	2-Br	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-12	H	OCH ₃	2-F	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-H	N	CH
IIIa-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	CH
IIIa-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N-Me	CH	CH
IIIa-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N-Me	CH	CH
IIIa-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CHF ₂	N-Me	CH	CH
IIIa-20	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	3-OMe	N-Me	CH	CH
IIIa-21	H	OCH ₃	2-Br	-O-	3-F	N-Me	CH	CH
IIIa-22	H	OCH ₃	2-F	-O-	4-F	N-Me	CH	CH
IIIa-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-H	CH	N
IIIa-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-H	CH	N
IIIa-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-H	CH	N

10

20

30

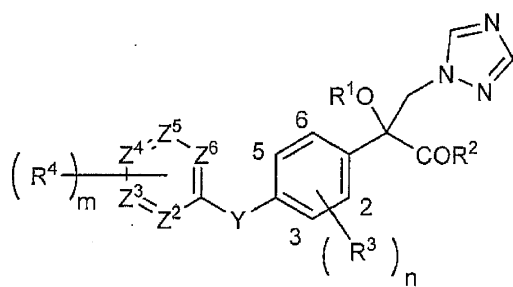
化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	N
IIIa-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	S	CH	N
IIIa-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	N
IIIa-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	N
IIIa-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	O	CH	N
IIIa-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	O	CH	N
IIIa-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	O	CH	N
IIIa-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	O
IIIa-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	NH	N	N
IIIa-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	NH	N	N
IIIa-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	NH	N	N
IIIa-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	N	N
IIIa-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	N	N
IIIa-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	N	N
IIIa-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	S	N	N
IIIa-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	N	N
IIIa-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	N	N

下記表4のR¹、R²、R³、Y、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵及びZ⁶はそれぞれ下記化学式(IIIb)のR¹、R²、R³、Y、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵及びZ⁶に対応する。

【0050】

なお、表中のZ²、Z³、Z⁴、Z⁵及びZ⁶については、環の構成として、R⁴が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式(IIIb)において、R⁴によって置換されている炭素も「CH」と表す。

【化8】



(IIIb)

【0051】

【表 4】

化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	N
IIIb-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	CH
IIIb-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	N	CH
IIIb-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	N	CH	CH	CH
IIIb-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	N
IIIb-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-10	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-11	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-12	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-20	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-21	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-22	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH

10

20

30

40

化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-47	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-48	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-49	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-50	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-51	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-52	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-53	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-54	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-55	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-56	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-57	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-58	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-59	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-60	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-61	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-62	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-63	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-64	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-65	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-66	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-67	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-68	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-69	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-70	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	N	CH

10

20

30

40

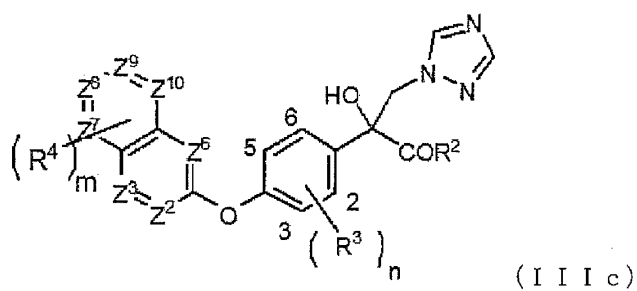
化合物 番号	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-71	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-72	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-73	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-74	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-75	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-76	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-77	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-78	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-79	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-80	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-81	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-82	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-83	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-84	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-85	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-86	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-87	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-88	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-89	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-90	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-91	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-92	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-93	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-94	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-95	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-96	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-97	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-98	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-99	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	N	CH	N
IIIb-100	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	N

下記表5のR²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁶、Z⁷、Z⁸、Z⁹、及びZ¹⁰はそれぞれ下記化学式(IIIc)のR²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁶、Z⁷、Z⁸、Z⁹、及びZ¹⁰に対応する。

【0052】

なお、表中のZ⁶については、環の構成として、R⁴が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式(IIIc)において、R⁴によって置換されている炭素も「CH」と表す。

【化 9】



【0053】

【表 5】

化合物 番号	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁶	Z ⁷	Z ⁸	Z ⁹	Z ¹⁰
IIIc-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
IIIc-5	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
IIIc-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	N	CH
IIIc-7	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
IIIc-8	OCH ₃	2-Cl	-	N	CH	N	N	CH	CH	N
IIIc-9	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	N	N	CH	N	CH
IIIc-10	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-11	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-12	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-13	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-14	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-15	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-16	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-17	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-18	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-19	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-20	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-21	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-22	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-23	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-24	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-25	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-26	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-27	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

下記表 6 の R²、R³、R⁴、Z²、Z⁴、Z⁵、Z⁶ 及び Z⁸ はそれぞれ下記化学式 (IIId) の R²、R³、R⁴、Z²、Z⁴、Z⁵、Z⁶ 及び Z⁸ に対応する。

10

20

30

40

50

なお、表中の Z⁴、Z⁵、Z⁶ 及び Z⁸ については、環の構成として、R⁴ が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式 (I I I d) において、R⁴ によって置換されている炭素も「CH」と表す。

The chemical structure shows a central benzene ring with positions 2 through 6 labeled. At position 2, there is a substituent group (R^3) . At position 3, there is an ether linkage (-O-) connecting to another benzene ring. This second benzene ring has substituents Z^4 , Z^2 , Z^5 , and Z^8 at its respective positions. A polymer chain $(R^4)_m$ is attached to the Z^5 position. The first benzene ring also has a substituent Z^6 at position 4. At position 1 of the first benzene ring, there is a quaternary carbon atom bonded to a hydroxyl group ($-OH$), a carbonyl group ($-COR^2$), and a 1H-imidazol-2-ylmethyl group ($-CH_2-N$ attached to an imidazole ring).

10

【 0 0 5 5 】

【表 6】

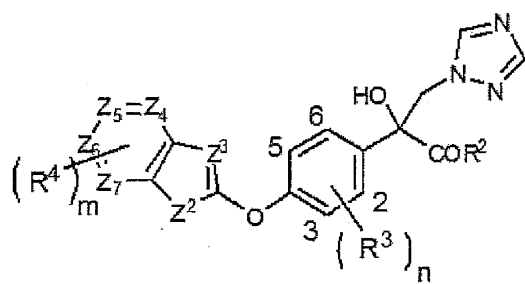
化合物 番号	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁸
III d-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH
III d-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N
III d-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH
III d-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH
III d-5	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	CH	CH	CH
III d-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	N
III d-7	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	N	CH	N
III d-8	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-9	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-10	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-11	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	CH
III d-12	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	CH
III d-13	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	CH	CH	CH
III d-14	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	CH
III d-15	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	CH
III d-16	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	CH	CH	CH
III d-17	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
III d-18	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
III d-19	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
III d-20	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	N
III d-21	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	N
III d-22	OCH ₃	2-Cl	3-Br	CH	CH	CH	CH	N
III d-23	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	N
III d-24	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	N
III d-25	OCH ₃	2-Cl	3-F	CH	CH	CH	CH	N
III d-26	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
III d-27	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
III d-28	OCH ₃	2-Cl	7-Br	CH	N	CH	CH	CH
III d-29	OCH ₃	2-Cl	8-Br	CH	N	CH	CH	CH
III d-30	OCH ₃	2-Cl	7-F	CH	N	CH	CH	CH
III d-31	OCH ₃	2-Cl	8-F	CH	N	CH	CH	CH

下記表 7 の R²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、及び Z⁷ はそれぞれ下記化学式 (III e) の R²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、及び Z⁷ に対応する。

【0056】

なお、表中の Z⁵、Z⁶ 及び Z⁷ については、環の構成として、R⁴ が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式 (III e) において、R⁴ によって置換されている炭素も「CH」と表す。

【化 1 1】



(III e)

【0057】

【表 7】

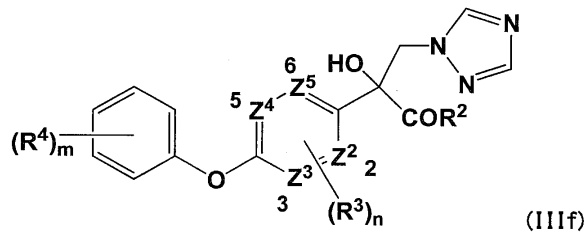
化合物 番号	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
IIIe-1	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-2	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-3	OCH ₃	2-Cl	—	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-4	OCH ₃	2-Cl	—	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-5	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-6	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-7	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	N	CH	N	CH
IIIe-8	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	N	CH	N	CH
IIIe-9	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	CH	N	CH	N
IIIe-10	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	CH	N	CH	N
IIIe-11	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	N	CH	CH	CH
IIIe-12	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	N	CH	CH	CH
IIIe-13	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	CH	CH	CH	N
IIIe-14	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	CH	CH	CH	N
IIIe-15	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	CH	N	CH	CH
IIIe-16	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	CH	N	CH	CH
IIIe-17	OCH ₃	2-Cl	—	N-H	N	CH	CH	N	CH
IIIe-18	OCH ₃	2-Cl	—	N-Me	N	CH	CH	N	CH
IIIe-19	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-20	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-21	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-22	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-23	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-24	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-25	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-26	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-27	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-28	OCH ₃	2-Cl	—	N-Ph	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-29	OCH ₃	2-Cl	—	N-Et	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-30	OCH ₃	2-Cl	—	N-Pr	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-31	OCH ₃	2-Cl	—	N-Bzl	CH	N	CH	CH	CH

下記表 8 の R²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、及び Z⁵ はそれぞれ下記化学式 (I I I f) の R²、R³、R⁴、Z²、Z³、Z⁴、及び Z⁵ に対応する。

【0058】

なお、表中の Z² については、環の構成として、R³ が置換される前の無置換の状態を示しており、化学式 (I I I a) において、R³ によって置換されている炭素も「CH」と表す。

【化 1 2】



【0059】

【表 8】

化合物 番号	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
III f-1	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	CH
III f-2	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-3	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	N
III f-4	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	N	CH
III f-5	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	N
III f-6	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-7	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	N	CH
III f-8	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	CH	N
III f-9	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	N	CH	CH
III f-10	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	CH	N	CH
III f-11	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	N	CH	CH
III f-12	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	CH	N	CH
III f-13	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	N	CH	CH
III f-14	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	CH	N	CH
III f-15	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-16	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	CH	N	CH

アゾール誘導体 (I) の農薬学的に許容可能な塩は、特に、そのカチオン及びアニオンが、アゾール誘導体 (I) の作用に悪影響を及ぼさない、これらのカチオンの塩又はこれらの酸の酸付加塩を包含する。好適なカチオンは特に、アルカリ金属 (好ましくはナトリウム及びカリウム)、アルカリ土類金属 (好ましくはカルシウム、マグネシウム及びバリウム)、遷移金属 (好ましくはマンガン、銅、亜鉛及び鉄) のイオンであり、また、所望の場合には 1 ~ 4 個の C₁ - C₄ - アルキル置換基及び / 又は 1 個のフェニル置換基若しくはベンジル置換基を有してよいアンモニウムイオン (好ましくはジイソプロピルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、トリメチルベンジルアンモニウム)、さらにはホスホニウムイオン、スルホニウムイオン (好ましくはトリ (C₁ - C₄ - アルキル) スルホニウム)、及びスルホキシニウムイオン (好ましくはトリ (C₁ - C₄ - アルキル) スルホキシニウム) でもある。有用な酸付加塩のアニオンは、主に、塩化物イオン、臭化物イオン、フッ化物イオン、硫酸水素イオン、硫酸イオン、リン酸二水素イオン、リン酸水素イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、重炭酸イオン、炭酸イオン、ヘキサフルオロケイ酸イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、安息香酸イオン、ならびに C₁ - C₄ - アルカン酸のアニオン、好ましくはギ酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン及び酪酸イオンである。これらは、アゾール誘導体 (I) を、対応するアニオンの酸 (好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸又は硝酸) と反応させることにより形成することができる。

【0060】

〔2. アゾール誘導体の製造方法〕

10

20

30

40

50

アゾール誘導体 (I) は以下に示す 3 通りのいずれかの方法で製造することができる。なお、以下に説明するアゾール誘導体の製造方法 1～3 では、説明の便宜上、アゾール誘導体 (I) の特定の態様について説明しているが、出発原料を変更することにより、他の態様についても製造できる。

【0061】

下記スキーム中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、A、及び D は、それぞれ上記一般式 (I) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、A、及び D に対応する。

【0062】

(1) アゾール誘導体の製造方法 1

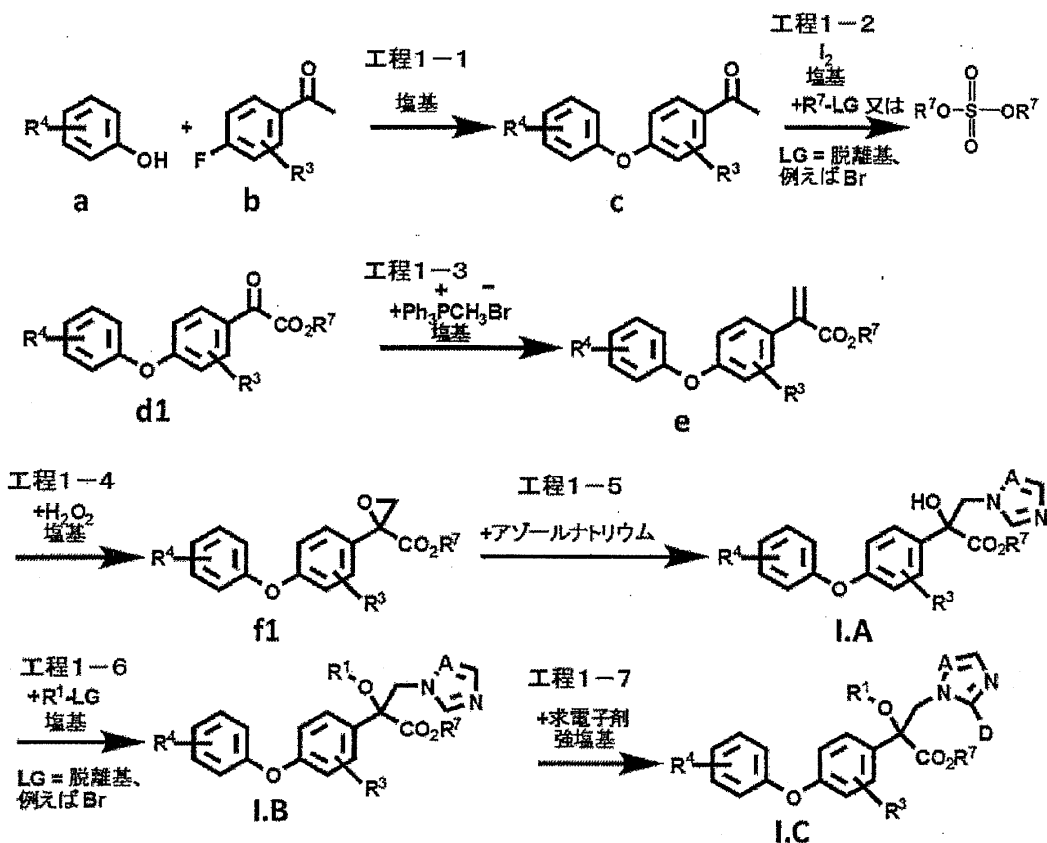
アゾール誘導体 (I) は下記全体スキーム 1 に従って公知の技術により得られる化合物から、製造することができる。

【0063】

(全体スキーム 1)

【0064】

【化 13】



(工程 1-1) 製造方法 1 において、上記のスキーム 1 中、一般式 a で表されるフェノール化合物 (以下、フェノール a と称する) を塩基存在下、一般式 b で表されるアセトフェノン化合物 (以下、アセトフェノン b と称する) と反応させて一般式 c で表される化合物 (以下、化合物 c と称する) を得る。

【0065】

(工程 1-2) 得られた化合物 c を好適な溶媒、例えばジメチルスルホキシド (DMSO) 中、ヨウ素と反応させる。そこに好適な塩基、例えば炭酸塩を加え、更にジアルキル硫酸 ($R^7O-S(=O)_2-OR^7$) 若しくは R^7-LG を反応させて一般式 d1 で表される化合物 (以下、化合物 d1 と称する) を得る。ここで、炭酸塩は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸リチウムが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。また、LG は求核的に置換可能な脱離基、例えば、ハロゲン基、アルキルスルホニルオキシ基及びアールスルホニルオキシ基から選ばれる脱離基を示し、好ましくはハロゲン基であ

り、さらに好ましくは臭素基又はヨウ素基である。

【0066】

(工程1-3) 化合物d1を、任意の溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフラン(THF)又はDMSOの存在下、かつ塩基、例えばカリウムtert-ブトキシド又は水素化ナトリウムの存在下、メチルトリフェニルホスホニウムハライドと反応させて一般式eで表されるアクリル酸エステル化合物(以下、アクリル酸エステルeと称する。)を得る。

【0067】

(工程1-4) アクリル酸エステルeを、メタノール又はアセトニトリルの溶媒中、かつ好ましくは塩基、例えば炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下において、過酸化水素の水溶液若しくは炭酸ナトリウム又は尿素との混合物を反応させ、一般式f1で表されるエポキシド化合物(以下、エポキシド化合物f1と称する)を得る。

10

【0068】

(工程1-5) エポキシド化合物f1を有機溶媒中、好ましくはジメチルホルムアミド(DMF)中、アゾールナトリウムと反応させ、一般式(I)における R^1 が水素でありDが水素である一般式I-Aで表される化合物(以下、化合物I-Aと称する)を得ることが出来る。

【0069】

(工程1-6) 適切な場合、続いてこれらの化合物I-Aを、好ましくは好適な溶媒中、例えばTHF中で塩基、例えばNaHの存在下において、 R^1-LG を反応させて一般式I-Bで表される化合物(以下、化合物I-Bと称する)を得る。ここで、LGは求核的に置換可能な脱離基、例えば、ハロゲン基、アルキルスルホニルオキシ基及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる脱離基を示し、好ましくは臭素基又はヨウ素基である。

20

【0070】

(工程1-7) 化合物I-Bを、強塩基、例えばブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、及びカリウムヘキサメチルジシラジドの存在下、求電子剤、例えば硫黄、ヨウ素、一塩化ヨウ素及びジプロモテトラフルオロエタンと反応させて一般式I-Cで表される化合物を得ることが出来る。

【0071】

(2) アゾール誘導体の製造方法2

また本発明に係るアゾール誘導体(I)は、下記全体スキーム2に従って公知の技術により得られる化合物から、製造することができる。

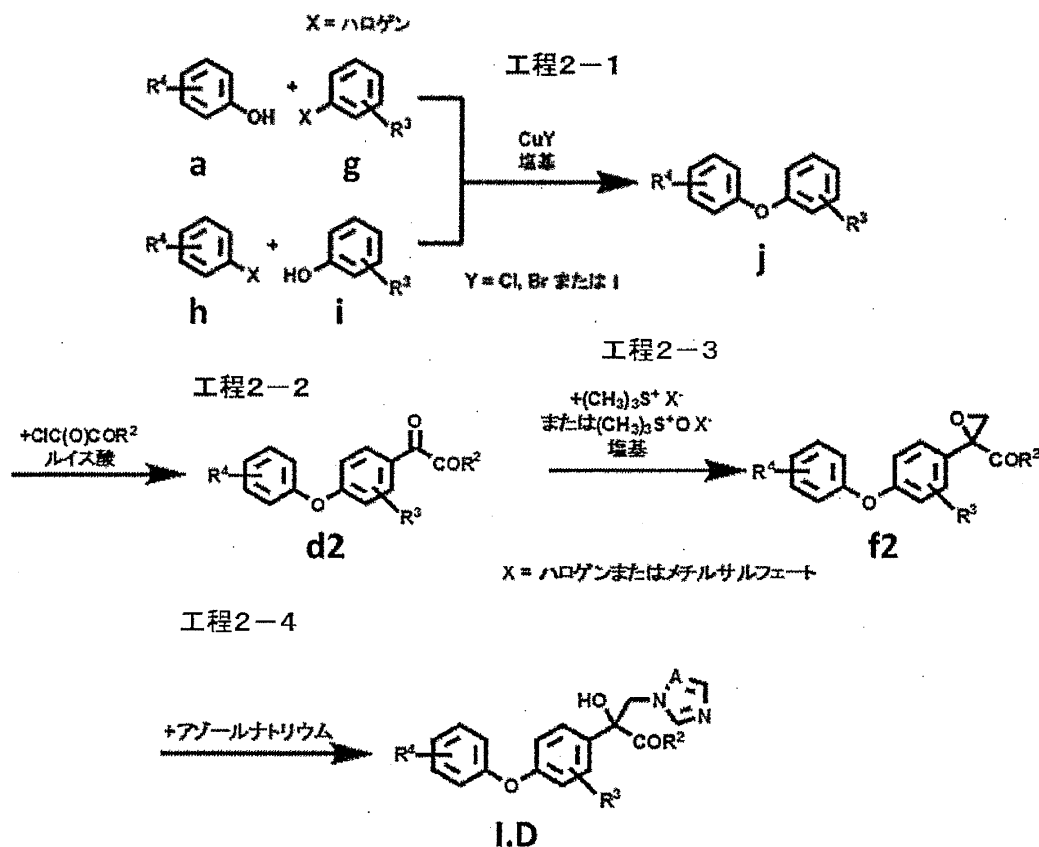
30

【0072】

(全体スキーム2)

【0073】

【化 1 4】



(工程 2-1) 製造方法 2 において、上記全体スキーム 2 中、フェノール a と一般式 g で表されるハロベンゼン化合物とを、又は一般式 i で表されるフェノール化合物と一般式 h で表されるハロベンゼン化合物とを、場合により CuX の存在下、かつ好ましくは塩基の存在下で反応させて一般式 j で表される化合物 (以下、化合物 j と称する) を得る。ここで X は塩素基、臭素基又はヨウ素基を示す。

【0074】

(工程 2-2) 化合物 j をルイス酸、好ましくは塩化アルミニウム又は塩化鉄(III)、の存在下、クロログリオキシル酸アルキルと反応させることで化合物 d を得る。化合物 d は製造方法 1 と同様に得ても良く、製造方法 1 と同様に化合物 I. A、I. B、又は I. C へと導いても良い。

【0075】

(工程 2-3) 化合物 d 2 を塩基、例えば水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブトキシド及び炭酸セシウム の存在下、トリメチルスルホニウムハライド、トリメチルスルホニウムメチルサルフェート、トリメチルスルホキシニウムハライド及びトリメチルスルホキシニウムメチルサルフェートから選ばれる化合物と反応させることでエポキシド化合物 f 2 を得る。

【0076】

(工程 2-4) エポキシド化合物 f 2 を有機溶媒、例えば DMF、存在下、アゾールナトリウムと反応させて一般式 (I) における R¹ が水素であり、D が水素である化合物 I. D を得ることができる。化合物 I. D はさらに誘導化しても良い。

【0077】

(3) アゾール誘導体の製造方法 3

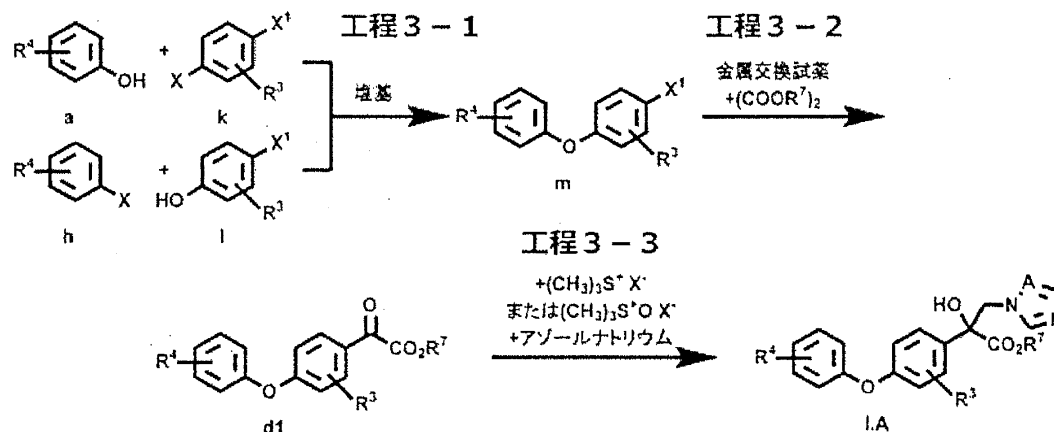
また本発明に係るアゾール誘導体 (I) は、下記全体スキーム 3 に従って公知の技術により得られる化合物から、製造することができる。

【0078】

(全体スキーム 3)

【0079】

【化15】



(工程 3-1) 製造方法 3 において、上記全体スキーム 3 中、フェノール **a** と一般式 **k** で表されるハロベンゼン化合物とを、又は一般式 **l** で表されるフェノール化合物と一般式 **h** で表されるハロベンゼン化合物とを、反応させて、一般式 **m** で表される化合物 (以下、化合物 **m** と称する) を得る。ここで、 X^1 は臭素基又はヨウ素基である。

【0080】

(工程 3-2) 化合物 **m** を金属交換試薬、例えばブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリドと反応させることにより有機金属試薬へと変換し、続いてシュウ酸ジアルキル $(COOR^7)_2$ と反応させて化合物 **d1** を得る。化合物 **d1** は製造方法 1 又は製造方法 2 と同様に得ても良く、製造方法 1 又は製造方法 2 と同様に化合物 **I.A.**、**I.B.**、**I.C.** 又は **I.D.** へと導いても良い。

【0081】

(工程 3-3) 化合物 **d1** をアゾールナトリウムの存在下、トリメチルスルホニウムハライド、トリメチルスルホニウムメチルサルフェート、トリメチルスルホキソニウムハライド又はトリメチルスルホキソニウムメチルサルフェートと反応させることで一般式 (I) における R^1 が水素であり、**D** が水素である化合物 **I.A.** を得ることができる。化合物 **I.A.** はさらに誘導化しても良い。

【0082】

〔誘導体の製造方法〕

上述したように、上記の製造方法 1～3 では、説明の便宜上、アゾール誘導体 (I) の特定の態様について説明しているが、これに限定されるものではない。例えば、製造方法 1～3 では、一般式 (I) における **Z** がフェニル基である形態について説明したが、**Z** はフェニル基に限定されない。例えば、出発物質として、ナフチル基、又は **O**、**N** 若しくは **S** から選択されるヘテロ原子を 1～4 つ含む 5 員又は 6 員の芳香族複素環若しくは 2 環から構成される 9 員又は 10 員の芳香族複素環に水酸基及び好ましい R^4 が結合している、市販の化合物をフェノール **a** の代わりに使用することで、製造方法 1～3 と同様の方法で、**Z** がフェニル基以外であるアゾール誘導体 (I) を製造することが可能である。

【0083】

製造方法 1～3 では、一般式 (I) における **E** がフェニル基である形態について説明したが、**E** はフェニル基に限定されない。例えば、出発物質として、**N** 原子を 1～2 つ含む 6 員の芳香族複素環にケト基と、フルオロ基と、好ましい R^3 とが結合している化合物をアセトフェノン **b** の代わりに使用することで、製造方法 1 と同様の方法で、**E** がフェニル基以外であるアゾール誘導体 (I) を製造することが可能である。

【0084】

また、以下の方法によって、製造方法 2 と同様に、**E** がフェニル基以外であるアゾール誘導体 (I) を製造することが可能である。

・ N原子を1～2つ含む6員の芳香族複素環に、塩素基、臭素基、又はヨウ素基と、好ましい R^3 と、が結合している化合物を一般式 g で表されるハロベンゼン化合物の代わりに使用すること。

・ N原子を1～2つ含む6員の芳香族複素環に水酸基と、好ましい R^3 と、が結合している化合物を一般式 i で表されるフェノール化合物の代わりに使用すること。

【0085】

また、以下の方法によって、製造方法3と同様に、Eがフェニル基以外であるアゾール誘導体 (I) を製造することが可能である。

・ N原子を1～2つ含む6員の芳香族複素環に、塩素基、臭素基、及びヨウ素基から選ばれる1つ目のハロゲン基と、臭素基及びヨウ素基から選ばれる2つ目のハロゲン基と、好ましい R^3 と、が結合している化合物を一般式 k で表されるハロベンゼン化合物の代わりに使用すること。

・ N原子を1～2つ含む6員の芳香族複素環に、臭素基又はヨウ素基と、水酸基と、好ましい R^3 と、が結合している化合物を一般式 l で表されるフェノール化合物の代わりに使用すること。

【0086】

また、製造方法1～3では、一般式 (I) におけるYは酸素原子であるが、Yは酸素原子に限定されない。例えば、出発物質として、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(-C_1-C_4\text{-アルキル})H$ 、 $-N(-C_3-C_6\text{-シクロアルキル})H$ 又は $-S(O)_pH$ が、一般式 (I) におけるZに結合している、市販の化合物をフェノール a の代わりに使用することで、製造方法1～3と同様の方法で、Yが酸素原子以外であるアゾール誘導体 (I) を製造することが可能である。

【0087】

〔3.アゾール誘導体のN-オキシド体の製造方法〕

N-オキシド体は、化合物 I から従来の酸化方法に従って、例えば、化合物 I をメタクロロ過安息香酸等の有機過酸によって(参照：WO 03/64572又はJ. Med. Chem. 38(11)、1892～903、1995)、又は無機の酸化剤である過酸化水素(参照：J. Heterocyc. Chem. 18(7)、1305～8、1981)、若しくはオキシソ(参照：J. Am. Chem. Soc. 123(25)、5962～5973、2001)によって処理することで調整することが出来る。この酸化は、純粋なモノN-オキシド又は異なるN-オキシドの混合物をもたらすことが出来る。N-オキシドの混合物はクロマトグラフィーの従来の方法によって分離することが出来る。

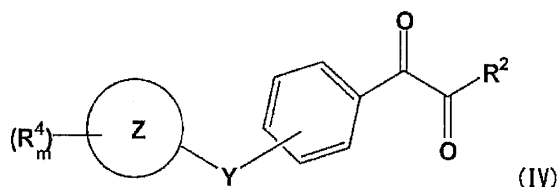
【0088】

〔4.アゾール誘導体の中間体化合物〕

アゾール誘導体の製造における好適な中間体化合物として、下記一般式 (IV) で示される化合物(以下、中間体化合物 (IV) と称する) が挙げられる。

【0089】

【化16】



ここで、一般式 (IV) の R^2 、 R^4 、Y、Z及びmは、それぞれ一般式 (I) における R^2 、 R^4 、Y、Z及びmと同じである。

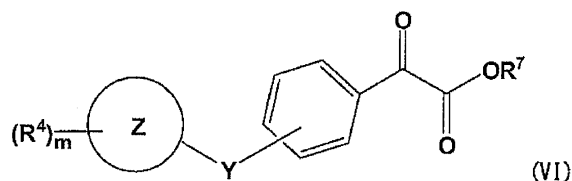
【0090】

上述のスキーム1中の化合物 d 1、並びにスキーム2及び3中の化合物 d 2は、中間体化合物 (IV) の一態様である。したがって、中間体化合物 (IV) を用いることにより、上述のスキーム1～3を参照し、アゾール誘導体 (I) を製造することができる。

【0091】

また、上述のスキーム 1 に示されている通り、一般式 (I V) の R^2 が $-OR^7$ で示される基である下記一般式 (V I) (以下、中間体化合物 (V I) と称する) で示される化合物は、下記一般式 (V) で示される化合物 (以下、中間体化合物 (V) と称する) から製造することができる。

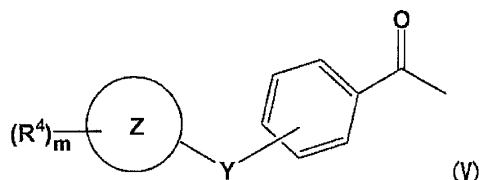
【化 17】



10

【0092】

【化 18】



ここで、一般式 (V I) の R^7 、 R^4 、Y、Z 及び m は、それぞれ一般式 (I) における R^7 、 R^4 、Y、Z 及び m と同じである。同様に、一般式 (V) の R^4 、Y、Z 及び m は、それぞれ一般式 (I) における R^4 、Y、Z 及び m と同じである。

20

【0093】

具体的には、ジメチルスルホキシド中、 R^7 -ハロゲン化物、ヨウ素及び炭酸塩を用いて、中間体化合物 (V) で表される化合物を、中間体化合物 (V I) で表される化合物に変換することにより、中間体化合物 (V I) を製造することができる。

【0094】

〔5. 農園芸用薬剤〕

アゾール誘導体 (I) は、イミダゾリル基又は 1, 2, 4-トリアゾリル基を有するので、無機酸及び有機酸の酸付加塩、又は金属錯体を形成する。したがって、酸付加塩及び金属錯体の一部として、農園芸用薬剤等の有効成分として使用することができる。

30

【0095】

(1) 植物病害防除効果

本実施形態における農園芸用薬剤は、広汎な植物病害に対する防除効果を呈する。

【0096】

適用病害の例として以下を挙げることができる。なお、各病害の後ろの括弧内は、当該病害を引き起こす主な病原菌を示している。ダイズさび病 (*Phakopsora pachyrhizi*、*Phakopsora meibomiae*)、ダイズ褐紋病 (*Zymoseptoria glycines*)、ダイズ紫斑病 (*Cercospora kikuchii*)、ダイズ褐点病 (*Alternaria* sp.)、ダイズ炭疽病 (*Collectotrichum truncatum*)、ダイズの Frogeye leaf spot (*Cercospora sojina*)、ダイズのリゾクトニア根腐病 (*Rhizoctonia solani*)、ダイズ葉腐病 (*Rhizoctonia solani*)、ダイズ黒点病 (*Diaporthe phaseolorum*)、ダイズ茎疫病 (*Phytophthora sojae*)、ナタネの Phoma leaf spot/stem canker (*Leptosphaeria maculans*、*Leptosphaeria biglobosa*)、ナタネの Light leaf spot (*Pyrenopeziza brassicae*)、ナタネ根瘤病 Clubroot (*Plasmodiophora brassicae*)、ナタネの Verticillium wilt (*Verticillium longisporum*)、ナタネの Blackspot (*Alternaria* spp) 、イネいもち病 (*Pyricularia oryzae*)、イネごま葉枯病 (*Cochliobolus miyabeanus*)、イネ白葉枯病 (*Xanthomonas oryzae*)、イネ紋枯病 (*Rhizoctonia solani*)、イネ小黑菌核病 (*Helminthosporium sigmaeum*)、イネばか苗病 (*Gibberella fujikuroi*)、イネ苗立枯病 (*Pythium aphanidermatum*)、イネ立枯病 (*Pythium graminicola*)、オオムギうどんこ病 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*)、オオムギ黒さび病

40

50

(Puccinia graminis)、オオムギ黄さび病 (Puccinia striiformis)、オオムギ斑葉病 (Pyrenophora graminea)、オオムギ雲形病 (Rhynchosporium secalis)、オオムギ裸黒穂病 (Ustilago nuda)、オオムギ網斑病 (Pyrenophora teres)、オオムギ赤かび病 (Fusarium graminearum、Microdochium nivale)、コムギうどんこ病 (Erysiphe graminis f. sp. tritici)、コムギ赤さび病 (Puccinia recondita)、コムギ黄さび病 (Puccinia striiformis)、コムギ眼紋病 (Pseudocercospora herpotrichoides)、コムギ赤かび病 (Fusarium graminearum、Microdochium nivale)、コムギふ枯病 (Phaeosphaeria nodorum)、コムギ葉枯病 (Zymoseptoria tritici)、コムギ紅色雪腐病 (Microdochium nivale)、コムギ立枯病 (Gaeumannomyces graminis)、コムギ黒点病 (Epicoccum spp)、コムギ黄斑病 (Pyrenophora tritici-repentis)、コムギ小粒菌核病 (Typhula incarnate、Typhula ishikariensis)、シバダラースポット病 (Sclerotinia homoeocarpa)、シバラジパッチ病 (Rhizoctonia solani)、ブラウンパッチ病 (Rhizoctonia solani)、シバ炭疽病 (Colletotrichum graminicola)、シバのGray leaf Spot (Pyricularia grisea)、シバのネクロティックリングスポット病 (Ophiosphaerella korrae)、シバのRed thread (Laetisaria fuciformis)、シバさび病 (Puccinia zoysiae)、シバのサマーパッチ病 (Magnaporthe poae)、シバのRoot decline of warm-season grasses (Gaeumannomyces graminis)、シバのブラウンリングパッチ (Waitea circinata)、シバフェアリーリング病 (Agaricus、Calvatia、Chlorophyllum、Clitocybe、Lepiota、Lepista、Lycoperdon、Marasmius、Scleroderma、Tricholomaなど)、シバ紅色雪腐病 (Microdochium nivale)、シバ雪腐小粒菌核病 (Typhula incarnate、Typhula ishikariensis)、シバカーブラリア葉枯病 (Curvularia sp.)、シバ疑似葉腐病 (Ceratobasidium sp.)、シバ立枯病 (Zoysia decline)、トウモロコシ黒穂病 (Ustilago maydis)、トウモロコシ炭疽病 (Colletotrichum graminicola)、トウモロコシ褐斑病 (Kabatiella zeae)、トウモロコシ灰色斑点病 (Cercospora zeae-maydis)、トウモロコシすす紋病 (Setosphaeria turcica)、トウモロコシ北方斑点病 (Cochliobolus carbonum)、トウモロコシ斑点病 (Phyoderma maydis)、トウモロコシさび病 (Puccinia spp)、トウモロコシごま葉枯病 (Bipolaris maydis)、トウモロコシ黄色ごま葉枯病 (Phyllosticta maydis)、トウモロコシ赤かび病 (Gibberella zeae)、サトウキビさび病 (Puccinia spp)、ウリ類うどんこ病 (Sphaerotheca fuliginea)、ウリ類炭疽病 (Colletotrichum lagenarium、Glomerella cingulata)、キュウリべと病 (Pseudoperonospora cubensis)、キュウリ灰色疫病 (Phytophthora capsici)、キュウリつる割病 (Fusarium oxysporum f.sp.cucumerinum)、スイカつる割病 (Fusarium oxysporum f.sp.niveum)、リンゴうどんこ病 (Podosphaera leucotricha)、リンゴ黒星病 (Venturia inaequalis)、リンゴモリニア病 (Monilinia mali)、リンゴ斑点落葉病 (Alternaria alternata)、リンゴ腐乱病 (Valsa mali)、ナシ黒斑病 (Alternaria kikuchiana)、ナシうどんこ病 (Phyllactinia pyri)、ナシ赤星病 (Gymnosporangium asiaticum)、ナシ黒星病 (Venturia nashicola)、イチゴうどんこ病 (Sphaerotheca humuli)、核果類果樹の灰星病 (Monilinia fructicola)、カンキツ青かび病 (Penicillium italicum)、ブドウうどんこ病 (Uncinula necator)、ブドウべと病 (Plasmopara viticola)、ブドウ晩腐病 (Glomerella cingulata)、ブドウのさび病 (Phakopsora ampelopsidis)、斑葉病 (シガトカ病) (Mycosphaerella fijiensis、Mycosphaerella musicola)、トマトうどんこ病 (Erysiphe cichoracearum)、トマト輪紋病 (Alternaria solani)、ナスうどんこ病 (Erysiphe cichoracearum)、ジャカイモの夏疫病 (Alternaria solani)、ジャカイモ炭疽病 (Colletotrichum coccodes)、ジャカイモうどんこ病 (Erysiphe spp、Leveillula taurica)、ジャカイモ疫病 (Phytophthora infestans)、タバコうどんこ病 (Erysiphe cichoracearum)、タバコ赤星病 (Alternaria longipes)、テンサイ褐斑病 (Cercospora beticola)、テンサイうどんこ病 (Erysiphe betae)、テンサイ葉腐病 (Thanatephorus cucumeris)、テンサイ根腐病 (Thanatephorus cucumeris)、テンサイ黒根病 (Aphanomyces cochlioides)、ダイコン萎黄病 (Fusarium oxysporum f.sp.raphani)、チャ炭疽病 (Discula theae-sinensis)、チャもち病 (Exobasidium vexans)、チャ褐色円星病 (Pseudocercospora ocellata、Cercospora

ora chaeae)、チャ輪紋病 (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*)、チャ網もち病 (*Exobasidium reticulatum*)、ワタ黒斑病 *Alternaria leaf spot* (*Alternaria* spp)、ワタ炭疽病 (*Glomerella* spp)、ワタ輪紋病 (*Ascochyta gossypii*)、ワタさび病 (*Puccinia* spp、*Phykopsora* spp)、ワタの *Cercospora blight and leaf spot* (*Cercospora* spp)、ワタの *Diplopia boll rot* (*Diplopia* spp)、ワタの *Hard lock* (*Fusarium* spp)、ワタの *Phoma blight* (*Phoma* spp)、ワタの *Stemphyllium leaf spot* (*Stemphyllium* spp)、ラッカセイ黒渋病 (*Cercosporidium personatum*)、ラッカセイ褐斑病 (*Cercospora arachidicola*)、ラッカセイ白絹病 (*Sclerotium rolfsii*)、ラッカセイさび病 (*Puccinia arachidis*)、種々の作物をおかす灰色かび病 (*Botrytis cinerea*)、ピシウム属菌の病害 (*Pythium* spp) 及び菌核病 (*Sclerotinia sclerotiorum*) など。また、*Aspergillus* 属、*Cochliobolus* 属、*Corticium* 属、*Diplodia* 属、*Penicillium* 属、*Fusarium* 属、*Gibberella* 属、*Mucor* 属、*Phoma* 属、*Phomopsis* 属、*Pyrenophora* 属、*Pythium* 属、*Rhizoctonia* 属、*Rhizopus* 属、*Thielaviopsis* 属、*Tilletia* 属、*Trichoderma* 属、及び *Ustilago* 属等によって引き起こされる各種植物の種子伝染性病害又は生育初期の病害。

【0097】

本実施形態に係る農園芸用薬剤は、殺菌剤用として用いることができる。また、本実施形態に係る農園芸用薬剤は、上述した病害のなかでも、コムギ葉枯病及びオオムギ赤さび病といったムギ類赤かび病の病害に対して特に優れた防除効果を呈する。そのため、農園芸用薬剤は、ムギ類防除用として好適に用いられるが、これに限定されるものではない。

【0098】

本実施形態における農園芸用薬剤は、全ての植物に利用することができるが、適用植物の例として以下を挙げることができる。イネ、コムギ、オオムギ、ライムギ、エンバク、トリチケール、トウモロコシ、モロコシ (ソルガム)、サトウキビ、シバ、ベントグラス、バミューダグラス、フェスク及びライグラスなどのイネ科類、ダイズ、ラッカセイ、インゲンマメ、エンドウ、アズキ及びアルファルファなどのマメ科類、サツマイモなどのヒルガオ科類、トウガラシ、ピーマン、トマト、ナス、ジャガイモ及びタバコなどのナス科類、ソバなどのタデ科類、ヒマワリなどのキク科類、チョウセンニンジンなどのウコギ科類、ナタネ、ハクサイ、カブ、キャベツ及びダイコンなどのアブラナ科類、テンサイなどのアカザ科類、ワタなどのアオイ科類、コーヒーノキなどのアカネ科類、カカオなどのアオギリ科類、チャなどのツバキ科類、スイカ、メロン、キュウリ及びカボチャなどのウリ科類、タマネギ、ネギ及びニンニクなどのユリ科類、イチゴ、リンゴ、アーモンド、アンズ、ウメ、オウトウ、スモモ、モモ及びナシなどのバラ科類、ニンジンなどのセリ科類、サトイモなどのサトイモ科類、マンゴーなどのウルシ科類、パイナップルなどのパイナップル科類、パパイアなどのパパイア科類、カキなどのカキノキ科類、ブルーベリーなどのツツジ科類、ペカンなどのクルミ科類、バナナなどのバショウ科類、オリーブなどのモクセイ科類、ココヤシ及びナツメヤシなどのヤシ科類、みかん、オレンジ、グレープフルーツ及びレモンなどのミカン科類、ブドウなどのブドウ科類、草花 (Flowers and ornamental plants)、果樹以外の樹ならびにその他の観賞用植物。また、野生植物、植物栽培品種、異種交配若しくは原形質融合などの従来 of 生物育種によって得られる植物及び植物栽培品種、ならびに遺伝子操作によって得られる遺伝子組み換え植物及び植物栽培品種を挙げることができる。遺伝子組み換え植物及び植物栽培品種としては、例えば、除草剤耐性作物、殺虫性タンパク産生遺伝子を組み込んだ害虫耐性作物、病害に対する抵抗性誘導物質産生遺伝子を組み込んだ病害耐性作物、食味向上作物、収量向上作物、保存性向上作物、及び収量向上作物などを挙げることができる。遺伝子組み換え植物栽培品種としては、具体的に、Roundup Ready、Liberty Link、B.t.、BXN、Poast Compatible、AgriSure、Genuity、Optimum、Powercore、DroughtGard、YieldGard、Herculex、WideStrike、Twinlink、VipCot、GlyTol、Newleaf 及び Bollgard などの登録商標を含むものを挙げることができる。

【0099】

(3) 工業材料保護効果

さらに、アゾール誘導体（I）は、工業材料を侵す広汎な有害微生物から材料を保護する優れた効果を示すことから工業材料保護材にも使用し得る。かかる微生物の例としては、以下に示す微生物を挙げることができる。

【0100】

紙・パルプ劣化微生物（スライム形成菌を含む）であるアスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、トリコデルマ（*Trichoderma* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、ジェオトリカム（*Geotrichum* sp.）、ケトミウム（*Chaetomium* sp.）、カドホーラ（*Cadophora* sp.）、セラトストメラ（*Ceratostomella* sp.）、クラドスポリウム（*Cladosporium* sp.）、コーティシウム（*Corticium* sp.）、レンティヌス（*Lentinus* sp.）、レンズィテス（*Lenzites* sp.）、フォーマ（*Phoma* sp.）、ポリスティクス（*Polysticus* sp.）、プルラリア（*Pullularia* sp.）、ステレウム（*Stereum* sp.）、トリコスポリウム（*Trichosporium* sp.）、アエロバクター（*Aerobacter* sp.）、バチルス（*Bacillus* sp.）、デスルホビブリオ（*Desulfovibrio* sp.）、シュードモナス（*Pseudomonas* sp.）、フラボバクテリウム（*Flavobacterium* sp.）、ミクロコツカス（*Micrococcus* sp.）など、繊維劣化微生物であるアスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、ケトミウム（*Chaetomium* sp.）、ミロテシウム（*Myrothecium* sp.）、カーブラリア（*Curvularia* sp.）、グリオマススティックス（*Gliomastix* sp.）、メンノニエラ（*Memnoniella* sp.）、サルコポディウム（*Sarcopodium* sp.）、スタキボトリス（*Stachybotrys* sp.）、ステムフィリウム（*Stemphylium* sp.）、ジゴリンクス（*Zygorhynchus* sp.）、バチルス（*Bacillus* sp.）、スタフィロコッカス（*Staphylococcus* sp.）など、木材変質菌であるオオウズラタゲ（*Tyromyces palustris*）、カワラタケ（*Coriolus versicolor*）、アスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、リゾプス（*Rhizopus* sp.）、オーレオバシディウム（*Aureobasidium* sp.）、グリオクラディウム（*Gliocladium* sp.）、クラドスポリウム（*Cladosporium* sp.）、ケトミウム（*Chaetomium* sp.）、トリコデルマ（*Trichoderma* sp.）など、皮革劣化微生物であるアスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、ケトミウム（*Chaetomium* sp.）、クラドスポリウム（*Cladosporium* sp.）、ムコール（*Mucor* sp.）、パエシロミセス（*Paecilomyces* sp.）、ピロプス（*Pilobus* sp.）、プルラリア（*Pullularia* sp.）、トリコスポロン（*Trichosporon* sp.）、トリコテシウム（*Tricothecium* sp.）など、ゴム・プラスチック劣化微生物であるアスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、リゾプス（*Rhizopus* sp.）、トリコデルマ（*Trichoderma* sp.）、ケトミウム（*Chaetomium* sp.）、ミロテシウム（*Myrothecium* sp.）、ストレプトマイセス（*Streptomyces* sp.）、シュードモナス（*Pseudomonas* sp.）、バチルス（*Bacillus* sp.）、ミクロコツカス（*Micrococcus* sp.）、セラチア（*Serratia* sp.）、マルガリノマイセス（*Margarinomyces* sp.）、モナスクス（*Monascus* sp.）など、塗料劣化微生物であるアスペルギルス（*Aspergillus* sp.）、ペニシリウム（*Penicillium* sp.）、クラドスポリウム（*Cladosporium* sp.）、オーレオバシディウム（*Aureobasidium* sp.）、グリオクラディウム（*Gliocladium* sp.）、ボトリオディプロディア（*Botryodiplodia* sp.）、マクロスポリウム（*Macrosporium* sp.）、モニリア（*Monilia* sp.）、フォーマ（*Phoma* sp.）、プルラリア（*Pullularia* sp.）、スポロトリカム（*Sporotrichum* sp.）、トリコデルマ（*Trichoderma* sp.）、バチルス（*Bacillus* sp.）、プロテウス（*Proteus* sp.）、シュードモナス（*Pseudomonas* sp.）、セラチア（*Serratia* sp.）。

【0101】

本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【0102】

（４）製剤

農園芸用薬剤は、有効成分であるアゾール誘導体（I）を固体担体又は液体担体（希釈剤）、界面活性剤及びその他の製剤補助剤等と混合して粉剤、水和剤、粒剤及び乳剤等の

種々の形態に製剤して使用する。

【0103】

これらの製剤には有効成分としてアゾール誘導体（I）を、0.1～95重量%、好ましくは0.5～90重量%、より好ましくは2～80重量%含まれるように製剤する。製剤補助剤として使用する固体担体、液体担体及び界面活性剤を例示すれば、まず、固体担体としては、粉末担体及び粒状担体などとして用いられ、クレー、タルク、珪藻土、ゼオライト、モンモリロナイト、ベントナイト、酸性白土、活性白土、アッタパルジャイト、方解石、パーミキュライト、パーライト、軽石、珪砂などの鉱物；尿素などの合成有機物；炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、消石灰、重曹などの塩類；ホワイトカーボンなどの非晶質シリカや二酸化チタンなどの合成無機物；木質粉、トウモロコシ

10

【0104】

液体担体としては、脂肪族溶剤（パラフィン類）、芳香族溶剤（キシレン、アルキルベンゼン、アルキルナフタレンなど）、混合溶剤（灯油）、マシン油（精製高沸点脂肪族炭化水素）、アルコール類（エタノール、イソプロパノール、シクロヘキサノールなど）、多価アルコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなど）、多価アルコール誘導体類（プロピレン系グリコールエーテルなど）、ケトン類（アセトン、シクロヘキサノン、γ-ブチロラクトンなど）、エステル類（脂肪酸メチルエステル（ヤシ油脂肪酸メチルエステル）、乳酸エチルヘキシル、炭酸プロピレン、二塩基酸メチルエステル（コハク酸ジメチルエステル、グルタミン酸ジメチルエステル、アジピン酸ジメチルエステル））、含窒素担体類（N-アルキルピロリドン類）、油脂類（ヤシ油、大豆油、菜種油など）、アミド系溶剤（ジメチルホルムアミド、（N，N-ジメチルオクタンアミド、N，N-ジメチルデカン-1-アミド、5-（ジメチルアミノ）-4-メチル-5-オキソ-吉草酸メチルエステル、N-アシルモルホリン系溶剤（CAS No. 887947-29-7など））、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水などを挙げる

20

30

【0105】

界面活性剤は、非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン樹脂酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸ジエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンジアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルホルマリン縮合物、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンブロックポリマー、アルキルポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンブロックポリマーエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ポリオキシエチレン脂肪酸ビスフェニルエーテル、ポリオキシエチレンベンジルフェニル（又はフェニルフェニル）エーテル、ポリオキシエチレンスチリルフェニル（又はフェニルフェニル）エーテル、ポリオキシエチレンエーテル及びエステル型シリコン及びフッ素系界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを挙げられる。アニオン性界面活性剤としては、アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルエーテルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルサルフェート、ポリオキシエチレンベンジル（又はスチリル）フェニル（又はフェニルフェニル）エーテルサルフェート、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンブロックポリマーサルフェートなどのサルフェート類の塩、パラフィン（アルカン）スルホネート、α-オレフィン

40

50

スルホネート、ジアルキルスルホサクシネート、アルキルベンゼンスルホネート、モノ又はジアルキルナフタレンスルホネート、ナフタレンスルホネート・ホルマリン縮合物、アルキルジフェニルエーテルジスルホネート、リグニンスルホネート、ポリオキシエチレンアルキルフエニルエーテルスルホネート、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホコハク酸ハーフエステルなどのスルホネート類の塩、脂肪酸、N-メチルー脂肪酸サルコシネート、樹脂酸などの脂肪酸類の塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルホスフェート、ポリオキシエチレンモノ又はジアルキルフエニルエーテルホスフェート、ポリオキシエチレンベンジル（又はスチリル）化フェニル（又はフェニルフェニル）エーテルホスフェート、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ホスファチジルコリンホスファチジルエタノールイミン（レシチン）、アルキルホスフェートなどホスフェール類の塩などが挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、アルキルトリメチルアンモニウムクロライド、メチルポリオキシエチレンアルキルアンモニウムクロライド、アルキルN-メチルピリジウムブロマイド、モノ又はジアルキルメチル化アンモニウムクロライド、アルキルペンタメチルプロピレンジアミンジクロライドなどのアンモニウム塩類及びアルキルジメチルベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド（オクチルフェノキシエトキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロライド）などのベンザルコニウム塩類が挙げられる。

10

【0106】

その他の製剤用補助剤としては、pH調節剤としてのナトリウム及びカリウムなどの無機塩類、フッ素系、シリコン系の消泡剤、食塩などの水溶性の塩類、増粘剤として用いられるキサタンガム、グアーガム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アクリル系ポリマー、ポリビニルアルコール、デンプン誘導体、多糖類などの水溶性高分子、アルギン酸及びその塩、崩壊分散剤として用いられるステアリン酸金属塩、トリポリリン酸ソーダ、ヘキサメタリン酸ソーダ、その他、防腐剤、着色剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、及び薬害軽減剤などが挙げられる。

20

【0107】

製剤には、そのまま使用するものと水等の希釈剤で所定濃度に希釈して使用するものがある。希釈して使用するときのアゾール誘導体（I）の濃度は0.001～1.0%の範囲が望ましい。

【0108】

また、アゾール誘導体（I）の使用量は、畑、田、果樹園及び温室等の農園芸地1haあたり、20～5000g、より好ましくは50～2000gである。これらの使用濃度及び使用量は剤形、使用時期、使用方法、使用場所及び対象作物等によっても異なるため、上記の範囲にこだわることなく増減することが可能である。

30

【0109】

さらに本実施形態における農園芸用薬剤は、既知の他の有効成分と組み合わせ、農園芸用薬剤としての性能を高めて使用することもできる。既知の他の有効成分としては、殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、及び植物生長調節剤に含まれる既知の有効成分を挙げることができる。

【0110】

（5-1）殺菌剤用途の有効成分

殺菌剤用途に好適な有効な成分としては、例えば、ステロール生合成阻害化合物、ベンズイミダゾール系化合物、コハク酸脱水素酵素阻害化合物（SDHI系化合物）、ストロビルリン系化合物、フェニルアミド系化合物、ジカルボキシイミド系化合物、アニリノピリミジン系化合物、多作用点化合物、抗生物質、カーバメート系化合物、キノリン系化合物、有機リン系化合物、及びカルボキシアミド系化合物等が挙げられる。

40

【0111】

ステロール生合成阻害化合物としては、アザコナゾール、ビテルタノール、ブロムコナゾール、ジフェノコナゾール、シプロコナゾール、ジニコナゾール、フェンブコナゾール、フルキンコナゾール、フルトリアホル、ヘキサコナゾール、イマザリル、イミベンコ

50

ナゾール、メトコナゾール、イプコナゾール、ミクロブタニル、ペフラゾエート、ペンコナゾール、プロクロラズ、プロピコナゾール、プロチオコナゾール、エポキシコナゾール、シメコナゾール、テブコナゾール、テトラコナゾール、トリアジメホン、トリアジメノール、トリフルミゾール、トリチコナゾール、フルシラゾール、オキシポコナゾール、メフェントリフルコナゾール、イプフェントリフルコナゾール、1-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-(4-クロロベンジル)-2-(クロロメチル)-2-メチルシクロペンタン-1-オール、メチル 2-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロペンタン-1-カルボキシレート、フェンプロピモルフ、フェンプロピジン、スピロキサミン、トリデモルフ、ブピリメート、フェナリモルフ、ピリフェノックス及びトリホリン等が挙げられる。

10

【0112】

ベンズイミダゾール系化合物としては、カルベンダジム、ベノミル、チアベンダゾール、チオファネートメチル及びフベリダゾール等が挙げられる。

【0113】

コハク酸脱水素酵素阻害化合物（SDHI系化合物）としては、ピキサフェン、ベンゾビンジフルピル、ボスカリド、フルオピラム、フルトラニル、フルキサピロキサド、フラメトピル、イソフェタミド、イソピラザム、メプロニル、ペンフルフェン、ペンチオピラド、セダキサン、チフルザミド、フルインダピル、ピラジフルミド、ピジフルメトフェン、ベノダニル、カルボキシシン、ピラプロポイン、インピルフルクサム、イソフルシプラム及びオキシカルボキシシンが挙げられる。

20

【0114】

ストロビルリン系化合物としては、アゾキシストロビン、ジモキシストロビン、エネストロビン、フェナミストロビン、フルオキサストロビン、クレソキシムメチル、メトミノストロビン、オリサストロビン、ピコキシストロビン、ピラクロストロビン、トリフロキシストロビン、マンデストロビン、ピリベンカルブ、ピラオキシストロビン、ピラメトストロビン、フルフェノキシストロビン、エノキサストロビン、クモキシストロビン及びトリクロピリカルブ等が挙げられる。

【0115】

フェニルアミド系化合物としては、ベナラキシル、ベナラキシルM又はキララキシル、メタラキシル、メタラキシルM又はメフェノキサム及びオキサジキシル等が挙げられる。

30

【0116】

ジカルボキシイミド系化合物としては、プロシミドン、イプロジオン及びビンクロゾリン等が挙げられる。

【0117】

アニリノピリミジン系化合物としては、シプロジニル、メパニピリム及びピリメタニル等が挙げられる。

【0118】

多作用点化合物としては、マンコゼブ、マンネブ、メチラム、プロピネブ、チラム（チウラム）、ジネブ、ジラム、アンバム、アニラジン、ジチアノン、フルアジナム、ペンシクロン、キントゼン、トリフルアニド、ドダイン、グアザチン、イミノクタジン（イミノクタジン酢酸塩、イミノクタジンアルベシル酸塩）、銅化合物（例えば塩基性塩化銅、水酸化第二銅、塩基性硫酸銅、硫酸銅、有機銅（オキシ銅）、ノニルフェノールスルホン酸銅、DBEDC等）、炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）、金属銀、フェンチン、硫黄、キャプタン、クロロタロニル（TPN）及びフォルペット等が挙げられる。

40

【0119】

抗生物質としては、カスガマイシン、ポリオキシシン、ストレプトマイシン、バリダマイシン及びオキシテトラサイクリン等が挙げられる。

【0120】

カーバメート系化合物としては、ベンチアバリカルブ（ベンチアバリカルブイソプロピ

50

ル)、ジエトフェンカルブ、イプロバリカルブ、プロパモカルブ及びトルプロカルブ等が挙げられる。

【0121】

キノリン系化合物としては、オキソリニック酸、ピロキロン、キノキシフェン及びテブフロキン等が挙げられる。

【0122】

有機リン系化合物としては、ジノカップ、エジフェンフォス(EDDP)、ホセチル(ホセチル-アルミニウム)、イプロベンホス(IBP)、メプチロジノカップ及びトルクロホスメチル等が挙げられる。

【0123】

カルボキシアミド系化合物としては、カルプロパミド、エタボキサム、フェノキサニル、シルチオフアム、チアジニル及びイソチアニル等が挙げられる。

【0124】

また、その他の殺菌剤用途の化合物として、アメトクトラジン、アミスルブロム、シアゾファミド、シフルフェナミド、シモキサニル、ジクロシメット、ジクロメジン、ファモキサドン、フェンアミドン、フェンヘキサミド、フェニトロパン、フルジオキサニル、フルオピコリド、フルスルファミド、フルチアニル、ハルピン、イソプロチオラン、イソニアニル、マンジプロパミド、メトラフェノン、オキサチアピプロリン、フサライド、プロキナジド、バリフェナレート、ゾキサミド、ジクロベンチアゾックス、フェンピコキサミド、ピカルブトラゾックス、キノフメリン、ジメトモルフ、フルモルフ、ブピリメート、フェリムゾン、アシベンゾラー(アシベンゾラー-S-メチル)、エトリジアゾール、ヒメキサゾール、プロベナゾール、トリシクラゾール、フェンピラザミン、テクロフタラム、ヒドロキシイソキサゾール、フルオルイミド、ピリオフェノン、ジフルメトリム、キノメチオナート、アミノピリフェン、ジクロベンチアゾクス、シイタケ菌糸体抽出物、及び生物農薬(アグロバクテリウム・ラジオバクター、シュードモナス・フルオレッセンス、シュードモナス・ロデシア、バチルス・ズブチリス、バチルス・シンプレクス、バチルス・アミロリクエファシエンス、非病原性エルビニア・カロトボーラ、ラクトバチルス・プランタラム、バリオボラックス・パラドクス等)等が挙げられる。

【0125】

(5-2) 殺虫剤用途の有効成分

殺虫剤用途に好適な有効な成分としては、例えば、有機リン系化合物、カーバメート系化合物、ピレスロイド系化合物、ネライストキシン化合物、ネオニコチノイド化合物、ベンゾイル尿素化合物、その他昆虫成長制御化合物、有機塩素化合物、及び天然物由来化合物等が挙げられる。

【0126】

有機リン系化合物としては、アセフェート、アジンホス-メチル、カズサホス、クロルエトキシホス、クロルフェンビンホス、クロルピリホス、シアノホス、デメトン-S-メチル、ダイアジノン、ジクロルボス(DDVP)、ジクロトホス、ジメトエート、ジスルホトン、エチオン、エトプロホス、EPN、フェナミホス、フェニトロチオン(MEP)、フェンチオン(MPP)、ホスチアゼート、イミシアホス、イソフェンホス、イソキサチオン、マラチオン、メタミドホス、メチダチオン、メビンホス、モノクロトホス、オメトエート、オキシデメトンメチル、パラチオン、パラチオン-メチル、フェントエート、ホレート、ホサロン、ホスメット、ホスファミドン、ホキシム、ピリミホスメチル、プロフェノホス、プロチオホス、ピラクロホス、ピリダフェンチオン、キナルホス、テブピリムホス、テルブホス、トリアゾホス及びトリクロルホン(DEP)等が挙げられる。

【0127】

カーバメート系化合物としては、アラニカルブ、アルジカルブ、ベンフラカルブ、BPMC、カルバリル(NAC)、カルボフラン、カルボスルファン、カルタップ、フェノキシカルブ(BPMC)、フォルメタネート、イソプロカルブ(MIPC)、メチオカルブ、メソミル、オキサミル、ピリミカルブ、チオジカルブ、XMC、ベンダイオカルブ、エ

チオフェンカルブ、フェノブカルブ、フェノチオカルブ、フラチオカルブ、メトルカルブ及びキシリルカルブ等が挙げられる。

【0128】

ピレスロイド系化合物としては、アクリナトリン、アレスリン、シペルメトリン、ビフェントリン、シクロプロトリン、シフルトリン、シペルメトリン、デルタメトリン、ジメフルトリン、エスフェンバレレート、エトフェンプロックス、フェンプロパトリン、フェンバレレート、フルプロシトリネート、フルシトリネート、フルバリネート、ハルフェンプロックス、シハロトリン、メトフルトリン、モンフルオロトリン、ペルメトリン、プロフルトリン、テフルトリン、トラロメトリン、シフルトリン、銅ビフェントリン、イミプロトリン、ピレトリン、クロロプラレトリン、イプシロンメトフルトリン及びシフェノトリン等が挙げられる。

10

【0129】

ネライストキシン化合物としては、カルタップ、ベンスルタップ、チオシクラム、モノスルタップ及びビスルタップ等が挙げられる。

【0130】

ネオニコチノイド化合物としては、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド及びチアメトキサム等が挙げられる。

【0131】

ベンゾイル尿素化合物としては、ビストリフルロン、クロルフルアズロン、ジフルベンズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフエヌロン、ノバルロン、ノビフルムロン、テフルベンズロン及びトリフルムロン等が挙げられる。

20

【0132】

その他昆虫成長制御化合物としては、ブプロフェジン、クロマフェノジド、シロマジン、ハロフェノジド、メトキシフェノジド、テブフェノジド及びピリプロキシフェン等が挙げられる。

【0133】

有機塩素化合物としては、アルドリノ、ディルドリン、エンドスルファン、メトキシクロル、リンダン及びDDT等が挙げられる。

【0134】

天然物由来化合物としては、アバメクチン、バチルス・チューリングエンシス菌由来の生芽胞及び産生結晶毒素、並びにそれらの混合物、ベンスルタップ、エマメクチン安息香酸塩、レピメクチン、ミルベメクチン、スピネトラム、スピノサド、マシン油、デンプン、還元澱粉糖化物、ナタネ油、オレイン酸ナトリウム、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド及びリン酸第二鉄等が挙げられる。

30

【0135】

また、その他の殺虫剤用途の化合物として、アベルメクチン、クロラントラニリプロール、クロルフェナピル、シアントラニリプロール、ジアフェンチウロン、エチプロール、フィプロニル、フロニカミド、フルベンジアミド、フルエンズルホン、フルピラジフロリン、インドキサカルブ、メタフルミゾン、メタアルデヒド、ピメトロジン、ピリダリル、ピリフルキナゾン、シラフルオフエン、スピロテトラマト、スルホキサフロール、トルフェンピラド、アフィドピロペン、プロフラニリド、シクラニリプロール、ジクロロメゾチアズ、フロメトキン、フルアザインドリジン、フルヘキサホン、フルキサメタミド、ピリプロール、テトラニリプロール、トリフルメゾピリム、メトプレン、チクロピラゾフロール(tylocyprazoflor)、フルピリミン、スピロピジオン、ベンズピリモキサン、シハロジアミド及びスルフラミド等が挙げられる。

40

【0136】

(5-3) 殺ダニ剤用途の有効成分

殺ダニ剤用途に好適な有効成分(殺ダニ活性成分)としては、例えばアセキノシル、アミドフルメット、アミトラズ、アゾシクロチン、ビフェナゼート、プロモプロピレート、クロルフェンソン、キノメチオネート、フェニソプロモレート、ベンゾキシメート、クロ

50

フェンテジン、シエノピラフェン、シフルメトフェン、シヘキサチン、ジフロビダジン、ジエノクロル、エトキサゾール、フェナザキン、酸化フェンブタスズ、フェンピロキシメート、フェノチオカルブ、フルアクリピリム、ヘキシチアゾクス、プロパルギット（B P P S）、ピフルブミド、ピリダベン、ピリミジフェン、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、テブフェンピラド、テトラジホン、アシノナピル及び調合油等が挙げられる。

【0137】

（５－４）殺線虫剤用途の有効成分

殺線虫剤用途に最適な有効成分（殺線虫活性成分）としては、例えばD－D（１，３－ジクロロプロペン）、D C I P（ジクロロジイソプロピルエーテル）、メチルイソチオシアネート、カーバムナトリウム塩、カズサホス、ホスチアゼート、イミシアホス、酒石酸モランテル、塩酸レバミゾール、ネマデクチン及びチオキサザフェン等が挙げられる。

10

【0138】

（５－５）植物生長調節剤用途の有効成分

植物生長調整剤用途に最適な有効成分としては、例えばアミノエトキシビニルグリシン、クロルメコート、クロルプロファム、シクラニリド、ジケグラック、ダミノジット、エテホン、フルルプリミドール、フルメトラリン、ホルクロルフェニユロン、ジベレリン、マレイン酸ヒドラジド塩、メピコートクロリド、メチルシクロプロペン、ベンジルアミノプリン、パクロブトラゾール、プロヘキサジオン、チジアズロン、トリブチルホスホトリチオエート、トリネキサバックエチル及びウニコナゾール等が挙げられる。

20

【0139】

〔植物病害防除方法〕

本実施形態における農園芸用薬剤は、例えば、畑、水田、芝生、及び果樹園などの農耕地又は非農耕地において使用することができる。また、本実施形態における農園芸用薬剤は、茎葉散布といった茎葉処理に加えて、球根及び塊茎などへの処理も含めた種子処理、灌注処理、及び水面処理などの非茎葉処理によっても施用できる。したがって、本実施形態における植物病害防除方法は、上述の農園芸用薬剤を用いて茎葉処理又は非茎葉処理を行う手順を含む方法である。なお、非茎葉処理を行う場合には、茎葉処理を行う場合に比べて、労力を低減させることができる。

【0140】

種子処理による施用では、水和剤及び粉剤などを種子と混合し攪拌することにより、あるいは希釈した水和剤などに種子を浸漬することにより、薬剤を種子に付着させる。また、種子コーティング処理も含まれる。種子処理の場合の有効成分の使用量は、種子100kgに対して例えば0.01～10000gであり、好ましくは0.1～1000gである。農園芸用薬剤で処理した種子については、通常の種子と同様に利用すればよい。

30

【0141】

灌注処理による施用は、苗の移植時などに植穴又はその周辺に粒剤などを処理したり、種子又は植物体の周囲の土壌に粒剤及び水和剤などを処理したりすることによって行う。灌注処理の場合の有効成分の使用量は、農園芸地1m²あたり例えば0.01～10000gであり、好ましくは0.1～1000gである。

【0142】

水面処理による施用は、水田の田面水に粒剤などを処理することによって行う。水面処理の場合の有効成分の使用量は、水田10aあたり例えば0.1～10000gであり、好ましくは1～1000gである。

40

【0143】

茎葉散布に用いる場合の有効成分の使用量は、畑、田、果樹園及び温室などの農園芸地1haあたり例えば20～5000g、より好ましくは50～2000gである。

【0144】

なお、使用濃度及び使用量は、剤形、使用時期、使用方法、使用場所及び対象作物などによっても異なるため、上記の範囲にこだわることなく増減することが可能である。

【0145】

50

アゾール誘導体（I）を有効成分として含む工業用材料保護剤は、アゾール誘導体（I）以外にも種々の成分を含んでいてもよい。アゾール誘導体（I）を有効成分として含む工業用材料保護剤は、適当な液体担体に溶解或いは分散させるか、又は固体担体と混合して使用することができる。アゾール誘導体（I）を有効成分として含む工業用材料保護剤は、必要に応じて、更に乳化剤、分散剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤、安定剤等含んでいてもよい。また、アゾール誘導体（I）を有効成分として含む工業用材料保護剤の剤型としては、水和剤、粉剤、粒剤、錠剤、ペースト剤、懸濁剤、噴霧材などを挙げることができる。アゾール誘導体（I）を有効成分として含む工業用材料保護剤は、他の殺菌剤、殺虫剤、劣化防止剤等を含んでいてもよい。

【0146】

液体担体としては、有効成分と反応しないものであれば特に限定されるものではない。液体担体としては、例えば、水、アルコール類（例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、エチレングリコール、セロソルブ等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、エーテル類（例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチルナフタレン等）、脂肪族炭化水素類（例えばガソリン、ケロシン、灯油、機械油、燃料油等）、酸アミド類（例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等）ハロゲン化炭化水素類（例えば、クロロホルム、四塩化炭素等）、エステル類（例えば、酢酸エチルエステル、脂肪酸のグリセリンエステル等）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル等）及びジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

【0147】

また、固体担体としては、カオリンクレー、ベントナイト、酸性白土、パイロフィライト、タルク、珪藻土、方解石、尿素、硫酸アンモニウム等の微粉末或いは粒状物が使用できる。

【0148】

乳化剤、分散剤としては、石鹼類、アルキルスルホン酸、アルキルアリアルスルホン酸、ジアルキルスルホコハク酸、第4級アンモニウム塩、オキシアルキルアミン、脂肪酸エステル、ポリアルキレンオキサイド系、アンヒドロソルビトール系等の界面活性剤が使用できる。

【0149】

アゾール誘導体（I）を有効成分として製剤中に含有させる場合、その含有割合は、剤型及び使用目的によっても異なるが、製剤の全量に対して、0.1～99.9%重量%とすればよい。なお、実際の使用時においては、その処理濃度は、通常0.005～5重量%、好ましくは0.01～1重量%となるように適宜、溶剤、希釈剤、増量剤などを加えて調整するのが好ましい。

【0150】

以上説明したように、アゾール誘導体（I）は、植物病害を引き起こす多くの菌に対して優れた殺菌作用を示す。すなわち、アゾール誘導体（I）を有効成分として含む農園芸用病害防除剤は、人畜に対する毒性が低く取扱い安全性に優れ、かつ広範な植物病害に対して高い防除効果を示すことができる。

【0151】

（付記事項）

本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能である。すなわち、請求項に示した範囲で適宜変更した技術的手段を組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【0152】

〔まとめ〕

本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、

R^1 は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル基、 $C_2 - C_6$ -アルケニル基、 $C_2 - C_6$ -アルキニル基又は $COXR^5$ であり；

R^2 が、 $-OR^7$ であり；

R^5 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基又は C_2-C_6 -アルキニル基であり；

R^6 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_2-C_6 -アルケニル基又は C_2-C_6 -アルキニル基であり；

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^4 が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルアシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ である化合物又は塩であることが好ましい。

10

【0153】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、

R^1 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル基又は $COXR^5$ であり；

R^5 が、水素又は C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^6 が、水素であり；

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ であり；

R^4 が、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基、 C_1-C_4 -アルキルアミノ基、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基、 C_1-C_4 -アルキルアシルアミノ基、 $-SOR^{10}$ 又は $-SF_5$ である化合物又はその塩であることが好ましい。

20

【0154】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、

R^1 が、水素又は C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^7 が、 C_1-C_6 -アルキル基であり；

R^3 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基又は C_1-C_4 -アルコキシ基であり；

R^4 が、ハロゲン基、シアノ基、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_1-C_4 -ハロアルキル基、 C_1-C_4 -アルコキシ基又は C_1-C_4 -ハロアルコキシ基である化合物又はその塩であることが好ましい。

30

【0155】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、Eが、フェニル基であることが好ましい。

【0156】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、Zが、フェニル基、ナフチル基、又はN及びSから選択されるヘテロ原子を1～3つ含む5員又は6員の芳香族複素環である化合物又はその塩であることが好ましい。

40

【0157】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、Zがフェニル基である化合物又はその塩であることが好ましい。

【0158】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、Yが酸素原子である化合物又はその塩であることが好ましい。

【0159】

また、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式（I）において、AがNであり、Dが水素である化合物又はその塩であることが好ましい。

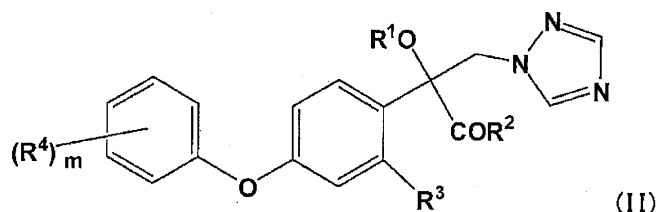
【0160】

50

また、本発明に係るアゾール誘導体は、下記一般式（I I）で表される化合物又はその塩であることが好ましい。

【0161】

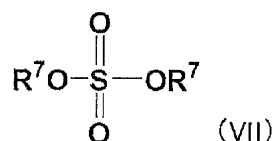
【化19】



10

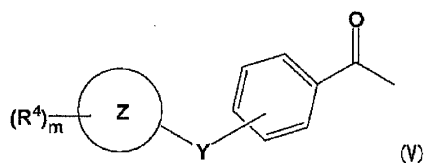
本発明に係るアゾール誘導体の製造方法は、上記一般式（I）で表される化合物の製造方法であって、ジメチルスルホキシド中、下記一般式（V I I）で表されるジアルキル硫酸若しくは R^7-LG 、ここで LG は求核的に置換可能な脱離基であり、ヨウ素及び炭酸塩を用いて、下記一般式（V）で表される化合物を、下記一般式（V I）で表される化合物に変換する工程を含む。また、 LG はハロゲン基であることが好ましい。

【化20】



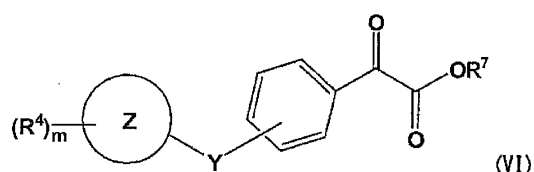
20

【化21】



【0162】

【化22】



30

また、本発明は、上記一般式（V I）で表される化合物の製造方法であって、ジメチルスルホキシド中、上記一般式（V I I）で表されるジアルキル硫酸若しくは R^7-LG 、ヨウ素及び炭酸塩を用いて、一般式（V）で表される化合物を、一般式（V I）で表される化合物に変換する製造方法を含む。ここで、 LG は求核的に置換可能な脱離基である。

【0163】

なお、本発明に係るアゾール誘導体を有効成分として含有する農園芸用薬剤又は工業用材料保護材も本発明の範疇に含まれる。

40

【実施例】

【0164】

以下、製造例、製剤例、及び試験例を示し、本発明を具体的に説明する。なお、本発明はその要旨を越えない限り以下の製造例、製剤例及び試験例に限定されるものではない。

【0165】

<合成例1. 対照化合物B(特許文献2記載の化合物)の合成>

メチル2-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)アセテートの合成

市販のジフェニルエーテル1.00gを塩化メチレン12mlに溶解し、氷浴で冷却した。ここに塩化アルミニウム0.936gを加えた後、クロログリオキシル酸メチル0.864gを30分間で滴

50

下した。同温度で30分間攪拌後、氷+濃塩酸混合液中にこの溶液を注ぎ込んだ。塩化メチレンで抽出し、2M塩酸、水、及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、20g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.973gを無色液体として得た。収率64.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.42 (dd, $J=8.5$, 7.6Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=8.5$, 7.5Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H).

【0166】

メチル2-(4-フェノキシフェニル)アクリレート

10

25ml三口フラスコに水素化ナトリウム184mgを秤量し、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと称する) 7mlを加えた。室温で20分間攪拌の後、10℃に冷却しメチルトリフェニルホスフィンブロマイド(MTPB)1.75gを少量ずつ加えた。室温に戻し、30分間攪拌の後、前項で合成したメチル2-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)アセテート0.938gをDMSO 2mlに溶解して5分間で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.595gを無色液体として得た。収率63.9%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.34 (dd, $J=8.6$, 7.4Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=8.5$, 1.0Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H).

20

【0167】

メチル2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(対照化合物B)の合成

前項で合成したメチル2-(4-フェノキシフェニル)アクリレート0.590gをアセトニトリル6ml、及びメタノール6mlに溶解し0℃に冷却した。ここに尿素-過酸化水素付加物0.767g、及び炭酸カリウム0.385gを加え、室温で7.25時間攪拌した。炭酸カリウム0.100gを追加し、さらに室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加えた後、トルエンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗体0.585gを無色液体として得た。この粗体0.560gをジメチルホルムアミド(DMF) 8mlに溶解し、トリアゾール0.144g、及びトリアゾールナトリウム0.189gを加えて50℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合物0.484gを白色固体として得た。収率61.4%。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.03 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.44 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

【0168】

<合成例2. 化合物I-5の合成>

40

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

合成例1のメチル2-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)アセテートの合成と同様の操作で4-クロロジフェニルエーテル1.21gから標題の化合物0.998gを無色液体として得た。収率58.0%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.00 (m, 4H), 3.97 (s, 3H).

【0169】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリレート

合成例1のメチル2-(4-フェノキシフェニル)アクリレートと同様の操作でメチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.980gから標題の化合物0.431

50

gを無色液体として得た。収率44.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.99-6.94 (m, 4H), 3.83 (s, 3H)。

【0170】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-5)の合成

合成例1の対照化合物Bの合成と同様の操作でメチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリレート0.413gから標題の化合物0.276gを白色固体として得た。収率51.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.9Hz, 2H), 5.02 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.43 (d, J = 14.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

10

【0171】

<合成例3. 化合物I-21の合成>

1-(2-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.54gをDMF 16mlに溶解し、2,4-ジクロロフェノール1.47g及び炭酸カリウム1.48gを加え、100℃で0.75時間攪拌した。バス温を120℃に上昇し、さらに2時間攪拌した。2,4-ジクロロフェノール0.144gを追加し、さらに2時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.922gを無色粘稠液体として得た。

20

収率68.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。

【0172】

メチル-2-(2-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.86gを秤量し、DMSO 24mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.76gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、炭酸カリウム5.69gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.17mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液60mlで過剰ヨウ素をクエンチし、トルエン60mlを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.2786gを淡黄色液体として得た。収率60.5%。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

40

【0173】

メチル-2-(2-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-21)の合成

前項で得られたメチル-2-(2-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセレート0.525gをジメチルアセトアミド(DMAc) 3mLに溶解し、トリメチルスルホキシニウムヨウダイド(TMSOI) 0.387g、及びトリアゾールナトリウム0.174gを加え、40℃で0.75時間、50℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル

50

15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合物0.235gを淡黄色固体として得た。収率36.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H)。

【0174】

＜合成例4. 化合物I-18の合成＞

1-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン2.015gをDMF 21mlに溶解し、4-メトキシフェノール1.462g及び炭酸カリウム1.935gを加え、80℃で3.5時間攪拌した。4-メトキシフェノール0.435g及び炭酸カリウム0.484gを追加し、さらに2.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物2.367gを無色粘稠液体として得た。収率73.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.2Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

【0175】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン2.0879gを秤量し、DMSO 30mlを加えて溶解した。ここにヨウ素6.151gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム7.35gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.50mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液60ml、トルエン60mlを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.6922gを無色固体として得た。収率69.9%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, J =9.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2Hz, 2H), 6.97-6.89 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

【0176】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)アクリレートの合成

25ml三口フラスコに水素化ナトリウム210mgを秤量し、DMSO 8mlを加えた。室温で20分間攪拌の後、氷冷し、MTPB 1.91gを少量ずつ加えた。室温に戻し、30分間攪拌の後、前項で合成したメチル2-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート1.34gをDMSO 2mlに溶解して2分間で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.05gを無色粘稠液体として得た。収率79.1%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.94-6.81 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.5Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

【0177】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

前項で合成したメチル2-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)アクリレート0.8681gをアセトニトリル7ml、及びメタノール9.4mlに溶解し0℃に冷却した。ここに尿素-

過酸化水素付加物0.898g、及び炭酸カリウム0.383gを加え、室温で5.5時間攪拌した。炭酸カリウム0.388gを追加し、さらに室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加えた後、トルエンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、オキシランの粗体0.827gを無色液体として得た。

【0178】

メチル-2-(2-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-18)の合成

前項で合成したメチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート 0.796gをDMF 9.5mlに溶解し、トリアゾール0.167g、及びトリアゾールナトリウム0.222gを加えて50℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/4→酢酸エチル→クロロホルムメタノール20/1)によって精製し、標記の化合物0.693gを白色固体として得た。収率63.0%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.76 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

【0179】

＜合成例5. 化合物I-1の合成＞

2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸の合成

市販の1-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-エタン-1-オン761 mg、DMSO 10.8 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素2.21 gを加えて100℃に昇温し攪拌した。反応開始から3時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、橙色液体粗製物181mgを得たが目的物は含まれていなかった。水層に1N HCl水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物を白色固体粗製物 551.1 mg (収率65.4%)として得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H)。

【0180】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸 177 mg、DMF 1.1 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、炭酸セシウム223 mg、ヨウ化メチル57 μL を加えて攪拌した。反応開始から1時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、 α ケトエステルの無色液体粗製物171.5 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物を無色粘稠液体化合物161.4 mg (収率87.1%)として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.87 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.3, 160.5, 153.6, 135.8, 133.4, 130.2, 129.7, 124.0, 121.5, 120.2, 119.8, 115.5, 52.3。

【0181】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセレート130.4mg、ジヨードメタン68 μL 、THF 1.0 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ドライアイ

スアセトンバス中で冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド0.68 mLを加えて攪拌を続けた。反応開始から0.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。これを1回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの無色液体粗製物 187.1 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 6 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物の無色粘稠液体混合物91.6 mgを得た。

【0182】

メチル2-ヒドロキシ-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-1)の合成

10

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの混合物 91.6 mg、DMF 1.2 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリアゾールナトリウム塩43.7 mgを加えて40 °Cに昇温し攪拌した。反応は適宜サンプリングを行いHPLCにより追跡した。反応開始から4時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、無色液体粗製物 187 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2 g, ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、無色粘稠液体混合物27.0 mgを得た。これをトルエンにて晶析し、標記の化合物(I-1)の白色固体12.8 mgを得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99-6.95 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 5.0 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.88 (br, 1H), 3.80 (s, 3H). .

20

【0183】

<合成例6. 化合物I-46の合成>

エチル-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-46)の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 46.4mgを酢酸エチル2mlに溶解した。ここに20%ナトリウムエトキシド/エタノール溶液19.0mgを加えて室温で2時間攪拌した。ここにナトリウムtert-ブトキシド(STB) 11.6 mgを加えて室温で1時間、エタノール2 mlを加えて2時間攪拌した。反応終了後、溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去、真空乾燥する事により標記の化合物45.4mgを白色固体として得た。収率94.6%。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 1.27 (t, J= 7.5Hz, 3H). .

【0184】

<合成例7. 化合物I-22の合成>

1-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成
2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.50gをDMF 16mlに溶解し、4-トリフルオロメトキシフェノール1.704g及び炭酸カリウム1.44gを加え、120°Cで2.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物2.627gを無色粘稠液体として得た。収率91.3%。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J= 8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.08 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J= 2.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J= 8.6, 2.5Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). .

【0185】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

50

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オン2.61gを秤量し、DMSO 25mlを加えて溶解した。ここにヨウ素6.418gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム7.65gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.58mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.879gを淡黄色液体として得た。収率63.5%。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0186】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-22)の合成

前項で得られたメチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.563gをDMF 3mlに溶解し、トリメチルスルホキシニウムブロマイド(TMSOB) 0.320g、及びトリアゾールナトリウム0.177gを加え、50℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合物(I-22) 0.172gを白色固体として得た。収率25.1%。

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.23 (br d, J = 9.1Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.94 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H).

【0187】

<合成例8. 化合物I-23の合成>

30

1-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.53gをN-メチル-2-ピロリドン(NMP) 16mlに溶解し、4-トリフルオロメチルフェノール2.15g及び炭酸セシウム4.99gを加え、140℃で1時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.58gを無色粘稠液体として得た。収率56.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.68-7.62 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.4Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

【0188】

40

メチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.56gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.01gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム4.76gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.0mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム

50

乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 37g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.064gを淡黄色液体として得た。収率60.0%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

【0189】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-23)の合成

前項で得られたメチル2-(2-クロロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.508gをDMF 2.6mlに溶解し、TMSOB 0.270g、及びトリアゾールナトリウム0.170gを加え、50℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.160gを淡黄色～白色固体として得た。収率25.5%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H).

【0190】

<合成例9. 化合物I-24の合成>

1-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.51gをDMF 16mlに溶解し、4-tert-ブチルフェノール1.45g及び炭酸カリウム1.45gを加え、110℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.60gを無色粘稠液体として得た。収率60.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.4Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

【0191】

メチル2-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オン1.586gを秤量し、DMSO 18mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.21gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム5.07gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.05mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 37g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.22gを淡黄色液体として得た。収率62.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

【0192】

メチル2-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキ

シレートの合成

前項で得られたメチル2-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソアセテート0.465gをDMF 2.5ml に溶解し、TMSOB 0.280g、及びナトリウムtert-ブトキシド0.135gを加え、室温で0.5時間攪拌後、50℃で0.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物0.0905gを淡黄色～白色液体として得た。収率18.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, J= 8.6Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8.8Hz, 2H), 6.99 (d, J= 2.4Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.8Hz, 2H), 6.89 (dd, J= 8.6, 2.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d, J= 6.4Hz, 1H), 3.03 (d, J= 6.4Hz, 1H), 1.33 (s, 9H). .

【0193】

メチル2-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-24)の合成

前項で得られたメチル2-(4-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート89.5mgをDMF 1mlに溶解し、トリアゾール17.4mg、及びトリアゾールナトリウム23.0mgを加えて50℃で3時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 3g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物78.5mgを白色固体として得た。収率75.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J= 8.8Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J= 2.5Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.8Hz, 2H), 6.82 (dd, J= 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.02 (d, J= 14.2Hz, 1H), 4.92 (d, J= 14.2Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). .

【0194】

<合成例10. 化合物I-80の合成>

tert-ブチル 2-(4-(4-プロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-80)の合成

tert-ブチル2-(2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテート37.6mgをDMF 0.5mlに溶解し、トリアゾールナトリウム11.3mg、及びトリアゾール8.9mgを加え50℃で8時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 3g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物 36.5mgを白色固体として得た。収率82.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.8Hz, 1H), 6.99 (d, J= 2.5Hz, 1H), 6.90 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.80 (dd, J= 8.8, 2.5Hz, 1H), 4.99 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.95 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 1.46 (s, 9H). .

【0195】

<合成例11. 化合物I-47の合成>

2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル) 2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 135mgをメタノール1mlに溶解し、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えて室温で6.5時間攪拌した。反応終了後、1mol/L塩酸でpH3-4になるように調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去、真空乾燥する事により標記の化合物115mgを白色固体として得た。

【0196】

イソプロピル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2

10

20

30

40

50

,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (I-47)の合成

前項で得られた2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸49.9mgをDMF 1mlに溶解し、炭酸セシウム58.7mgを加えた。ここに2-ヨードプロパン26.1mgを加え50℃で2時間攪拌した。2-ヨードプロパン17.0mgを追加しさらに同温度で3.5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2.5g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物51.6mgを白色固体として得た。収率93.4%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.98 (d, J= 2.5Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.80 (dd, J= 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.10 (sept, J= 6.3Hz, 1H), 5.01 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.94 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 1.26 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.23 (d, J= 6.3Hz, 3H).

。

【0197】

<合成例12. 化合物I-48の合成>

シクロプロピルメチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (I-48)の合成

前項で得られた2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸54.5mgをDMF 1mlに溶解し、炭酸セシウム68.7mgを加えた。ここにシクロプロピルメチルブロミド16μLを加え50℃で3時間攪拌した。シクロプロピルメチルブロミド16μLを追加しさらに同温度で2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 3g、ヘキサン/酢酸エチル=1/2)によって精製し、標記の化合物38.2mgを白色固体として得た。収率61.6%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.98 (d, J= 2.5Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.81 (dd, J= 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.02 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.96 (d, J= 14.3Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.03 (d, J= 7.4Hz, 2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 1H), 0.31-0.24 (m, 1H).

【0198】

<合成例13. 化合物I-27の合成>

1-(2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン 1.560gをDMF 16mlに溶解し、3,4-ジクロロフェノール 1.615g及び炭酸カリウム1.510gを加え、90℃で6時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.701gを無色粘稠液体として得た。収率62.1%。

【0199】

メチル2-(2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.70gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.37gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム5.212gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.1mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.175gを淡黄色液体として得た。収率60.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). .

【0200】

メチル2-(2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-27)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.813gをDMF 4.5ml に溶解し、トリメチルスルホキシニウムヨードイド(TMSOI) 0.548g、及びトリアゾールナトリウム塩0.247gを0℃で加え、室温まで戻しながら30分攪拌した。これを50℃のバスに入れ2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.242gを白色固体として得た。収率24.2%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.93 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). .

【0201】

<合成例14. 化合物I-7の合成>

1-(4-クロロフェノキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンの合成

3-トリフルオロメトキシフルオロベンゼン2.67gをNMP 18mlに溶解し、ここに4-クロロヨードベンゼン2.39g、炭酸セシウム6.55g、ヨウ化銅0.205g、及びジメチルグリシン塩塩(DMG) 0.401gを加え90℃で6時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物1.171gを無色粘稠液体として得た。収率40.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.28 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H). .

【0202】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(4-クロロフェノキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン1.17gを秤量し塩化メチレン5.0mlに溶解した。これを-20℃に冷却し、塩化アルミニウム0.523gを加えた。更に-40℃まで冷却してここにメチルグリオキザリル酸塩化物0.487gを塩化メチレン5mlに溶解した溶液を9分間で滴下した。これを-5℃まで1時間かけて昇温した。反応終了後、氷+濃塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した残渣を再度、塩化メチレン5.0mlに溶解した。これを-5℃に冷却し、塩化アルミニウム0.548gを加えた。ここにメチルグリオキザリル酸塩化物0.499gを塩化メチレン5mlに溶解した溶液を1分間で滴下した。これを室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応終了後、氷+濃塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.287gを無色粘稠液体として得た。収率22.1%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.93-6.89(m, 2H), 3.94(s, 3H). .

【0203】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-7)の合成

前項で得られたメチル 2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニ

ル)-2-オキソアセテート0.259gをDMAc 1.5ml に溶解し、TMSOI 0.171g、及びトリアゾールナトリウム0.076gを加え、室温で0.5時間、50℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 9g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.108gを白色固体として得た。収率34.2%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.2Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.2Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). 。

10

【0204】

<合成例15. 化合物I-4の合成>

1-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-シアノベンゼンの合成

窒素雰囲気下、1-ブロモ-2-シアノ-4-フルオロベンゼン1 0.494 g と4-クロロフェノール0.337 g をNMP 4.5 mLに溶解し、炭酸カリウム 0.420 gを室温下に加え、100 °Cに昇温し23時間攪拌した後、160 °Cにて1時間攪拌した。その後、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗体0.845 gをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g、ヘキサン/酢酸エチル=19/1)にて精製し、標記の化合物を主生成物とする混合物を無色油状物として0.656 g得た。

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H). 。

【0205】

メチル3-ブロモ-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエートの合成

窒素雰囲気下、前項で得られた1-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-シアノベンゼン0.195 gのテトラヒドロフラン(THF) 3 mL溶液を0 °Cに冷却し、 $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ のTHF溶液 0.5 mLを加えた後、室温まで昇温し20分間攪拌した。次に、一旦0 °Cに冷却し、3-ブロモピルビン酸メチル 0.08 mLのTHF溶液を加えた後、室温まで昇温し1時間攪拌した。その後、1N塩酸水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗体0.243 gをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10.0 g、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、標記の化合物0.055 gを淡黄色油状物として得た。収率21.0%。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H). 。

【0206】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-4)の合成

窒素雰囲気下、ブロモヒドリン0.039 gのDMF 2 mL溶液に、トリアゾールナトリウム0.011 gを加えた後、40 °Cに加温して1時間攪拌し、その後50 °Cにて2時間攪拌した。一旦室温まで放冷した後、トリアゾールナトリウム 0.004 gを加え、50 °Cに加温して1時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗体0.052 gをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル6.3 g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/4→0/1)にて精製し、標記の化合物 0.005 gを淡黄色固体として得た。収率10.4%。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). 。

50

【0207】

＜合成例16. 化合物I-122の合成＞

1-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンの合成
4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アセトフェノン825 mg、DMF 7.2 mLを25 mLナス
フラスコに加えて溶解した後、4-クロロフェノール567 mg、炭酸カリウム663 mgを加えて
120 °Cのオイルバスで加熱撹拌した。反応開始から1.5時間後、水を加えて反応を停止し
、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナト
リウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の褐色液体1.33gを得た。

【0208】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソアセテ
ートの合成 10

上記1-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン1.32
57 g、DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素3.2500 gを加えて10
0 °Cのオイルバスで加熱撹拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した
後に炭酸カリウム3.8714 gを加えて、再び100 °Cのオイルバスで加熱撹拌した。更に0.5
時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル0.80 mLを加えて撹拌を続けた。3.5
時間後に35 °Cのウォーターバスで加熱撹拌した。1時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液
を加えて反応を停止し、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗
し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエス
テルの褐色液体粗製物 1.3677 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘ
キサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物840.2 mgを橙色液体化合物として得た
。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7
.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H
) , 3.94 (s, 3H). 。

【0209】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシプ
ロパノエートの合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソアセテ
ート840 mg、THF 12.2 mLを50 mL三口フラスコに加えてアセトンバスで-78 °Cに冷却した
後、メチルマグネシウムブロミド 3.11 mLを滴下し撹拌を続けた。滴下終了から2時間後
、1N塩酸5 mLを加え、水層を分離し、有機層のTHFを留去した。水層からトルエンで2回抽
出し、THFを留去した有機層と合わせて1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ヒドロキシエステルの黄色液体粗製物 900 mgを得
た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し
、標記の化合物689mgを黄色液体化合物として得た。収率78.5%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7
.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H
) , 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 1.87 (s, 3H). 。

【0210】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリレートの合
成 40

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシプ
ロパノエート651 mg、トルエン13.0 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トシル酸
一水和物165 mgを加えて、ディーンスターク管を接続して脱水還流した。1.5時間後に飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食
塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黒色液体混合物 669
mgを得た。これにトルエン8.7 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、濃硫酸90 μL
を加えて、ディーンスターク管を接続して脱水還流した。1時間後に飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄し 50

た。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黒色液体混合物592mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物689mgを黄色液体化合物として得た。収率94.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H). .

【0211】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート(9)

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリレート(9) 10
570.0 mg、アセトニトリル4.0 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、炭酸カリウム452 mg、過酸化水素尿素452 mg、メタノール4.0 mLを加えて攪拌した。2時間後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、1N塩酸を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オキシランの無色液体粗製物 590 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物459.5 mgを無色液体化合物として得た。収率77.2%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H). . 20

【0212】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-122)の合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート454.6 mg、DMF 1.22 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール101.6 mg、炭酸ナトリウム26.0 mgを加えて60 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2時間後、トリアゾールナトリウム22.3 mgを加えて攪拌を続けた。更に1.5時間後、炭酸ナトリウム103.5 mgを加えて攪拌を続けた。更に2時間後、トリアゾールナトリウム55.8 mgを加えて攪拌を続けた。4時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液、トルエンで3回抽出した。これを2回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を 30
留去し、アゾールの無色液体粗製物 474 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15 g, ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-122) 314 mgを白色固体化合物として得た。収率58.2%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). .

【0213】

<合成例 17. 化合物I-228の合成>

1-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成 40

2-ブロモ-4-フルオロアセトフェノン869 mg、DMF 7.2 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、p-クロロフェノール567 mg、炭酸カリウム665 mgを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から2.5時間後、水を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の褐色液体1.33 gを得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). .

【0214】

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート(6)の合成 50

上記1-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.33 g、DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素3.25 gを加えて100 °Cのオイルバスで加熱撹拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後に炭酸カリウム3.87 gを加えて撹拌を続けた。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル0.80 mLを加えて35 °Cのウォーターバスで加熱撹拌した。1時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの褐色液体粗製物 1.49 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物1.05 gを橙色液体化合物として得た。収率71.2%。

10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0215】

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロパノエートの合成

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート1.0149 g、THF 14.3 mLを50 mL三口フラスコに加えてアセトンバスで-78 °Cに冷却した後、メチルマグネシウムブロミド 3.64 mLを滴下し撹拌を続けた。滴下終了から2時間後、2N塩酸5 mLを加え、水層を分離し、有機層のTHFを留去した。水層からトルエンで2回抽出し、THFを留去した有機層と合わせて1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ヒドロキシエステルの黄色液体粗製物 1.04 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 35 g, ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、標記の化合物718.7 mgを無色液体化合物として得た。収率67.9%。

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 1.85 (s, 3H).

【0216】

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリレートの合成

30

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート(8) 701 mg、トルエン13.6 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トシル酸一水和物174 mgを加えて、ディーンスターク管を接続して脱水還流した。1.5時間後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、不飽和エステルの黒色液体粗製物656 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物634 mgを黄色液体化合物として得た。収率94.4%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

40

【0217】

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

メチル2-(2-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリレート596.0 mg、アセトニトリル3.88 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、炭酸カリウム666 mg、過酸化水素尿素441 mg、メタノール3.88 mLを加えて撹拌した。2時間後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、2N塩酸を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オキシランの無色液体粗製物 465 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物439 mgを無色液体化合物として得た。収率70.6%。

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H). .

【0218】

メチル2-(2-ブromo-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-228)の合成

メチル2-(2-ブromo-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート 455 mg、DMF 1.22 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾールナトリウム 2.3 mgを加えて60 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。1.5時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 474 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 12 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-228) 292 mgを白色固体化合物として得た。収率57.2%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). .

【0219】

<合成例18. 化合物I-334の合成>

1-(4-クロロフェノキシ)-3-フルオロベンゼンの合成

m-フルオロフェノール674 mg、p-クロロヨードベンゼン(3) 954.0 mg、NMP 6.0 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ化銅76.5 mg、炭酸セシウム2.61 gを加えて160 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から4.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテルの黒色液体粗製物 1.39 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 70 g, ヘキサン)にて精製し、標記の化合物 355 mgを無色液体化合物として得た。収率39.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (tdd, J = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H). .

【0220】

1-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成

1-(4-クロロフェノキシ)-3-フルオロベンゼン111 mg、ジクロロメタン0.5 mLを10 mLナスフラスコに加えて溶解した後、塩化アセチル42 μL 、塩化アルミニウム80.6 mgを加えて攪拌した。反応開始から1.5時間後、2N塩酸を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。フェノキシケトンの無色液体粗製物 129 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 6.5 g, ヘキサン:酢酸エチル=19:1)にて精製し、標記の化合物97.7 mgを無色液体化合物として得た。収率86.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.89(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 5.1 Hz, 3H). .

【0221】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソアセテートの合成

1-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン289mg、DMSO 4.4 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素888mgを加えて100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後に炭酸カリウム1.0597 gを加えて、再び100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル218 μL を加えて35 °Cのウォーターバスで加熱攪拌した。1時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの黄色液体粗製物 266.7 mgを得た。カラムクロ

マトグラフィー(シリカゲル 13 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物 176.3 mgを黄色液体化合物として得た。収率52.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 8.7, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0222】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエートの合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソアセテート176 mg、THF 3.0 mLを25 mL三口フラスコに加えてアセトンバスで-78 °Cに冷却した後、MeMgBr 0.76 mLを滴下し攪拌を続けた。滴下終了から1.5時間後、2N塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ヒドロキシエステルの黄色液体粗製物 184mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、標記の化合物119.4 mgを無色液体化合物として得た。収率64.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (ddd, J = 8.7, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).

【0223】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)アクリレートの合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート 119mg、トルエン2.8 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トシル酸一水和物35.4 mgを加えて、ディーンスターク管を接続して脱水還流した。1.25時間後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の褐色液体109.7 mgを得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

【0224】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)アクリレート110 mg、アセトニトリル0.92 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、炭酸カリウム158 mg、過酸化水素尿素104 mg、メタノール0.92 mLを加えて攪拌した。2時間後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オキシランの黄色液体粗製物124 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 6 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物68.3 mgを無色液体化合物として得た。収率54.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

【0225】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (I-334) の合成

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート68.3 mg、DMF 0.63 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾールナトリウム24.1 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。1時間後に飽和塩化アンモニウ

ム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 46.9 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2.5 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-334) 25.4 mgを白色固体化合物として得た。収率30.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

【0226】

<合成例19. 化合物I-2の合成>

10

1-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルベンゼンの合成

m-クレゾール541 mg、DMF 7.5 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、p-クロロヨードベンゼン1.79 g、炭酸セシウム3.26 g、ヨウ化銅(I) 95.6 mgを加えて90 °Cのオイルバスで加熱撹拌した。反応開始から6時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、ヘキサンで3回抽出した。これを2回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテルの褐色液体粗製物 1.61 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン)にて精製し、標記の化合物314.4 mgを無色液体化合物として得た。収率28.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 3H), 6.82-6.78 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

20

【0227】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソアセテートの合成

1-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルベンゼン314 mg、ジクロロメタン1.44 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、クロログリオキシル酸メチル158 μL 、塩化アルミニウム231 mgを加えて撹拌した。反応開始から1時間後、水を加えて反応を停止し、クロロホルムで3回抽出した。ケトエステルの無色液体粗製物 436 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 6.5 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物323mgを無色液体として得た。収率73.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

30

【0228】

メチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)アクリレートの合成

55%水素化ナトリウム53.7 mg、DMSO 1.8 mLを25 mLナスフラスコに加えて氷浴で冷却した後、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(MTPB)492 mgを加えて室温に昇温して撹拌した。30分後にメチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソアセテート323mgのDMSO (0.5 mL)溶液を滴下し撹拌を続けた。1時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、不飽和エステルの橙色固体粗製物 636 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物240 mgを無色液体化合物として得た。収率74.7%。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.20 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【0229】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

メチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)アクリレート239.7 mg、アセトニトリル1.98 mL、メタノール1.98 mLを100 mLナスフラスコに加え氷浴で冷却した後、炭酸カリウム110 mg、過酸化水素尿素232 mgを加えて室温に昇温して撹拌した。22時間後に

50

飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の黄色液体179mgを得た。

【0230】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-2)の合成

上記粗メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート179 mg、DMF 2.25 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリアゾール38.8 mg、トリアゾールナトリウム51.5 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2.5時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 212 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-2) 25.4 mgを白色固体化合物として得た。2工程収率23.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.01 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

【0231】

<合成例 20. 化合物I-3の合成>

1-(4-クロロフェノキシ)-3-メトキシベンゼンの合成

m-メトキシフェノール621mg、DMF 7.5 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、p-クロロヨードベンゼン1.7888 g、炭酸セシウム3.27 g、ヨウ化銅(I) 95.6 mgを加えて90 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から6時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、ヘキサンで3回抽出した。これを2回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテルの褐色液体粗製物 1.58 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン)にて精製し、標記の化合物303 mgを無色液体化合物として得た。収率25.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)。

【0232】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)-2-オキソアセテートの合成

1-(4-クロロフェノキシ)-3-メトキシベンゼン303 mg、ジクロロメタン1.29 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、クロログリオキシル酸メチル142 μL 、塩化アルミニウム231 mgを加えて攪拌した。反応開始から1時間後、水を加えて反応を停止し、クロロホルムで3回抽出した。ケトエステルの無色液体粗製物424 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 21 g, ヘキサン:酢酸エチル=7:1)にて精製し、標記の化合物206mgを無色液体化合物として得た。収率49.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

【0233】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)アクリレートの合成

55%水素化ナトリウム32.8 mg、DMSO 1.1 mLを10 mLナスフラスコに加えて氷浴で冷却した後、MTPB 299mgを加えて室温に昇温して攪拌した。30分後にメチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)-2-オキソアセレート206mgのDMSO (0.3 mL)溶液を滴下し攪拌を続けた。1時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、不飽和エステルの褐色固体粗製物 411 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20 g, ヘキサン:酢酸エチル=7:1)にて精製し、標記の化合物139 mgを無色液体化合物

として得た。収率68.1%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.24 (m, 3H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

【0234】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート
の合成

2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)アクリレート139.4 mg、アセトニトリル1.09 mL、メタノール1.09 mLを50 mLナスフラスコに加え氷浴で冷却した後、炭酸カリウム60.9 mg、過酸化水素尿素128 mgを加えて室温に昇温して攪拌した。22時間後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の黄色液体104 mgを得た。

【0235】

メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (I-3) の合成

上記メチル2-(4-(4-クロロフェノキシ)-2-メトキシフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート104 mg、DMF 1.24 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール21.5 mg、トリアゾールナトリウム28.3 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2.5時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 119 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-3) 101 mgを無色粘稠液体化合物として得た。2工程収率59.8%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。

【0236】

<合成例 21. 化合物I-19の合成>

1-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン692 mg、DMF 7.2 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、2-クロロフェノール568 mg、炭酸カリウム664 mgを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から1.5時間後、水を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の褐色液体1.1159 gを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。

【0237】

メチル2-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

上記1-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.12 g、DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素3.25 gを加えて100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後に炭酸カリウム3.87 gを加えて、再び100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル0.80 mLを加えて35 °Cのウォーターバスで加熱攪拌した。1時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの褐色液体粗製物946 mgを得た。カラムクロマ

トグラフィー(シリカゲル 45 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物474.9 mgを橙色液体として得た。2工程収率36.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). .

【0238】

メチル2-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート
の合成

55%水素化ナトリウム26.9 mg、DMSO 1.0 mL、トリメチルスルホキソニウムヨージド133 mgを25 mLナスフラスコに加えて氷浴中で攪拌した後、メチル2-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート164 mgのDMSO 1.5 mL溶液を加えて室温で攪拌を続けた。1.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オキシランの褐色液体粗製物 208 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物59.2 mgを無色液体化合物として得た。収率34.5%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H). .

【0239】

メチル2-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-19)の合成

メチル2-(2-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート 59.2 mg、DMF 0.70 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール12.8 mg、トリアゾールナトリウム16.0 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2時間後オイルバスを60 °Cに昇温して攪拌を続けた。1時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 64.3 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 3 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-19) 59.0 mgを白色固体化合物として得た。収率82.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). .

【0240】

<合成例 22. 化合物I-20の合成>

1-(2-クロロ-4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン691mg、DMF 7.2 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、3-クロロフェノール568 mg、炭酸カリウム665 mgを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から1.5時間後、水を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物の褐色液体1.18 gを得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). .

【0241】

メチル2-(2-クロロ-4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

上記1-(2-クロロ-4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.18 g、DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素3.25 gを加えて100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後に炭酸カリウム3.87 gを加えて、再び100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル0.80 mLを加えて35 °Cのウォーターバスで加熱攪拌した。1時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの褐色液体粗製物 1.13 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 45 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物 427.6 mgを橙色液体化合物として得た。収率32.8%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 3.96 (s, 3H).

【0242】

メチル2-(2-クロロ-4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-20)の合成

メチル2-(2-クロロ-4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート261 mg、DM Ac 1.20 mLを50 mLナスフラスコに加えて攪拌した後、トリアゾールナトリウム95.5 mg、トリメチルスルホキシニウムヨージド212.5 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。2.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの橙色液体粗製物 331 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 14 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-20) 146.9 mgを無色粘稠液体化合物として得た。収率44.9%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

【0243】

<合成例23. 化合物I-6の合成>

1-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンの合成

p-ヨードクロロベンゼン1.20 g、o-クロロフェノール965 mg、DMF 10.0 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、炭酸セシウム3.26 g、ヨウ化銅(I) 95.7 mg、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩210 mgを加えて90 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から1時間後、オイルバスを135 °Cに昇温した。5時間後、室温に戻してショートカラムに通し2回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテルの褐色液体粗製物 674 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20 g, ヘキサン)にて精製し、標記の化合物392.4 mgを無色液体化合物として得た。収率32.7%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【0244】

メチル2-(3-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

1-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)ベンゼン392 mg、ジクロロメタン1.64 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、クロログリオキシル酸メチル181 μL 、塩化アルミニウム266 mgを加えて攪拌した。反応開始から1.5時間後、2N塩酸を加えて反応を停止し、塩化メチレンで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの無色液体粗製物534 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 21 g, ヘキサン

:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物460.8 mgを無色液体化合物として得た。収率86.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

【0245】

メチル2-(3-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート
の合成

メチル2-(3-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート461 mg、DM Ac 2.1 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、炭酸セシウム558 mg、トリメチル
スルホキシニウムブロミド295 mgを加えて攪拌した。2時間後、50 °Cのオイルバスで加熱
した。1時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出
した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒
を留去し、オキシランの黄色液体粗製物 474.7 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シ
リカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=9:1→7:3)にて精製し、標記の化合物75.2 mgを無色液体
化合物として得た。収率15.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

【0246】

メチル2-(3-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル)プロパノエート(I-6)の合成

メチル2-(3-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート
75.2 mg、DMF 0.70 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール15.7 mg、ト
リアゾールナトリウム20.6 mgを加えて60 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。1時間後に
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、1回飽
和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体
粗製物 65.8 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 3 g, クロロホルム:酢酸
エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(I-6) 55.2 mgを無色粘稠液体化合物として得た。
収率61.0%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

【0247】

<合成例24. 化合物IIa-1の合成>

2-ブロモ-1-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンの合成

2-ブロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン1.05 g、NMP 9.0 mLを25 mLナスフラスコに加
えて溶解した後、4-クロロフェノール706 mg、炭酸カリウム829 mgを加えて160 °Cのオイ
ルバスで加熱攪拌した。反応開始から6.5時間後、水を加えて反応を停止し、トルエンで3
回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後
、溶媒を留去し、臭化アリの褐色液体粗製物 1.93 gを得た。カラムクロマトグラフ
ィー(シリカゲル 55 g, ヘキサン)にて精製し、標記の化合物903 mgを無色液体化合物と
して得た。収率56.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H).

【0248】

メチル2-(2-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

2-ブロモ-1-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼン897 mg、シュウ酸ジメチル402 mg

、テトラヒドロフラン14.1 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ドライアイスアセトンバスで-78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム1.16 mLを加えて攪拌した。反応開始から1時間後、2N塩酸を加えて反応を停止し、クロロホルムで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの無色液体粗製物 1.11 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲルシリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=92:8→71:29)にて精製し、標記の化合物625mgを無色液体化合物として得た。収率68.1%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

【0249】

メチル2-(2-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート
の合成

メチル2-(2-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート621 mg、ジクロロメタン 2.86 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリメチルスルホキシニウムブロミド398 mg、水素化ナトリウム100 mgを加えて攪拌した。1時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オキシランの黄色液体粗製物 716 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=97:3→76:24)にて精製し、標記の化合物243 mgを無色液体化合物として得た。収率37.5%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

【0250】

メチル2-(2-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートの合成

メチル2-(2-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボキシレート 223 mg、DMF 2.63 mLを100 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール45.7 mg、トリアゾールナトリウム60.3 mgを加えて60 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗製物 267 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 8 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記の化合物(II-1) 205 mgを白色固体化合物として得た。収率76.3%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

【0251】

<合成例 25. 化合物I-26の合成>

メチル2-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成
2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン0.54 mL、脱水DMF 7.2 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、p-フルオロフェノール(1) 0.448 g、炭酸カリウム0.663 gを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から1.5時間後、水を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを2回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテル体の粗生成物を得た。粗ジアリールエーテル体と脱水DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素3.25 gを加えて100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後に炭酸カリウム3.87 gを加え、再び100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却した後にヨウ化メチル0.80 mLを加えて35 °Cのウォーターバスで加熱攪拌した。0.5時間後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し

10

20

30

40

50

、ろ過した後、水を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステル体(4)の褐色液体粗生成物 1.14 g を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物0.506 g を黄色液体化合物として得た。2工程収率 41%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16-7.04(m, 4H), 6.95-6.91(m, 2H), 3.95(s, 3H)。

【0252】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (I-26) の合成

アルゴン雰囲気下、メチル2-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.506 gと脱水DMAc 3.0 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解し、t-BuONa 0.189 g、トリメチルスルホキシニウムプロミド0.302 mgを加えて室温で攪拌した。0.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黄色液体粗生成物 0.239 g を得た。カラムクロマトグラフィー(cica シリカゲル 10 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製を行い0.054 g を無色液体化合物として得た。これを、脱水DMF 0.47 mLを50 mLナスフラスコに加え溶解した後、トリアゾール0.011 g、トリアゾールナトリウム0.015 gを加えて60 °Cのオイルバスで加熱し攪拌した。2.0時間後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾール体の無色液体粗生成物 0.077 g を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し標記の化合物 (I-26) 0.022 g を白色液体化合物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.38(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08(t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.00(dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 2H), 6.94(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.02(d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.93(d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.87(s, 1H), 3.78(s, 3H)。

【0253】

<合成例 26. 化合物I-25の合成>

1-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン 691 mg、脱水DMF 7.2 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、p-ブロモフェノール767 mg、炭酸カリウム666 mgを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から1.5時間後、水10 mLを入れて反応を停止させ、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で分液洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物の褐色液体粗生成物 1330 mgを得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90(dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 2.65(s, 3H)。

【0254】

メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソアセテートの合成

1-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オン1330 mg、脱水DMSO 16 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ヨウ素1657 mg を加えて100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から0.5時間後、反応液を室温まで冷却後、炭酸カリウム3870 mgを加えて、再び100 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。更に0.5時間後、反応液を室温まで冷却後、ヨウ化メチル0.80 mLを加えて35 °Cのウォーターバスで加熱攪拌した。47分後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 10 mLを加えて反応を停止し、ろ過した後、トルエンで抽出した。水、飽和食塩水で分液洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、ケトエステルの褐色液体粗生成物 1.24 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記の化合物700.9 mgを黄色液体化合物

物として得た。2工程収率48.0%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01-6.93 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). .

【0255】

メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート及びtert-ブチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレートの合成

25 mLナスフラスコに、メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソアセテート700.9 mgの脱水DMAc 2.0 mL溶液を加え、アルゴン雰囲気化、0℃で撹拌した。そこにトリメチルスルホニウムヨージド507.6 mg、STB 218.8 mgの順に加え、撹拌した。12分後、飽和塩化アンモニウム水溶液10 mLを加えて反応を停止した。有機層をトルエンで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で分液洗浄後、芒硝乾燥した。溶媒を留去し、オキシランの褐色液体粗生成物 691.0 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(cica シリカゲル 30 g, ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記の化合物メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート129.4 mgを無色液体化合物として得た。収率17.8%。また、別フラクションよりtert-ブチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート42.3 mgを得た。収率5.2%。

メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.49(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89(dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.59(d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.02(d, J = 6.3 Hz, 1H).

tert-ブチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.50(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89(dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.52(d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95(d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.44(s, 9H). .

【0256】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-ブロモフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-25)の合成

メチル2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロフェニル)オキシラン-2-カルボキシレート129.4 mg、脱水DMF 1.3 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリアゾール23.5 mg、トリアゾールナトリウム塩31.2 mgを加えて60℃のオイルバスで加熱し撹拌した。2時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液10 mLを加え、トルエンで抽出した。水、飽和食塩水で分液洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、アゾールの無色液体粗生成物 114.6 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5 g, クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、82.2 mgを無色固体として得た。得られた固体を80℃のトルエン1.0 mLに再溶解し、室温で再結晶させ、得られた結晶を0℃のトルエンで洗浄した。その後乾燥を行い、標記の化合物 (I-25) を無色結晶60.1 mgとして得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.49(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.02(d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.87(s, 1H), 3.80(s, 3H). .

【0257】

<合成例27. 化合物I-28の合成>

1-(2-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン 1.35gをDMF 10mlに溶解し、3,4-ジフルオロフェノール 1.13g及び炭酸カリウム1.31gを加え、90℃で6時間撹拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によ

って精製し、標記の化合物1.528gを無色粘稠液体として得た。収率69.0%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 2.65 (s, 3H)。

【0258】

メチル2-(2-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン 1.453gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.19gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム4.967gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.05mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰のヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物 0.962gを無色液体として得た。収率57.3%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.87-6.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。

【0259】

メチル 2-(2-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロパノエート(I-28)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート 0.610gをDMF 3.5mlに溶解し、TMSOB 0.355g、及びトリアゾールナトリウム 0.207gを-20℃に加え、室温まで戻しながら1時間攪拌した。これを50℃のバスに入れ2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.180gを白色固体として得た。収率24.4%

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 9.7, 9.0Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 10.8, 6.6, 2.9Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 5.02 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.94 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0260】

<合成例 28. 化合物I-76の合成>

1-ブロモ-2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)ベンゼンの合成

4-ブロモ-3-クロロフェノール1.156gをDMF 10mlに溶解し、p-クロロベンジルクロライド 0.924g及び炭酸カリウム0.937gを加え80℃で1時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗製の標記化合物1.808gを淡黄色粘稠液体として得た。収率97.7%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.9Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.4Hz), 4.98 (s, 2H)。

【0261】

メチル 2-(2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

25ml四つ口フラスコに前項で合成した1-ブロモ-2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)ベンゼン 1.000gを秤量しTHF 6.0mlに溶解した。これを内温-70℃に冷却し、2.67M /

10

20

30

40

50

n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液1.25mlを4分間で滴下した。同温度で30分間攪拌した後、シュウ酸ジメチル0.427gをTHF 3mlに溶解した溶液を3分間で滴下し、0.75時間攪拌した。反応終了後、濃塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物0.635gを無色粘稠液体として得た。収率62.2%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.95(s, 3H)。

【0262】

メチル 2-(2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル) プロパノエート(I-76)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-クロロ-4-((4-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.604gをDMAc 3.5mlに溶解し、TMSOB 0.336g、及びトリアゾールナトリウム0.195gを加え、室温で0.5時間、50℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合物0.192gを白色固体として得た。収率25.5%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 6.98 (d, J = 2.6Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.2Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.93 (d, J = 14.2Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)。

【0263】

<合成例 29. 化合物IIIc-1の合成>

1-(2-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン 1.23gをDMF 11mlに溶解し、2-ナフトール 1.12g及び炭酸カリウム1.18gを加え、90℃で4時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 40g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.968gを無色粘稠液体として得た。収率45.9%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.23 (dd, J =8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。

【0264】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-ナフタレン-2-イルオキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オン0.952gを秤量し、DMSO 10mlを加えて溶解した。ここにヨウ素2.60gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム3.11gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン0.65mlを追加し、35℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰のヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物 0.579gを無色液体として得た。収率53.0%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.87 (d, J =8.9Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4, 0.5Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.23 (dd, J =8.9, 2.4Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

【0265】

メチル 2-(2-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(IIIc-1)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-クロロ-4-(4-ナフタレン-2-イルオキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.530gをDMF 3mlに溶解し、TMSOI 0.345g、及びトリアゾールナトリウム0.157gを加え、室温で0.5時間攪拌した。これを50℃のバスに入れ2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 9g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.402gを白色固体として得た。収率28.4%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.21 (dd, J =8.9, 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0266】

<合成例 30. 化合物I-35の合成>

1-(2-クロロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.21gをN-メチル-2-ピロリドン(NMP) 15mlに溶解し、4-シアノフェノール1.26g及び炭酸セシウム3.89gを加え、130℃で1時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物 1.466gを無色粘稠液体として得た。収率73.9%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.70-7.67 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.4Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【0267】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.43gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素3.894gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム4.66gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.0mlを追加し、35℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 35g、トルエン/酢酸エチル=5/1)によって精製した後にヘキサン/酢酸エチルより再結晶を行い、標記の化合物0.643gを無色固体として得た。収率38.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0268】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-35)の合成

前項で得られたメチル2-(2-クロロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート0.620gをDMF 4.5mlに溶解し、TMSOB 0.374g、及びトリアゾールナトリウム0.216gを加え、室温で0.5時間攪拌の後、50℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合

物0.202gを白色固体として得た。収率25.8%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.96 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

【0269】

<合成例31. 化合物I-29の合成>

1-(2-クロロ-4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン 1.43gをDMF 15mlに溶解し、4-クロロ-3-フルオロフェノール 1.50g及び炭酸カリウム1.62gを加え、100℃で3時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物2.222gを無色粘稠液体として得た。収率89.4%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J =2.4Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.6, 2.7Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.3Hz), 2.66 (s, 3H)。

【0270】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-クロロ-4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.508gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.09gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム4.85gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.0mlを追加し、35℃で3.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 33g、ヘキサン/酢酸エチル=6/1)によって精製し、標記の化合物1.064gを淡黄色液体として得た。収率61.5%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J =2.4Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.4, 2.7Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.3Hz), 3.96 (s, 3H)。

【0271】

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(I-29)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-クロロ-4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート1.05gをDMF 6ml に溶解し、TMSOB 0.579g、及びトリアゾールナトリウム0.335gを0℃に加え、室温まで戻しながら30分攪拌した。これを50℃のバスで2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g、ヘキサン/酢酸エチル=1/4)によって精製し、標記の化合物0.380gを淡黄色固体として得た。収率29.3%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.76 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.3Hz), 5.02 (d, J = 14.3Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.94 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0272】

<合成例32. 化合物IIb-12の合成>

1-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-フルオロアセトフェノン 1.24gをDMF 15mlに溶解し、4-クロロフェノール 1.269g及び炭酸セシウム3.82gを加え、100℃で5.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.30gを無色粘稠液体として得た。収率58.7%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (dd, J= 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.45 (ddd, J= 8.3, 7.3, 1.8Hz, 1H), 7.32 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.20 (ddd, J= 7.8, 7.3, 1.1Hz, 1H), 6.95 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.90 (dd, J= 8.3, 1.1Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

【0273】

メチル2-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

10

100mlナスフラスコに前項で合成した1-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.28gを秤量し、DMSO 20mlを加えて溶解した。ここにヨウ素4.20gを加え100℃のオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60℃まで冷却した後、ここに炭酸カリウム5.00gを加え、100℃で0.5時間攪拌した。これを35℃まで冷却し、ここにヨードメタン1.05mlを追加し、35℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 32g、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.011gを淡黄色液体として得た。収率67.2%。

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (dd, J= 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.55 (ddd, J= 8.5, 7.3, 1.8Hz, 1H), 7.35 (d, J= 8.9Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.00 (d, J= 8.9Hz, 2H), 6.86 (d, J= 8.3Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

【0274】

メチル2-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(IIb-12)の合成

前項で得られたメチル 2-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソアセテート1.01gをDMF 7ml に溶解し、TMSOB 0.660g、及びトリアゾールナトリウム0.381gを0℃に加え、室温まで戻しながら30分攪拌した。これを50℃のバスで2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.273gを白色固体として得た。収率21.0%。

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, J= 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.20 (ddd, J= 8.6, 7.3, 1.1Hz, 1H), 6.90 (d, J= 9.0Hz, 2H), 6.86 (dd, J= 8.1, 1.0Hz, 1H), 5.03 (d, J= 14.1Hz, 1H), 4.87 (d, J= 14.1Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。

【0275】

<合成例33. 化合物IIIb-10の合成>

2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-5-クロロピリジンの合成

40

2,5-ジクロロピリジン741.3 mg、N-メチルピロリドン9.0 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、4-ブromo-3-クロロフェノール1.14 g、炭酸セシウム1.96 gを加えて160℃のオイルバスで加熱攪拌した。5時間後、塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを3回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ジアリールエーテルの褐色液体粗製物 1.91 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=100:0→95:5)にて精製し、標記化合物2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-5-クロロピリジン1.53 gを無色液体化合物として得た。収率95.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.

50

7, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H). .

【0276】

メチル2-(2-クロロ-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテートの合成

前項で得られた2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-5-クロロピリジン640 mg、シュウ酸ジメチル284 mg、テトラヒドロフラン5.0 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後、ドライアイスアセトンバスで-78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム0.82 mL (2.67 M)を加えて攪拌した。反応開始から1.5時間後、2N塩酸を加えて反応を停止し、クロロホルムで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ケトエステルの橙色液体粗製物748 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=88:12から

10

67:33)にて精製し、標記の化合物メチル2-(2-クロロ-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテート338 mgを無色液体化合物として得た。収率51.6%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). .

【0277】

2-(2-クロロ-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(化合物IIIb-10)の合成

前項で得られたメチル2-(2-クロロ-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソアセテート 313 mg、N,N-ジメチルアセトアミド1.44 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリアゾールナトリウム114 mg、TMSOB 200 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から3時間後、塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの黄色液体粗製物 338 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム:酢酸エチル=47:53→0:100)にて精製し、標記の化合物2-(2-クロロ-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート 166 mgを無色粘稠状物として得た。収率42.3%。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). .

30

【0278】

<合成例34. 化合物I-33の合成>

(4-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)フェニル)ペンタフルオロ-λ⁶-サルファンの合成
4-フルオロフェニルサルファーペンタフルオリド890.8 mg、DMF 7.2 mLを30 mL遠沈管に加えて溶解した後、4-ブromo-3-クロロフェノール914.8 mg、炭酸セシウム1.5680 gを加えて120 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。反応開始から4時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、ヘキサンで3回抽出した。これを2回水洗し、1回飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、臭化アリーの褐色液体粗製物 1.5400 gを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン)にて精製し、標記の化合物(4-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)フェニル)ペンタフルオロ-λ⁶-サルファン1.3452 gを無色液体化合物として得た。収率81.9%。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H). .

【0279】

2-(2-クロロ-4-(4-ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた(4-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)フェニル)ペンタフルオロ-λ⁶-サルファン409.9 mg、テトラヒドロフラン1.5 mLを25 mLナスフラスコに加えて溶解した後水

50

冷し、イソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体1.18 mL (1.27 M)を加えて攪拌した。30分後、クロログリオキシル酸メチル0.15 mLを加え、攪拌を続けた。1時間後、2N塩酸を加えて反応を停止し、クロロホルムで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、橙色液体粗製物 524.6 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=91/9→70/30)にて精製し、標記の化合物2-(2-クロロ-4-(4-ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル59.2 mgを無色液体化合物として得た。収率14.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). .

10

【0280】

2-(2-クロロ-4-(4-(ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-33)の合成

前項で得られた2-(2-クロロ-4-(4-ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル59.2 mg, DMAc 0.2 mLを50 mLナスフラスコに加えて溶解した後、トリアゾールナトリウム16.9 mg, TMSOB 29.5 mgを加えて50 °Cのオイルバスで加熱攪拌した。3時間後、塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黄色液体粗製物 59.1 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=1/1)にて精製し、標記の化合物2-(2-クロロ-4-(4-(ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-33) 25.1 mgを無色液体化合物として得た。収率35.3%。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.81 (s, 3H). .

【0281】

<合成例 35. 化合物I-31の合成>

1-(2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.31 gをNMP 14 mLに溶解し、2,4-ジフルオロフェノール1.02 g及び炭酸カリウム1.27 gを加え、100 °Cで5.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)によって精製し、標記の化合物1.65 gを無色粘稠液体として得た。収率77.3%。

30

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). .

【0282】

2-(2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.652 g, DMSO 20 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した。ここにヨウ素5.70 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム5.76 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン1.2 mLを追加し、35 °Cで2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰のヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1)によって精製し、標記の化合物1.20 gを無色液体として得た。収率62.7%。

40

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.9, 5.4 Hz,

50

1H), 7.04-6.90 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). .

【0283】

2-(2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-31)の合成

前項で得られた2-(2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル1.20 gをDMAc 5.5 mLに溶解し、TMSOB 0.757 g、トリアゾールナトリウム0.434 gを加え、室温で0.5時間攪拌した。これを50 °Cのバスに入れ4時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.402 gを白色固体として得た。収率24.0%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). .

【0284】

<合成例 36. 化合物I-236の合成>

1-(2-ブromo-4-(4-ブromoフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-ブromo-4-フルオロアセトフェノン1.26 g、DMF 10 mLに溶解し、4-ブromoフェノール1.11 g、炭酸セシウム2.46 gを加え、100 °Cで1時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)によって精製し、標記の化合物1.93 gを無色粘稠液体として得た。収率89.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57-7.49 (m, 3H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10-6.93 (m, 3H), 2.64 (s, 3H). .

【0285】

2-(2-ブromo-4-(4-ブromoフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-ブromo-4-(4-ブromoフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.91 g、DMSO 20mLを100mLナスフラスコに加えて溶解した。ここにヨウ素4.20 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム5.00 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン1.05 mLを追加し、35 °Cで3.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.38 gを淡黄色液体として得た。収率64.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 3.95 (s, 3H). .

【0286】

2-(2-ブromo-4-(ブromoフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-236)の合成

前項で得られた2-(2-ブromo-4-(4-ブromoフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル1.38 gをDMF 5mL に溶解し、TMSOB 0.696 g、トリアゾールナトリウム0.397 gを加え、室温まで戻しながら30分攪拌した。これを50 °Cのバスで3時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.335 gを淡黄色固体として得た。収率20.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). .

【0287】

<合成例37. 化合物I-130の合成>

1-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-トリフルオロメチル-4-フルオロアセトフェノン1.61 gをDMF 10mLに溶解し、4-ブロモフェノール 1.48 g、炭酸セシウム3.27 gを加え、100 °Cで1時間撹拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥する事により、標記の化合物2.50 gを無色粘稠液体として得た。収率89.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.49 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). .

【0288】

2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン2.48 g、DMSO 15 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した。ここにヨウ素5.61 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間撹拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム6.70 gを加え、100 °Cで0.5時間撹拌した。これを35°Cまで冷却し、ここにヨードメタン1.05 mLを追加し、35 °Cで3.5時間撹拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.38 gを淡黄色液体として得た。収率49.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H). .

【0289】

2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-130)の合成

前項で得られた2-(4-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル 1.38 gをDMF 5 mL に溶解し、TMSOB 0.707 g、トリアゾールナトリウム0.406 gを加え、室温まで戻しながら30分撹拌した。これを50 °Cのバスで5時間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.147 gを淡黄色固体として得た。収率4.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz), 5.08 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). .

【0290】

<合成例38. 化合物I-234の合成>

1-(2-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-ブロモ-4-フルオロアセトフェノン 1.24 gをNMP 10 mLに溶解し、4-トリフルオロフェノール 1.10 g、炭酸セシウム2.46 gを加え、100 °Cで0.5時間、120 °Cで1時間、140 °Cで1.5時間撹拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリ

カゲル、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)によって精製し、標記の化合物1.04 gを無色粘稠液体として得た。収率50.9%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

【0291】

2-(2-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.02 gを秤量し、DMSO 11.5 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した。ここにヨウ素2.33 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム2.76 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン0.60 mLを追加し、35 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物0.677 gを淡黄色液体として得た。収率58.9%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

【0292】

2-(2-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-234)の合成

前項で得られた2-(2-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル 0.663 gをDMF 4.5 mLに溶解し、TMSOB 0.344 g、トリアゾールナトリウム0.195 gを加え、室温まで戻しながら30分攪拌した。これを50 °Cのバスで4時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.142 gを淡黄色固体として得た。収率17.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

【0293】

<合成例39. 化合物I-128の合成>

1-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-トリフルオロメチル-4-フルオロアセトフェノン1.20 gをNMP 10 mLに溶解し、4-トリフルオロメチルフェノール1.16 g、炭酸セシウム2.48 gを加え、120 °Cで1.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製する事により、標記の化合物1.31 gを無色粘稠液体として得た。収率64.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

【0294】

2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキ

ソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)エタン-1-オン1.30 gを秤量し、DMSO 15 mLを100 mLナスフラスコに加えて溶解した。ここにヨウ素3.03 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム3.61 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン0.75 mLを追加し、35 °Cで2時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物0.755 gを淡黄色液体として得た。収率51.6%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 3.95 (s, 3H)。

【0295】

2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

前項で得られた2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2-オキシ酢酸メチル0.386 gをジクロロエタン4 mLに溶解し、-15 °Cに冷却した後トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液1.4 mL (1.4 M)を10分間で滴下した。同温度で30分間攪拌した後、塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。真空乾燥する事により標記の化合物0.392 gを無色液体として得た。

【0296】

2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アクリル酸メチルの合成

前項で得られた2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロピオン酸メチル0.392 gをトルエン5 mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物94.8 mgを加え1時間還流した。ここにp-トルエンスルホン酸一水和物91.8 mgを加えて1時間、モレキュラーシーブス4A 0.5 gを加えて30分、さらにp-トルエンスルホン酸一水和物109 mgを加えて1時間還流した。反応終了後、ろ過により固形物を除去し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.258 gを無色液体として得た。収率68.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.77 (s, 1H)。

【0297】

2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボン酸メチルの合成

前項で合成した2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アクリル酸メチル0.250 gをアセトニトリル1.6 mL、メタノール1.6 mLに溶解し、氷浴で冷却した後、過酸化水素-尿素付加物184 mg、炭酸カリウム89.2 mgを加え、室温で6.5時間攪拌した。反応終了後、2N塩酸を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物0.239 gを無色液体として得た。収率91.7%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H)。

【0298】

2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)プロピオン酸メチル(化合物I-128)の合成

前項で得られた2-(2-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)オキシラン-2-カルボン酸メチル0.230 gをDMF 2 mLに溶解し、トリアゾール51.7 mg、トリアゾールナトリウム39.4 mgを加えて50 °Cで3時間、60 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.187 gを白色固体として得た。収率69.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

【0299】

<合成例40. 化合物I-40の合成>

1-(4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.30 gをDMF 10 mLに溶解し、4-ブロモ-3-フルオロフェノール1.60 g、炭酸セシウム3.17 gを加え、80 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)によって精製し、標記の化合物2.03 gを無色粘稠液体として得た。収率78.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.8, 2.7, 0.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

【0300】

2-(4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-2-クロロフェニル)エタン-1-オン2.01 gをDMSO 11.5 mLを加えて溶解した。ここにヨウ素4.74 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム56.8 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン1.2 mLを追加し、35 °Cで2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.36 gを淡黄色液体として得た。収率59.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

【0301】

2-(4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-40)の合成

前項で得られた2-(4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-2-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸メチル1.11 gをDMAc 6 mLに溶解し、TMSOB 0.603 g、トリアゾールナトリウム0.345 gを加え、室温で30分攪拌した。これを50 °Cのバスで2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣を

カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.365 gを淡黄色固体として得た。収率27.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). .

【0302】

＜合成例41. 化合物I-133の合成＞

1-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンの合成

10

2-トリフルオロメチル-4-フルオロアセトフェノン1.85 gをDMAc 15 mLに溶解し、3,4-ジフルオロフェノール1.40 g、炭酸セシウム3.81 gを加え、90 °Cで1時間撹拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去する事により、標記の化合物2.75 gを無色粘稠液体として得た。収率96.6%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 10.7, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 2.58 (s, 3H). .

【0303】

20

2-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で合成した1-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン2.73 gを秤量し、DMSO 35 mLを加えて溶解した。ここにヨウ素6.91 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間撹拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム8.35 gを加え、100 °Cで0.5時間撹拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン1.7 mLを追加し、35 °Cで2時間撹拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.60 gを淡黄色液体として得た。収率51.3%。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 6.96 (ddd, J = 10.5, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). .

【0304】

2-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸メチルの合成

前項で得られた2-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル1.59 gをジクロロエタン17.6 mLに溶解し、-15 °Cに冷却した後トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液6.3 mL (1.4 M)を6分間で滴下した。同温度で30分間撹拌した後、塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。これをトルエン15 mLに溶解し、98%硫酸426 mgを加え0.5時間還流した。反応終了後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物0.757 gを無色液体として得た。収率77.9%。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 10.9, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). .

50

9 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). .

【0305】

2-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物I-133)の合成

前項で合成した2-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸メチル0.726 gをアセトニトリル4.6 mL、メタノール4.6 mLに溶解し、氷浴で冷却した後、過酸化水素-尿素付加物532 mg、炭酸カリウム258 mgを加え、室温で7時間攪拌した。反応終了後、2N塩酸を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。これをDMF 5 mLに溶解し、トリアゾール130 mg、トリアゾールナトリウム170 mgを加えて60 °Cで5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.187 gを白色固体として得た。収率79.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 10.7, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). .

【0306】

<合成例42. 化合物IIIc-4の合成>

1-(2-クロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン1.01 gをNMP 10 mLに溶解し、6-キノリノール1.02 g、炭酸セシウム2.46 gを加え、80 °Cで3.5時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=2/3)によって精製し、標記の化合物1.19 gを無色粘稠液体として得た。収率68.1%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H). .

【0307】

2-(2-クロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-クロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オン1.18 gにDMSO 15 mLを加えて溶解した。ここにヨウ素3.24 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム3.84 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン0.8 mLを追加し、5 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過剰ヨウ素をクエンチし、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。濾取した固体をトルエンでデカンテーションし、先の溶液に加えた。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物242 mgを淡橙色液体として得た。収率17.8%。

【0308】

2-(2-クロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物IIIc-4)の合成

前工程で得られた2-(2-クロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチル239 mgをDMAc 2.1 mLに溶解し、TMSOB 148 mg、トリアゾールナトリウム83.1 mgを加え、室温で30分攪拌した。これを50 °Cのバスで6時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食

塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=20/1)によって精製した後酢酸エチルから再結晶を行い、標記の化合物37.4 mgを白色固体として得た。収率12.6%。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.89 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.97 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). 。

【0309】

<合成例43. 化合物IIId-1の合成>

10

1-(2-クロロ-4-(ナフタレン-1-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オンの合成

2-トリフルオロメチル-4-フルオロアセトフェノン1.20 gをNMP 10 mLに溶解し、1-ナフトール1.21 g、炭酸セシウム2.96 gを加え、100 °Cで4時間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去する事により、標記の化合物1.37 gを淡橙色固体として得た。収率58.7%。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 2.64 (s, 3H). 。

【0310】

20

2-(2-クロロ-4-(ナフタレン-1-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で得られた1-(2-クロロ-4-(ナフタレン-1-イルオキシ)フェニル)エタン-1-オン1.36 gを秤量し、DMSO 15 mLを加えて溶解した。ここにヨウ素3.48 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間攪拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム4.09 gを加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン0.95 mLを追加し、35 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)によって精製し、標記の化合物1.07 gを淡黄色固体として得た。収率69.0%。

30

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). 。

【0311】

2-(2-クロロ-4-(ナフタレン-1-イルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物IIId-1)の合成

前項で得られた2-(2-クロロ-4-(ナフタレン-1-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルをDMAc 6 mLに溶解し、TMSOB 0.641 g、トリアゾールナトリウム0.368 gを加え、室温で30分攪拌した。これを50 °Cのバスで3時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/3)によって精製し、標記の化合物0.368 gを白色固体として得た。収率27.9%。

40

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (brd, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). 。

【0312】

<合成例44. 化合物IIIf-2の合成>

50

1-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

市販の2-クロロ-5-アセチルピリジン0.998 gをDMF 13 mLに溶解し、4-クロロフェノール0.908 g及び炭酸セシウム2.51 gを加え、80 °Cのオイルバスで1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え有機層を水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=50/1)によって精製する事により、標記の化合物1.33 gを無色液体として得た。収率83.9%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

10

【0313】

2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸メチルの合成

前項で合成した1-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)エタン-1-オン1.00 gを秤量し、DMSO 16 mLを加えて溶解した。ここにヨウ素3.26 gを加え100 °Cのオイルバスで0.5時間撹拌した。反応終了後、60 °Cまで冷却した後、ここに炭酸カリウム3.93 gを加え、100 °Cで0.5時間撹拌した。これを35 °Cまで冷却し、ここにヨードメタン0.303 mLを追加し、35 °Cで2.5時間撹拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、トルエンを加え、析出した溶液をセライトろ過した。溶液の有機層を分離して水層をトルエンで抽出した。有機層を併せて水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1)によって精製し、標記の化合物0.156 gを淡黄色固体として得た。収率51.3%。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.88 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz), 7.04 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

【0314】

2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)アクリル酸メチルの合成

水素化ナトリウム24.7 mgを20 mLナスフラスコに秤量し、ヘキサンでデカンテーションした後、DMSO 1 mLに懸濁した。ここにメチルトリフェニルホスフィンヨード0.270 mgを加え、室温で30分間撹拌の後、前項で合成した2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル0.148 gをDMSO 1.5 mLに溶解して2分間で滴下し、室温で3時間撹拌した。反応終了後、1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1)によって精製し、標記の化合物55.1 mgを無色液体として得た。収率37.6%。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

【0315】

2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)オキシラン-2-カルボン酸メチルの合成

前項で合成した2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)アクリル酸メチル55.1 mgをアセトニトリル0.5 mL及びメタノール0.5 mLに溶解し、氷浴冷却下で過酸化水素-尿素付加物(UHP) 56.7 mg及び炭酸カリウム25.9 mgを加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=3/1)によって精製し、標記の化合物28.7 mgを無色液体として得た。収率49.4%。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (d, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

。

50

【0316】

2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチル(化合物III f-2)の合成

前項で合成した2-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)オキシラン-2-カルボン酸メチル28.7 mgをDMF 0.5 mLに溶解し、トリアゾール7.4 mg、及びトリアゾールナトリウム9.6 mgを加えて50 °Cで40分間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/5)によって精製し、標記の化合物23.7 mgを白色固体として得た。収率67.4 %。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (d, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.40 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

【0317】

<合成例45. 化合物I-63の合成>

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-メトキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオネート(I-63)の合成

合成例11で合成した2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル) 2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸をDMFに溶解した後、炭酸セシウム、ヨードメタンを加えて攪拌した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。これを水洗し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、アゾールの褐色液体粗製物を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=9/1→0/1)にて精製し、標記の化合物を得た。

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

【0318】

<合成例46. 化合物I-440の合成>

30

N-ベンジル-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド(I-440)の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 91 mgをDMF 1 mLに溶解した後、ベンジルアミン30 mg、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド水和物(DMT-MM) 77 mgを加えて室温下で12時間放置した後、12時間攪拌し、更に12時間放置した。溶媒留去したのち、水を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウム乾燥した後に溶媒留去して得られた粗成生物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム:メタノール = 39:1)で精製することにより標記の化合物12.2 mgを無色固体として得た。収率12%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (s, 1H), 7.95 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 15, 5.9 Hz, 1H).

40

【0319】

<合成例47. 化合物I-64の合成>

メチル2-アセトキシ-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートの合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 83.0 mg、ピリジン0.2 mLを10 mLナスフラスコに加え

50

て溶解した後、塩化アセチル28 μL を加えて攪拌した。6時間後、N,N-ジメチルアミノピリジン2.8 mgを加えて攪拌を続けた。5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、褐色液体粗製物107mgを得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム:酢酸エチル=72:28 $\rightarrow$ 21:79)にて精製し、標記の化合物7.7 mgを白色固体として得た。収率5.6%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

【0320】

<合成例48. 化合物I-441の合成>

メチル2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-((フェニルカルバモイル)オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(化合物I-441)の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 82.2 mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.2 mLを10 mLナスフラスコに加えて溶解した後、イソシアン酸フェニル26 μL を加えて室温で攪拌した。7.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンで3回抽出した。これを1回水洗し、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、白色固体粗製物114 mgを得た。カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=100:0 $\rightarrow$ 70:30)にて精製し、標記の化合物16.1 mgを白色固体として得た。収率15%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 7H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.78 (br, 1H), 5.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

【0321】

<合成例49. 化合物I-442の合成>

メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(化合物I-442)の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 81.6mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.2mLに溶解し、水素化ナトリウム11.0mg、二炭酸ジ-tert-ブチル92 μL 、ジメチルアミノピリジン5.6mgを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えトルエンで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物105mgを無色粘稠液体として得た。収率100%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, J= 9.0Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.9Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.96 (d, J= 8.9Hz, 2H), 6.77 (dd, J= 9.0, 2.6Hz, 1H), 5.39 (d, J= 15.1Hz, 1H), 5.34 (d, J= 15.1Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0322】

<合成例50. 化合物I-54の合成>

メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(化合物I-54)の合成

合成例5で合成した化合物(I-1) 75.0mgを耐圧反応管内に秤量し、ここに2mol/LメチルアミンTHF溶液4mLを加え、80℃で21時間及び室温で8日間反応した。反応終了後、溶媒と過剰のアミンを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=15/1)によって精製する事により、標記の化合物9.0mgを無色粘稠液体として得た。収率12%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J= 8.9Hz, 2H), 7.00 (d, J= 2.6Hz, 1H), 6.96 (d, J= 8.9Hz, 2H), 6.82 (dd, J= 8.8, 2.6Hz, 1H), 6.56 (br q, J= 5.0Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.12 (d, J= 14.1Hz, 1H), 5.04 (d, J= 14.1Hz, 1H), 2.78 (d, J= 5.0Hz, 3H)。

【0323】

<製剤例>

合成した本特許記載の任意のアゾール誘導体を用いて以下のように水和物及び乳剤を製剤した。

製剤例 1 (水和剤)

アゾール誘導体	21.4部	
ラウリル硫酸ナトリウム	2部	
アルキルナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物のナトリウム塩	5部	
ステアリン酸亜鉛	0.2部	
ホワイトカーボン	3部	
クレー	68.4部	10

を粉碎混合して水和剤とし、水で希釈して使用した。

製剤例 2 (乳剤)

アゾール誘導体	5.4部	
ポリオキシアルキレンアルキルエーテル・アルキルベンゼンスルホン酸		
金属塩・アルキルベンゼン混合物	3.7部	
ポリオキシアルキレンアルキルエーテル	11.2部	
N,N-ジメチルオクタナムド・N,N-ジメチルデカンナムド	47.8部	
大豆脂肪酸メチルエステル	31.9部	

を均一に混合溶解して乳剤とした。

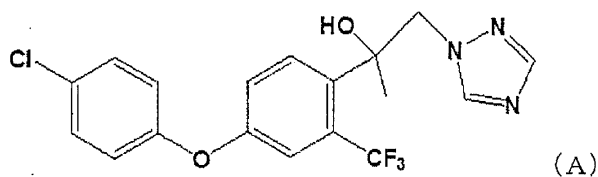
【0324】

20

<試験例 1：植物病原菌に対する抗菌活性試験>

シャーレ試験により、本発明に係る化合物の各種植物病原性糸状菌に対する抗菌性を試験した。対照化合物として対照化合物 A 及び上記製造例で合成した対照化合物 B を用いた。対照化合物 A は特許文献 1 に記載される化合物であり、下記化学式 (A) で表される。また、対照化合物 B は特許文献 2 に記載される化合物であり、下記化学式 (B) で表される。

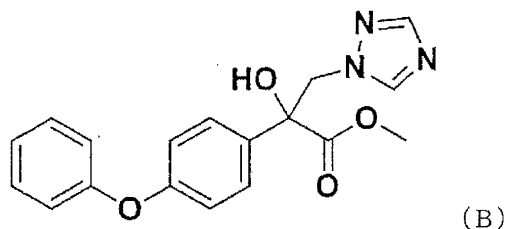
【化 2 3】



30

【0325】

【化 2 4】



40

オートクレーブ滅菌後、60℃前後まで冷却した PDA 培地（ポテトデキストロースーアガー培地）に、所定の薬剤濃度になるように本発明化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、PDA 培地に 1% (V/V) 添加した。PDA 培地中の薬剤濃度が均一になるようによく混合し、シャーレに培地を流し込み、本発明化合物を含む平板培地を作製した。

【0326】

一方、予め PDA 培地上で培養した各種植物病原菌の菌叢を、直径 4 mm のコルクボーラーで打ち抜き、上記の薬剤含有平板培地に植菌した。表 2 に従い所定の期間、温度で培養後、薬剤処理平板上の菌叢直径を測定した。薬剤を含まない無処理平板上の菌叢直径と

50

比較して、下記式により菌糸伸長抑制率（％）を算出した。

【0327】

$$R = 100 (dc - dt) / dc$$

（式中、R＝菌糸伸長抑制率（％），dc＝無処理平板上の菌叢直径，dt＝薬剤処理平板上の菌叢直径をそれぞれ示す。）

得られた結果を、表9に示す基準にしたがって5段階評価した。抗菌性指数が大きいほど、抗菌性に優れていることを示す。

【0328】

【表9】

菌糸伸長抑制率	抗菌性指数
80％以上	5
80％未満60％以上	4
60％未満40％以上	3
40％未満20％以上	2
20％未満	1

10

試験例A：コムギ赤かび病菌(*Fusarium graminearum*)

前述の方法により*Fusarium graminearum*を用いて抗菌試験を行った。被験物質5mg/Lにおいて化合物I-1、I-122、I-228、I-334、I-20、I-21、I-23、I-25、I-24、I-47、I-48、I-7、I-29、I-236、I-130、I-234、I-128、I-40、I-133、IIId-1はいずれも抗菌指数5を示した。これに対し、対象化合物Bは抗菌指数3であった。また、1.25mg/Lにおいては対照化合物Aが抗菌指数4であるのに対して化合物I-1、I-25、I-122、I-130は抗菌指数5を示した。

20

【0329】

試験例B：ムギ網班病菌(*Pyrenophora teres*)

前述の方法により*Pyrenophora teres*を用いて抗菌試験を行った。被験物質5mg/Lにおいて対照化合物Aが抗菌指数2であるのに対して化合物I-1、I-228、I-3、I-27、I-29、I-236、I-130は抗菌指数5を示した。この時、対象化合物Bは抗菌指数2であった。

【0330】

試験例C：イネいもち病菌(*Pyricularia oryzae*)

前述の方法により*Pyricularia oryzae*を用いて抗菌試験を行った。被験物質5mg/Lにおいて化合物I-1、I-122、I-228、I-334、I-20、I-21、I-23、I-25、I-26、I-52、I-27、I-28、I-47、I-48、I-7、I-29、I-31、I-236、I-130、II-1、IIId-1はいずれも抗菌指数5を示した。この時、対象化合物Bは抗菌指数2であった。また、0.63mg/Lにおいては対照化合物Aが抗菌指数3であるのに対して化合物I-1、I-122、I-228は抗菌指数5を示した。

30

【0331】

試験例D：ムギ立枯病菌(*Gaeumannomyces graminis*)

前述の方法により*Gaeumannomyces graminis*を用いて抗菌試験を行った。被験物質5mg/Lにおいて化合物I-1、I-122、I-228、I-334、I-2、I-5、I-18、I-19、I-20、I-21、I-23、I-24、I-25、I-26、I-52、I-27、I-28、I-47、I-48、I-7、I-29、I-35、I-33、I-31、I-236、I-130、II-1、IIId-9、IIId-1はいずれも抗菌指数5を示した。また、0.08mg/Lにおいては対照化合物Aが抗菌指数3、対象化合物Bが1であるのに対して化合物I-1、I-23、I-25、I-122、I-228、I-27、I-29、I-236、I-130は抗菌指数5を示した。

40

【0332】

試験例E：ムギ裸黒穂病菌(*Ustilago nuda*)

前述の方法により*Ustilago nuda*を用いて抗菌試験を行った。被験物質5mg/Lにおいて化合物I-1、I-122、I-228、I-334、I-19、I-20、I-21、I-25、I-27、I-7、I-29、I-2

50

36、I-130はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 B は抗菌指数 1 であった。また、1. 25 mg / L においては対照化合物 A が抗菌指数 3 であるのに対して化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-236、I-130 は抗菌指数 5 を示した。

【0333】

試験例 F：イネ紋枯病菌(*Rhizoctonia solani*)

前述の方法により *Rhizoctonia solani* を用いて抗菌試験を行った。被験物質 5 mg / L において化合物 I-5、I-6、I-22、I-334、I-27、I-236、I-130 はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 B は抗菌指数 2 であった。

【0334】

試験例 G：菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)

前述の方法により *Sclerotinia sclerotiorum* を用いて抗菌試験を行った。被験物質 5 mg / L において化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-18、I-20、I-21、I-23、I-25、I-26、I-27、I-47、I-48、I-7、I-29、I-33、I-31、I-236、I-130、IIIc-1 はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 B は抗菌指数 2 であった。

【0335】

試験例 H：ムギ紅色雪腐病菌(*Microdochium nivale*)

前述の方法により *Microdochium nivale* を用いて抗菌試験を行った。被験物質 5 mg / L において化合物 I-1、I-122、I-228、I-21、I-25、I-52、I-27、I-47、I-48、I-29、I-236、I-130 はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 B は抗菌指数 1 であった。

【0336】

試験例 I：イネばか苗病菌(*Gibberella fujikuroi*)

前述の方法により *Gibberella fujikuroi* を用いて抗菌試験を行った。被験物質 5 mg / L において化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-19、I-20、I-21、I-23、I-25、I-26、I-27、I-47、I-48、I-7、I-29、I-31、I-236、I-130、IIIc-1 はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 B は抗菌指数 2 であった。

【0337】

試験例 J：コムギ葉枯病菌(*Zymoseptoria tritici*)

前述の方法により *Zymoseptoria tritici* を用いて抗菌試験を行った。被験物質 5 mg / L において化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-20、I-21、I-52、I-47、I-7、I-29、I-236、I-130、IIIc-1 はいずれも抗菌指数 5 を示した。この時、対象化合物 A は抗菌指数 4、対象化合物 B は抗菌指数 1 であった。

【0338】

〔病原菌の培養温度、培養日数〕

【0339】

【表10】

略号	菌名	培養温度	培養日数(日)
F. g	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3
P. t	<i>Pyrenophora teres</i>	25	3
P. o	<i>Pyricularia oryzae</i>	25	7
G. g	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	20	3
U. n	<i>Ustilago nuda</i>	25	7
R. s	<i>Rhizoctonia solani</i>	25	1
M. n	<i>Microdochium nivale</i>	25	3
G. f	<i>Gibberella fujikuroi</i>	25	3
Z. t	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14

10

20

30

40

50

<試験例 2：コムギ赤さび病防除効果試験>

本発明化合物を所定の薬剤濃度となるようにアセトンに溶解し、グラミンSを含むイオン交換水に 5 % (V/V) 添加した (グラミンSの終濃度 60 ppm)。調製した薬液を、角型プラスチックポット (6 cm×6 cm) で栽培した第 2 葉期のコムギ (品種: 農林 61 号) に 1000 L/ha の割合で散布した (薬剤処理区)。なお、化合物を含まないアセトン 5 % 含有のイオン交換水 (グラミンSの終濃度 60 ppm) をコムギに散布したものを無処理区とした。散布後、コムギ葉上の散布液を風乾させ、コムギ赤さび病菌の孢子液 (孢子 200 個/視野に調整、60 ppm グラミンS) を噴霧接種し、25℃高湿度条件下で 48 時間保った。その後は温室内で管理した。接種後 14 日目にコムギ赤さび病の罹病度を調査し、防除価を下記式により算出した。

10

$$\text{防除価}(\%) = (1 - \text{薬剤処理区の平均罹病度} / \text{無処理区の平均罹病度}) \times 100$$

また罹病度は下記の表 11 に基づき判断した。

【0340】

【表 11】

Peterson 氏らのさび病被害率尺度	
罹病度	発病面積率
0	無発病のもの
0.5	1%未満のもの
1	1%以上 5%未満のもの
2	5%以上 10%未満のもの
3	10%以上 30%未満のもの
4	30%以上 50%未満のもの
5	50%以上のもの

20

上記の試験において、例えば、100 g/ha の濃度において化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-2、I-5、I-20、I-22、I-23、I-25、I-26、I-19、I-52、I-27、I-28、I-47、I-48、I-29、I-31、II-1、IIIb-9 はいずれも防除価 70 % 以上を示した。

【0341】

30

また、3.13 g/ha では化合物 I-1 の防除価は 73 %、I-20 の防除価は 80 % であったのに対して対照化合物 A は 20 % であった。

【0342】

<試験例 3：キュウリ灰色かび病防除効果試験>

角型プラスチックポット (6 cm×6 cm) を用いて栽培した子葉期のキュウリ (品種: 相模半白節成) に、本発明化合物を試験例 2 に準じて所定濃度 (100 g/l) に調製し、1,000 L/ha の割合で散布した。散布葉を風乾した後、灰色かび病菌の孢子液をしみこませたペーパーディスク (直径 8 mm) を乗せ、20℃高湿度条件下に保った。接種後、4 日目にキュウリ灰色かび病の罹病度を調査して、防除価を下記式により算出した。

40

$$\text{防除価}(\%) = (1 - \text{散布区の平均罹病度} / \text{無散布区の平均罹病度}) \times 100$$

また罹病度は下記の表 12 に基づき判断した。

【0343】

【表 1 2】

罹病度	発病面積率
0	無発病のもの
0.5	病斑面積率 5%未満のもの
1	病斑面積率 5%以上 10%未満のもの
2	病斑面積率 10%以上 25%未満のもの
3	病斑面積率 25%以上 50%未満のもの
4	病斑面積率 50%以上 80%未満のもの
5	病斑面積率 80%以上のもの

10

上記の試験において、例えば、100 g / ha の濃度において対照化合物 B が防除価 0 %であったのに対して、化合物 I-1、I-122、I-228、I-334、I-20、I-25はいずれも防除価 90 %以上を示した。

<試験例 4：種子処理によるコムギ生育影響及びコムギ赤さび病の防除効果試験>

種子処理によるコムギに対する生育影響及びコムギ赤さび病の防除効果を評価した。処理量が 200 g ai / 100 kg seeds、20 g ai / 100 kg seeds 又は 2 g ai / 100 kg seeds となるように DMSO に溶解した化合物をプラスチックチューブ内でコムギ種子（品種：農林 61 号）に塗抹した後、8 粒のコムギ種子を 80 cm² ポットに播種した。温室内で下部給水管理し、播種 16 日後にコムギの草丈を調査し、下記式によりコムギに対する生育程度（%）を調べ、生育程度を下記式により算出した。

20

生育程度（%）=（薬剤処理区の草丈 / 無処理区の草丈）× 100

生育程度の結果を下記表 1 3 に示す。

【0 3 4 4】

【表 1 3】

化合物	I-1	対照化合物 A
処理量（g ai/100kg seeds）	20	20
生育程度（%）	100	90

30

コムギ赤さび病菌の孢子液（孢子 200 個/視野に調整、60 ppm グラミン S）を噴霧接種し、25℃高湿度条件下で 48 時間保った。その後は温室内で管理した。接種後 11 日目にコムギ赤さび病の罹病度を調査して、防除価を下記式により算出した。罹病度は、試験例 2 と同様の尺度で調査した。

防除価（%）=（1 - 薬剤処理区の平均罹病度 / 無処理区の平均罹病度）× 100

防除価の結果を下記表 1 4 に示す。

40

【0 3 4 5】

【表 1 4】

化合物	I-1	対照化合物 A
処理量（g ai/100kg seeds）	20	20
防除価（%）	99	86

以上のように、化合物 I-1 は種子処理により、対照化合物 A よりも病害を防除する効果

50

に優れていた。またコムギに対する生育影響が弱く、葉害が軽微であることが判明した。

【0346】

＜試験例5：コムギ葉枯病の圃場試験＞

化合物(I-1)及び対照化合物Aを有効成分とする乳剤（製剤例2に準じて作製）を用いて、イギリスの試験圃場にてコムギ葉枯病に対する防除効果試験を行った。それぞれの乳剤に含まれる薬量が表15に示す量になるよう調整し、生育ステージBBCH31-32及び37-39で2回散布した（200L/ha）。2回目散布50日後に止葉と第二葉の発病度を評価した。止葉と第二葉の発病度の平均発病度から防除価を算出した。

防除価（％）＝（1－（処理区の平均発病度／無処理区の平均発病度））×100

以上の結果を表15に示す。

10

【0347】

【表15】

供試化合物	薬量 g/ha	防除価
化合物(I-1)	150	93
化合物(I-1)	90	92
対照化合物A	150	88

以上のように、化合物I-1を有効成分とする乳剤は、対照化合物Aを有効成分とする乳剤よりもコムギ葉枯病に対して防除価が高いことが判明した。

20

【産業上の利用可能性】

【0348】

本発明に係るアゾール誘導体は、農園芸用の殺菌剤、植物生長調節剤及び工業用材料保護剤の有効成分として好適に利用することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 475/00	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 473/00	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 475/02	(2006.01)	C 0 7 D 475/00	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 0 1 N 43/653	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 A
A 0 1 P 3/00	(2006.01)	C 0 7 D 473/00	
		C 0 7 D 475/02	
		C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
		A 0 1 N 43/653	C
		A 0 1 P 3/00	

(72)発明者 三宅 泰司
東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内

(72)発明者 山崎 徹
東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特開昭58-170770 (JP, A)
国際公開第2013/007767 (WO, A1)
特開昭59-031766 (JP, A)
国際公開第93/011118 (WO, A1)
国際公開第2011/136268 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 0 1 N

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)