

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02012/169559

発行日 平成27年2月23日 (2015. 2. 23)

(43) 国際公開日 平成24年12月13日 (2012. 12. 13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 405/06 CSP	2B051
C07D 249/08 (2006.01)	C07D 249/08 519	4C022
C07D 319/08 (2006.01)	C07D 319/08	4C063
A01N 43/653 (2006.01)	A01N 43/653 C	4H011
A01N 25/00 (2006.01)	A01N 25/00 102	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2013-519518 (P2013-519518)	(71) 出願人 000001100 株式会社クレハ
(21) 国際出願番号 PCT/JP2012/064605	東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
(22) 国際出願日 平成24年6月6日 (2012.6.6)	(74) 代理人 110000338
(31) 優先権主張番号 特願2011-126817 (P2011-126817)	特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(32) 優先日 平成23年6月7日 (2011.6.7)	(72) 発明者 山崎 徹
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	日本国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
(31) 優先権主張番号 特願2012-1476 (P2012-1476)	(72) 発明者 小畑 恵美子
(32) 優先日 平成24年1月6日 (2012.1.6)	日本国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
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	

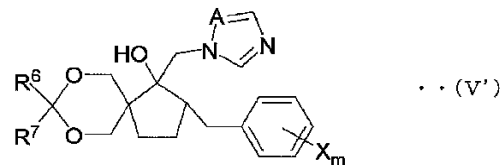
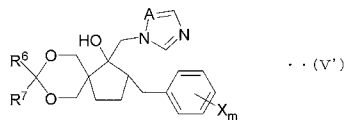
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アゾール誘導体、アゾール誘導体の製造方法、および中間体化合物

(57) 【要約】

新規アゾール誘導体を提供するため、本発明に係るアゾール誘導体は、一般式 (V') で示されるアゾール誘導体である。

【化1】



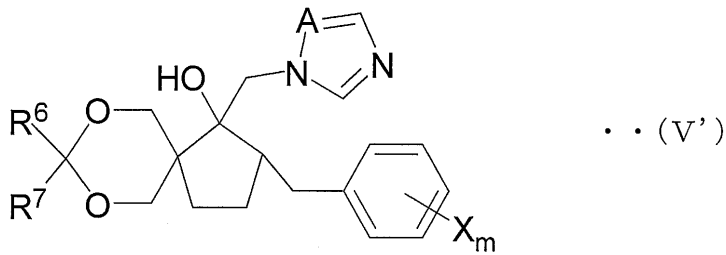
(式中、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表し、X はハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基もしくはハロアルコキシ基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表し、m は 0 ~ 5 の整数を表し、A は窒素原子またはメチン基を表している。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (V') で示されるアゾール誘導体。

【化 1】



10

(式 (V') 中、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表しており、該フェニル基の 1 以上の水素原子および該ベンジル基のフェニル部における 1 以上の水素原子は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよく、X は、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のハロアルコキシ基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表しており、m は 0 ~ 5 の整数を表しており、m が 2 以上である場合には、複数ある X は互いに異なってもよく、A は、窒素原子またはメチン基を表している。)

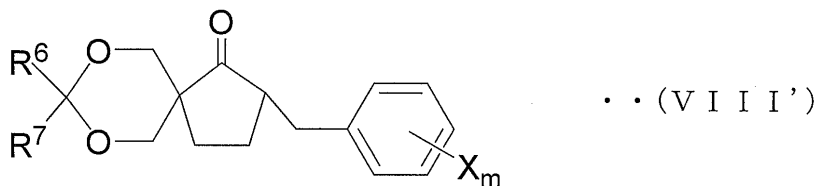
20

【請求項 2】

請求項 1 に記載のアゾール誘導体を製造する方法であって、

下記一般式 (VII I') で示される化合物をオキシラン化して得られる下記一般式 (V I I') で示される化合物と、下記一般式 (V I) で示される化合物とを反応させることにより、上記一般式 (V') で示されるアゾール誘導体を得る工程を含む、アゾール誘導体の製造方法。

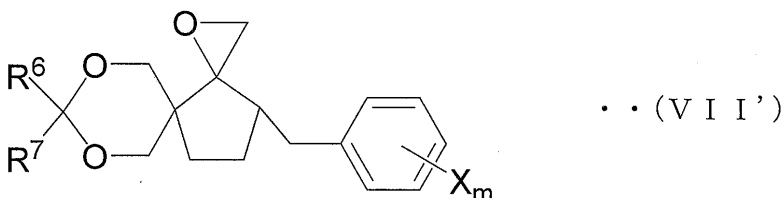
【化 2】



30

(式 (VII I') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一である。)

【化 3】



40

(式 (V I I') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一である。)

【化 4】



(式 (V I) 中、M は、水素原子またはアルカリ金属を表しており、A は、式 (V') に

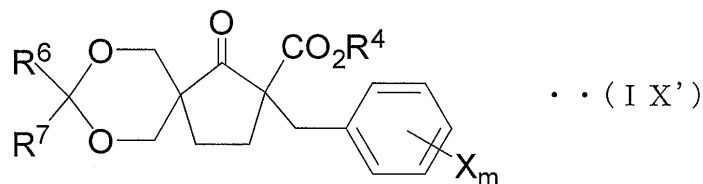
50

おける A と同一である。)

【請求項 3】

下記一般式 (IX') で示される化合物を塩基存在下で反応させることにより、上記一般式 (VII') で示される化合物を得る工程を含む、請求項 2 に記載のアゾール誘導体の製造方法。

【化 5】



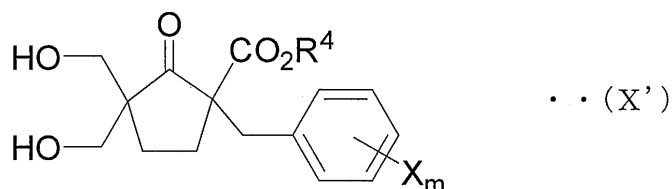
10

(式 (IX') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一であり、R⁴ は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表している。)

【請求項 4】

下記一般式 (X') で示される化合物を酸存在下で、下記一般式 (XIV) で示されるアセタールまたは下記一般式 (XV) で示されるケトンと反応させることにより上記一般式 (IX') で示される化合物を得る工程を含む、請求項 3 に記載のアゾール誘導体の製造方法。

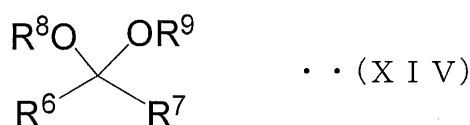
【化 6】



20

(式 (X') 中、X および m は、それぞれ式 (V') における X および m と同一であり、R⁴ は、式 (IX') における R⁴ と同一である。)

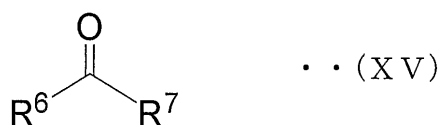
【化 7】



30

(式 (XIV) 中、R⁶ および R⁷ は、それぞれ式 (V') における R⁶ および R⁷ と同一であり、R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表している。)

【化 8】



40

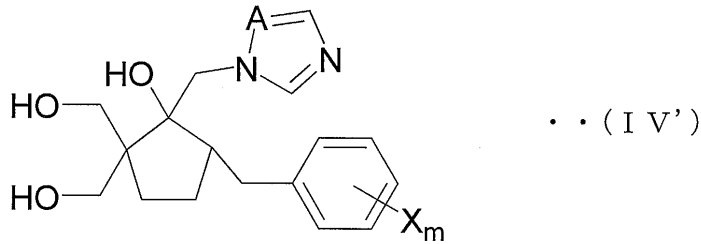
(式 (XV) 中、R⁶ および R⁷ は、それぞれ式 (V') における R⁶ および R⁷ と同一である。)

【請求項 5】

下記一般式 (IV') で示されるアゾール誘導体の製造方法であって、

請求項 1 に記載のアゾール誘導体を酸存在下で反応させることにより、下記一般式 (IV') で示されるアゾール誘導体を得る工程を含む、アゾール誘導体の製造方法。

【化 9】



(式 (IV') 中、X、m および A は、それぞれ式 (V') における X、m および A と同一である。)

10

【請求項 6】

請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載の製造方法を含む、請求項 5 に記載のアゾール誘導体の製造方法。

【請求項 7】

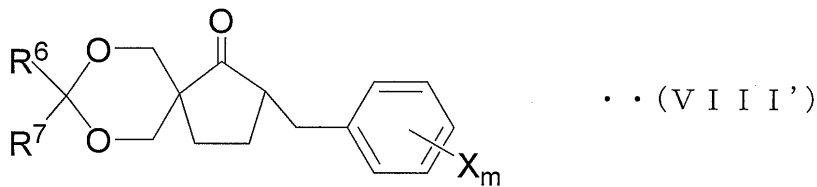
R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である、請求項 2 ~ 6 の何れか 1 項に記載のアゾール誘導体の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のアゾール誘導体を製造するために用いられる中間体化合物であって、下記一般式 (VII I') で示される、中間体化合物。

【化 10】

20



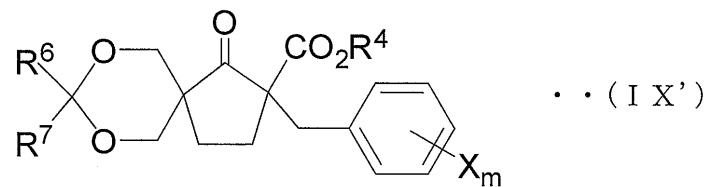
(式 (VII I') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一である。)

【請求項 9】

請求項 1 に記載のアゾール誘導体を製造するために用いられる中間体化合物であって、下記一般式 (IX') で示される、中間体化合物。

30

【化 11】



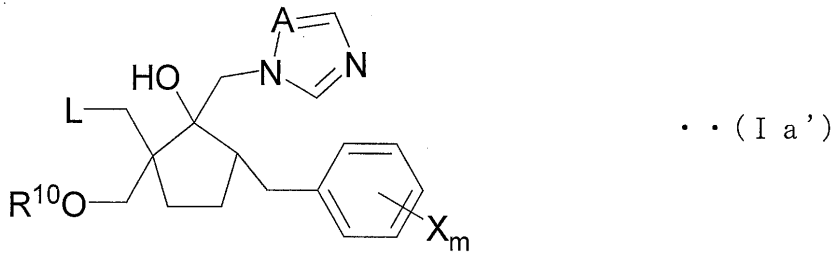
(式 (IX') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一であり、R⁴ は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表している。)

40

【請求項 10】

請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載のアゾール誘導体の製造方法を経て製造される、下記一般式 (I a') で示されるアゾール誘導体。

【化 1 2】



(式 (I a') 中、 R^{10} は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表わし、L はハロゲン原子を表わし、X、m および A は、それぞれ式 (V') における X、m および A と同一である。)

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載のアゾール誘導体を有効成分として含有しており、種子処理にて用いられることを特徴とする農園芸用薬剤。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の農園芸用薬剤により処理された種子。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のアゾール誘導体、その製造方法および利用方法、ならびにその中間体化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ある種の 2 - 置換 - 5 - ベンジル - 1 - アゾリルメチルシクロペンタノール誘導体には、殺菌活性を示すものが知られている (例えば、特許文献 1 および 2 参照)。

【0003】

また、2 - (ハロゲン化炭化水素置換) - 5 - ベンジル - 1 - アゾリルメチルシクロペンタノール誘導体に包含される一部の化合物が、抗痙攣性および抗不安緩解性活性などを示すことが報告されている (特許文献 3 参照)。なお、特許文献 3 には、農園芸用薬剤および工業用材料保護剤に関する記載はなく、本発明に包含される化合物は具体的に開示されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】日本国特許公報「特開平 01 - 93574 号公報」

【特許文献 2】日本国特許公報「特開平 01 - 186871 号公報」

【特許文献 3】独国特許出願公開「第 3902031 号明細書」

【特許文献 4】日本国特許公報「特開平 05 - 271197 号公報」

【特許文献 5】日本国特許公報「特開平 01 - 301664 号公報」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

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病害防除剤が求められている。加えて、種々の農作物および園芸植物の成長を調節して収量を増加させてその品質を高める効果を示す植物生長調節剤、または工業用材料を侵す広範な有害微生物から材料を保護する効果を示す工業用材料保護剤も求められている。

【0006】

本発明は、上記の要望に応える農園芸用薬剤および工業用材料保護剤の製造に利用でき

る化合物およびその製造方法を提供することを主な目的とする。

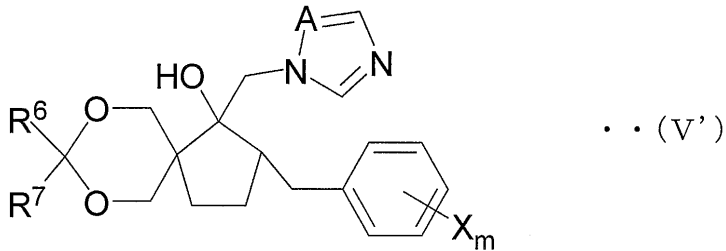
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明に係るアゾール誘導体は、上記課題を解決するために、下記一般式(V')で示されるアゾール誘導体である。

【0008】

【化1】



10

【0009】

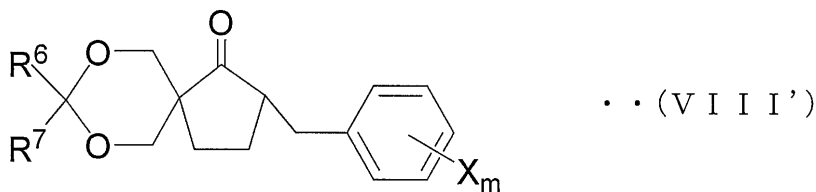
(式(V')中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表しており、該フェニル基の1以上の水素原子および該ベンジル基のフェニル部における1以上の水素原子は、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよく、Xは、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のハロアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のハロアルコキシ基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表しており、mは0~5の整数を表しており、mが2以上である場合には、複数あるXは互いに異なっていてもよく、Aは、窒素原子またはメチン基を表している。)

20

また、本発明に係るアゾール誘導体の製造方法の第一の態様は、上記課題を解決するために、上述のアゾール誘導体の製造方法であって、下記一般式(VIII')で示される化合物をオキシラン化して得られる下記一般式(VII')で示される化合物と、下記一般式(VI)で示される化合物とを反応させることにより、上記一般式(V')で示されるアゾール誘導体を得る工程を含んでいる構成である。

【0010】

【化2】



30

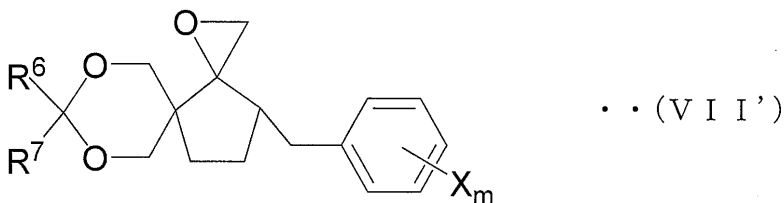
【0011】

(式(VIII')中、R⁶、R⁷、Xおよびmは、それぞれ式(V')におけるR⁶、R⁷、Xおよびmと同一である。)

40

【0012】

【化3】



【0013】

50

(式(VII')中、 R^6 、 R^7 、 X および m は、それぞれ式(V')における R^6 、 R^7 、 X および m と同一である。)

【0014】

【化4】



【0015】

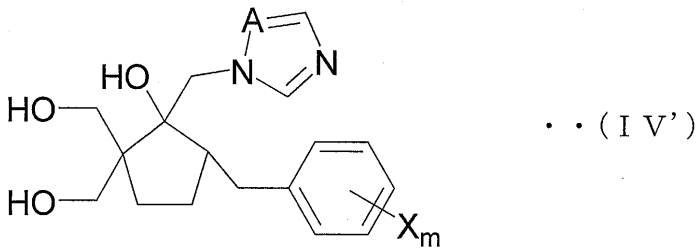
(式(VI)中、 M は、水素原子またはアルカリ金属を表しており、 A は、式(V')における A と同一である。)

10

また、本発明に係るアゾール誘導体の製造方法の第二の態様は、上記課題を解決するために、下記一般式(IV')で示されるアゾール誘導体の製造方法であって、上述のアゾール誘導体(V')を酸存在下で反応させることにより、下記一般式(IV')で示されるアゾール誘導体を得る工程を含む構成である。

【0016】

【化5】



20

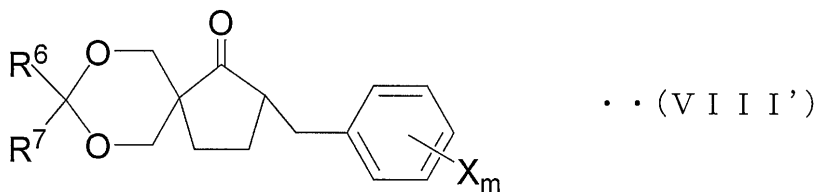
【0017】

(式(IV')中、 X 、 m および A は、それぞれ式(V')における X 、 m および A と同一である。)

また、本発明に係る中間体化合物の第一の態様は、上述のアゾール誘導体(V')を製造するために用いられる中間体化合物であって、下記一般式(VIII')で示される、中間体化合物である。

【0018】

【化6】



【0019】

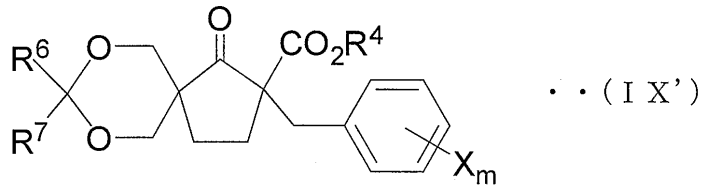
(式(VIII')中、 R^6 、 R^7 、 X および m は、それぞれ式(V')における R^6 、 R^7 、 X および m と同一である。)

40

また、本発明に係る中間体化合物の第二の態様は、上述のアゾール誘導体(V')を製造するために用いられる中間体化合物であって、下記一般式(IX')で示される、中間体化合物である。

【0020】

【化 7】



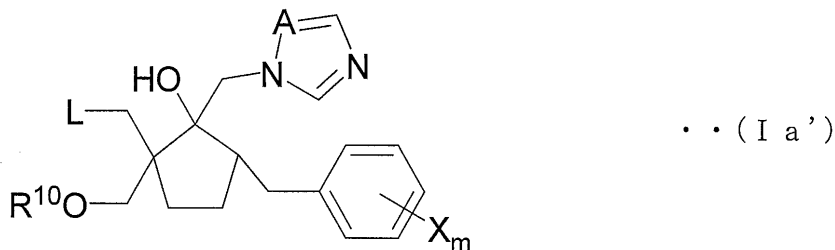
【0021】

(式 (IX') 中、R⁶、R⁷、X および m は、それぞれ式 (V') における R⁶、R⁷、X および m と同一であり、R⁴ は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表している。) 10

また、上述のアゾール誘導体の製造方法を経て製造される、下記一般式 (Ia') で示されるアゾール誘導体もまた本発明の範疇に含まれる。

【0022】

【化 8】



20

【0023】

(式 (Ia') 中、R¹⁰ は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表わし、L はハロゲン原子を表わし、X、m および A は、それぞれ式 (V') における X、m および A と同一である。) 30

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または工業用材料保護剤も本発明の範疇に含まれる。

【0024】

また、本明細書等において、各一般式において同一の官能基 (または原子) には同一の符号を付して、その詳細な説明については適宜省略している。例えば、一般式 (I) において示される R¹ と、異なる一般式において示されている R¹ とは、同一のものを示している。もちろん、R¹ に限らず、他の官能基 (または原子) も同様である。

【発明の効果】

【0025】

本発明に係るアゾール誘導体およびアゾール誘導体の製造方法によれば、殺菌活性を有する化合物の中間体化合物を収率よく得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0026】

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。 40

【0027】

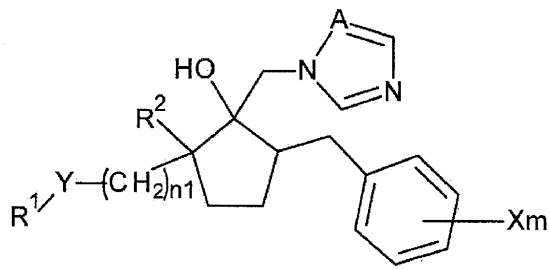
〔1. アゾール誘導体〕

本発明者らは、多くのアゾール誘導体の化学構造と生理活性を詳細に検討した。そして、その結果、下記一般式 (I) で示されるアゾール誘導体 (具体的には、2 - 置換アルキル - 2 - ハロアルキル - 5 - ベンジル - 1 - アゾリルメチルシクロペンタノール) が優れた活性を有することを見出した。そこでまず、本発明に係る下記一般式 (I) で示されるアゾール誘導体 (以下、化合物 (I) と称する) について説明する。化合物 (I) は、シ 50

クロペンタン環上の2位に、1以上の水素原子がハロゲン原子で置換された炭化水素置換基を有する。化合物(I)は、文献未記載の新規化合物である。

【0028】

【化9】



(I)

10

【0029】

以下、化合物(I)中の各記号(R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 A 、 Y および n_1)の具体例について説明する。

【0030】

(1) $R^1 - Y - (CH_2)_{n_1}$

まず、化合物(I)において下記に説明する R^2 と同一の炭素原子に結合する $R^1 - Y - (CH_2)_{n_1}$ を一つの官能基とみなして説明する。

20

【0031】

(1-1) R^1

R^1 は、水素原子または炭素数1~3のアルキル基である。 R^1 が炭素数1~3のアルキル基である場合、 R^1 としては、具体的には、メチル基、エチル基、(1-メチル)エチル基、および n -プロピル基を挙げることができる。このうち、メチル基およびエチル基が好ましい。

【0032】

(1-2) Y および n_1

Y は、酸素原子、硫黄原子または NR^3 である。また、 n_1 は、1または2を示す。なお、 R^3 は、水素原子または炭素数1~3のアルキル基である。

30

【0033】

Y が酸素原子の場合、 $R^1 - Y - (CH_2)_{n_1}$ としては、具体的には、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、およびプロポキシエチル基を挙げることができる。

【0034】

Y が硫黄原子の場合、 $R^1 - Y - (CH_2)_{n_1}$ としては、具体的には、メチルスルファニルメチル基、エチルスルファニルメチル基、プロピルスルファニルメチル基、メチルスルファニルエチル基、プロピルスルファニルエチル基、およびプロピルスルファニルプロピル基を挙げることができる。

40

【0035】

Y が NR^3 の場合、 $R^1 - Y - (CH_2)_{n_1}$ としては、具体的には、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、プロピルアミノエチル基、(ジメチルアミノ)メチル基、(エチルメチルアミノ)メチル基、(メチルプロピルアミノ)メチル基、(ジエチルアミノ)メチル基、(エチルメチルアミノ)メチル基、(エチルプロピルアミノ)メチル基、(ジプロピルアミノ)メチル基、(ジメチルアミノ)エチル基、(エチルメチルアミノ)エチル基、(メチルプロピルアミノ)エチル基、(ジエチルアミノ)エチル基、(エチルメチルアミノ)エチル基、(エチルプロピルアミノ)エチル基、および(ジプロピルアミノ)エチル基を挙げることができる。

50

【0036】

なかでも、Yは酸素原子であることが好ましく、n1は1であることが好ましい。すなわち、 $R^1 - Y - (CH_2)_{n1}$ としては、メトキシメチル基またはエトキシメチル基であることが好ましい。

【0037】

(2) R^2

続いて、 R^2 の詳細について説明する。 R^2 としては、ハロアルキル基を挙げるができる。本明細書等における「ハロアルキル基」とは、アルキル基における水素原子のうちの少なくとも1つがハロゲン原子で置換されている官能基を意味している。

【0038】

R^2 は、炭素数1~4のアルキル鎖を有するハロアルキル基であることが好ましい。アルキル鎖は、直鎖状であってもよいし、分岐鎖であってもよい。また、 R^2 は、アルキル鎖における末端の炭素原子に結合する水素原子がハロゲン原子で置換されているハロアルキル基であることが好ましい。すなわち、 R^2 は一般式で $(CH_2)_{n3}CH_3 - qzq$ で示されるハロアルキル基であることが好ましい。この一般式中、n3は0~3を示し、qは1~3を示す。Zは、ハロゲン原子を示す。Zとしては、具体的には、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を挙げるができる。

【0039】

R^2 としては、より具体的には、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2-クロロエチル基、1-クロロエチル基、2,2-ジクロロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、3-クロロプロピル基、2,3-ジクロロプロピル基、1-クロロ-1-メチルエチル基、2-クロロ-1-メチルエチル基、2-クロロプロピル基、4-クロロブチル基、5-クロロペンチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、2,3-ジフルオロプロピル基、1-フルオロ-1-メチルエチル基、2-フルオロ-1-メチルエチル基、2-フルオロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、プロモメチル基、ジプロモメチル基、トリプロモメチル基、2-プロモエチル基、1-プロモエチル基、2,2-ジプロモエチル基、1,2-ジプロモエチル基、2,2,2-トリプロモエチル基、3-プロモプロピル基、2,3-ジプロモプロピル基、1-プロモ-1-メチルエチル基、2-プロモ-1-メチルエチル基、2-プロモプロピル基、4-プロモブチル基、5-プロモペンチル基、ヨードメチル基、ジヨードメチル基、2-ヨードエチル基、1-ヨードエチル基、2,2-ジヨードエチル基、1,2-ジヨードエチル基、2,2,2-トリヨードエチル基、3-ヨードプロピル基、2,3-ジヨードプロピル基、1-ヨード-1-メチルエチル基、2-ヨード-1-メチルエチル基、2-ヨードプロピル基、および4-ヨードブチル基等を挙げるができる。これらの中でも、クロロメチル基であることが好ましい。

【0040】

(3) Xおよびm

Xとしては、次の置換基を挙げるができる。

【0041】

ハロゲン原子：具体的には、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0042】

炭素数1~4のアルキル基：具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、2-メチルプロピル基、n-ブチル基、および1,1-ジメチルエチル基等を挙げることができる。

【0043】

10

20

30

40

50

炭素数 1 ~ 4 のハロアルキル基：具体的には、トリフルオロメチル基、1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、トリクロロメチル基、およびプロモメチル基等を挙げることができる。

【0044】

炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基：具体的には、メトキシ基、エトキシ基、および n - プロポキシ基等を挙げることができる。

【0045】

炭素数 1 ~ 4 のハロアルコキシ基：具体的には、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエトキシ基、および 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基等を挙げることができる。

10

【0046】

なお、X は、フェニル基、シアノ基、あるいはニトロ基であってもよい。

【0047】

X は、好ましくはハロゲン原子、炭素数 1 ~ 3 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のハロアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、または炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基であり、特に好ましくはハロゲン原子、炭素数 1 ~ 2 のハロアルキル基、または炭素数 1 ~ 2 のハロアルコキシ基である。

【0048】

m は、0 ~ 5 の整数である。m が 2 以上である場合、複数ある X はそれぞれ同一であっても異なってもよい。ここで、m は 0 ~ 3 の整数であることが好ましく、0 ~ 2 の整数であることがより好ましい。

20

【0049】

(4) A

A は、窒素原子またはメチン基である。好ましくは、A は窒素原子である。

【0050】

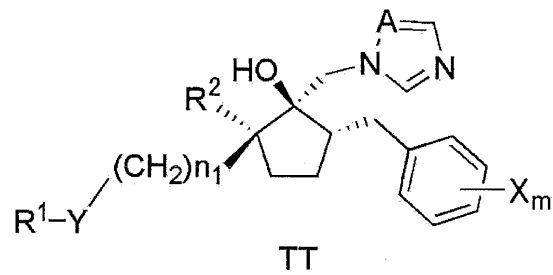
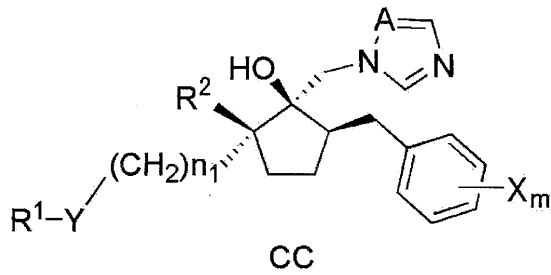
(5) 立体異性体

化合物 (I) には、下記一般式 (CC)、(TT)、(CT) および (TC) で示す立体異性体 (C 型および T 型) が存在する。化合物 (I) は、いずれかの異性体単体でもよく、混合物でもよい。なお、下記一般式では、1 位のヒドロキシ基と 2 位のハロアルキル基 (R^2) とがシス型であって、1 位のヒドロキシ基と 5 位のベンジル基とがシス型であるものの相対立体配置を (CC) としている。また、1 位のヒドロキシ基と 2 位のハロアルキル基 (R^2) とがトランス型であって、1 位のヒドロキシ基と 5 位のベンジル基とがトランス型であるものの相対立体配置を (TT) としている。また、1 位のヒドロキシ基と 2 位のハロアルキル基 (R^2) とがシス型であって 1 位のヒドロキシ基と 5 位のベンジル基とがトランス型であるものの相対立体配置を (CT) としている。さらに、1 位のヒドロキシ基と 2 位のハロアルキル基 (R^2) とがトランス型であって、1 位のヒドロキシ基と 5 位のベンジル基とがシス型であるものの相対立体配置を (TC) としている。なお、本文中ではヒドロキシ基が結合した炭素をシクロペンタン環の 1 位とする。

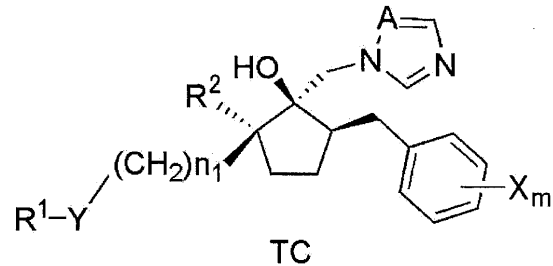
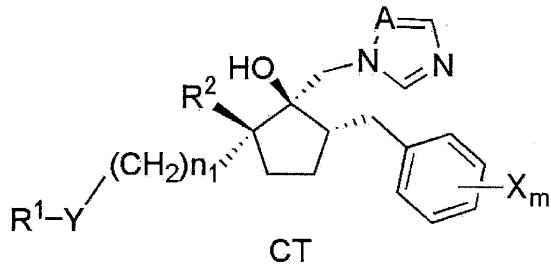
30

【0051】

【化10】



10



20

【0052】

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。従って、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は、広汎な植物病害に対して高い防除効果を発揮することができる効果を奏する。

【0053】

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用薬剤は、種々の農作物や園芸植物の成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。

【0054】

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剤は、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。

30

【0055】

2. アゾール誘導体の製造方法

次に、化合物(I)として示したアゾール誘導体の製造方法について説明する。以下に説明する本発明に係る製造方法の各工程において使用される溶媒、塩基、および酸等は、特に言及しない限り、次のようなものを用いることができる。

【0056】

(1) 溶媒

使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、THFと記すこともある)およびジオキサン等のエーテル類;メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類;ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類;石油エーテル、ヘキサンおよびメチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類;ならびにN,N-ジメチルホルムアミド(以下、DMFと記すこともある)、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類等を挙げることができる。この他、溶媒としては、水、アセトニトリル、酢酸エチル、無水酢酸、酢酸、ピリジン、およびジメチルスルホキシド等も使用可能である。これらの溶媒は、2種類以上を混合して使用してもよい。

40

【0057】

また、溶媒としては、互いに均一な層を形成することのない溶媒からなる溶媒組成物も

50

挙げられる。この場合には、反応系に相間移動触媒、例えば、慣用の第4アンモニウム塩またはクラウンエーテルを添加してもよい。

【0058】

(2) 塩基および酸

上述の溶媒には、塩基または酸を添加してもよい。

【0059】

用いられる塩基は、特に限定されない。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩；炭酸カルシウムおよび炭酸バリウム等のアルカリ土類金属の炭酸塩；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；リチウム、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウム等のアルカリ金属水素化合物；n-ブチルリチウム等のアルカリ金属の有機金属化合物；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド類；ならびにトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリンおよび1,8-ジアザビシクロ-7-[5.4.0]ウンデセン等の有機アミン類等を挙げることができる。

10

【0060】

また、用いられる酸は、特に限定されない。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硫酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、酪酸、トリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸等の有機酸；ならびに塩化リチウム、臭化リチウム、塩化ロジウム、塩化アルミニウムおよび三フッ化ホウ素等のルイス酸を挙げることができる。

20

【0061】

(3) 化合物(I)の第一製造方法

(3-1) 工程1A

次いで、本発明に係るアゾール誘導体の第一製造方法について説明する。

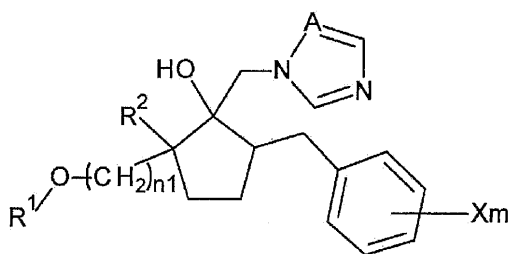
【0062】

工程1Aでは、本発明に係るアゾール誘導体のうち、以下に示す化合物(Ia)の製造方法について説明する。

【0063】

30

【化11】



(Ia)

40

【0064】

ここで、R¹、R²、X、m、A、およびn₁は、上述した通りである。

【0065】

この製造方法の1つの実施形態では、下記一般式(IIIa)で示される化合物におけるヒドロキシ基をアルキル化することにより化合物(IIIa)を得る工程と、化合物(IIIa)における酸素原子を含むヘテロ環を任意のハロゲン酸を用いて開環することにより、化合物(Ia)を得る工程と、を含む。

【0066】

ここで、本実施形態では、シクロペンタン環の2位にヒドロキシアルキル基を有する化合物である下記一般式(IIIa)で示される化合物のヒドロキシアルキル基をアルキル

50

化し、得られた化合物を開環する工程を例に挙げて説明する（工程 1 A；反応式（1）参照）。

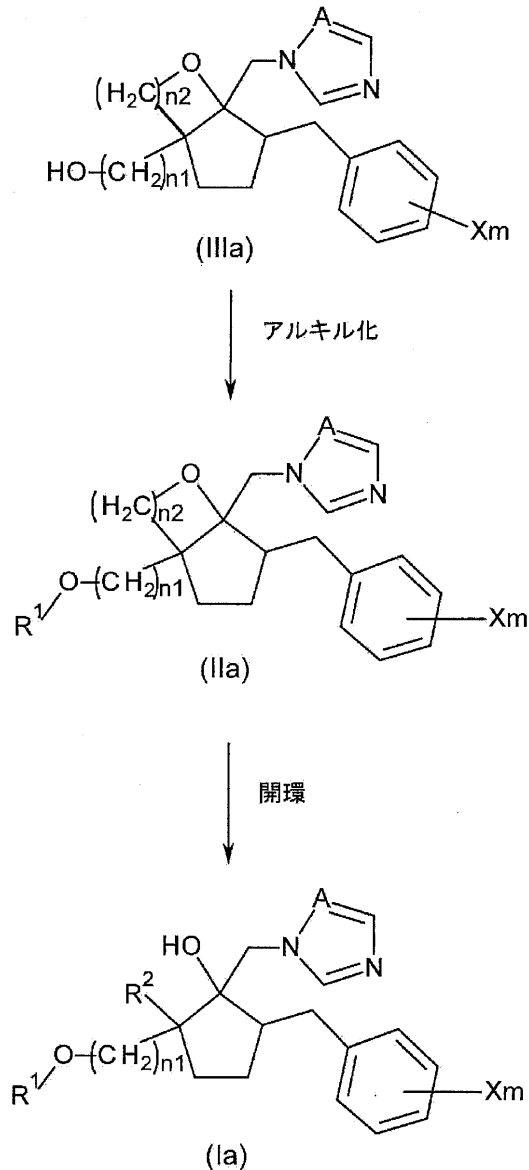
【0067】

なお、一般式（I a）で示される化合物は、シクロペンタン環の 2 位にハロアルキル基を有する化合物である。以下、一般式 で示される化合物を「化合物」と称する。例えば、一般式（I a）で示される化合物は「化合物（I a）」と称する。

反応式（1）

【0068】

【化 1 2】



10

20

30

40

【0069】

ここで、 R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 A 、および n_1 は、上述した通りである。 n_2 は、 R^2 におけるアルキル基の炭素数を示す。

【0070】

（3-1-1）工程 1 A 1（アルキル化工程）

ここでは、まず、本工程 1 A において、化合物（III a）をアルキル化して化合物（II a）を得る工程（工程 1 A 1）についてより詳細に説明する。

【0071】

化合物（II a）を得るためのアルキル化の方法としては特に限定されないが、溶媒中において、化合物（III a）のヒドロキシ基とアルカリ金属塩基とから調製される金属

50

アルコキッドを、脱離基を有するアルキルと室温にて反応させる方法を挙げることができる。

【0072】

溶媒としては、THFなどのエーテル系の溶媒、N-メチルピロリドン(NMP)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)およびN,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類の溶媒、ベンゼンおよびトルエン等の芳香族系の溶媒、ならびに塩化メチレン等のハロゲン化物の溶媒を好適に用いることができる。このうち、THFをより好適に用いることができる。

【0073】

脱離基を有するアルキルとしては、ヨウ化物および臭化物等のハロゲン化アルキル、ならびにトシルオキシアルキルおよびメシルオキシアルキル等のスルホン酸エステルを挙げることができる。このうち、ヨウ化アルキルを好適に用いることができる。さらに、ヨウ化アルキルの中では、ヨウ化メチルを用いることがより好ましい。

10

【0074】

アルカリ金属塩基としては、ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムを挙げることができる。このうち、水素化ナトリウムを用いることが好ましい。

【0075】

なお、化合物(Ia)におけるR¹が水素原子である場合、本工程は不要である。

(3-1-2)工程1A2(開環工程)

20

次に、本工程1Aにおいて、化合物(IIa)を開環して化合物(Ia)を得る工程(工程1A2)についてより詳細に説明する。

【0076】

化合物(Ia)は、化合物(IIa)とハロゲン酸とを溶媒中で混合し、酸素原子を含むヘテロ環の開環反応を行うことにより、ハロゲン化アルキル基と3級ヒドロキシ基とを生成することで好適に製造することができる。

【0077】

ハロゲン酸としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素およびヨウ化水素を挙げることができる。なかでも塩化水素および臭化水素が好適に用いられる。ハロゲン酸は、気体として導入してもよいし、溶媒に溶解させて添加してもよい。なお、ハロゲン化物塩と別種の酸(例えばトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、および硫酸等)とを添加することにより系内においてハロゲン酸を生成させて、化合物(IIa)から化合物(Ia)を得るようにしてもよい。ハロゲン化物塩としては、塩化リチウム、臭化リチウム、フッ化リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、フッ化ナトリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、およびフッ化カリウムを挙げることができる。

30

【0078】

溶媒は、特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、メタノールおよびエタノール等のアルコール類、テトラヒドロフランおよびジオキサンのエーテル類、ならびに水等を挙げることができる。この中でも、N,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。

40

【0079】

反応温度は、用いられる溶媒、および塩基等によって適宜設定することができるが、好適には-20 ~ 250 であり、より好適には-10 ~ 150 である。反応時間は、用いられる溶媒、および塩基等によって適宜設定することができるが、好適には0.1時間~数日であり、より好適には0.5時間~2日である。

【0080】

なお、化合物(Ia)におけるR¹が水素原子である場合、化合物(IIa)の代わりに化合物(IIIa)を用いて本工程を行う。

【0081】

50

(3-2) 工程 1 B

次いで、工程 1 A において使用される化合物 (III a) の製造方法について説明する。

【0082】

工程 1 A において使用される化合物 (III a) は、次のような合成方法を用いることで好適に製造することができる。

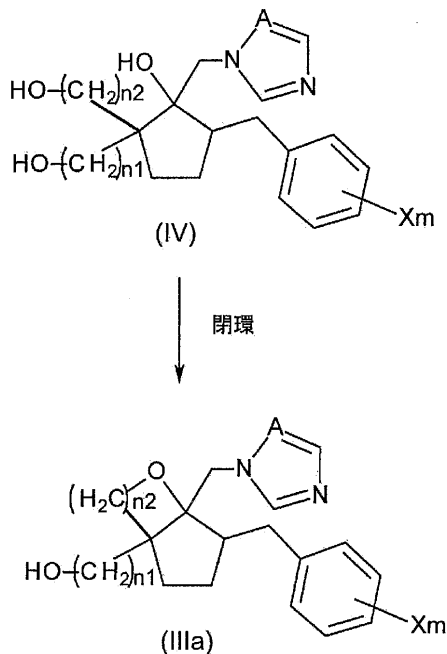
【0083】

工程 1 B では、下記一般式 (IV) で示されるヒドロキシアルキル化合物を閉環することにより、化合物 (III a) を得る工程を含む (工程 1 B ; 下記反応式 (2) 参照)。

反応式 (2)

【0084】

【化 13】



【0085】

ここで、X、m、A、n1、および n2 は、上述した通りである。

【0086】

化合物 (III a) の好適な合成方法としては、化合物 (IV) をスルホニルクロライド類と過剰量塩基の存在下、溶媒中で反応させる方法を挙げることができる。

【0087】

スルホニルクロライド類としては、p-トルエンスルホニルクロライド、およびメタンスルホニルクロライド等を用いることができる。これらの中でも、p-トルエンスルホニルクロライドを用いることが好ましい。

【0088】

また、塩基は特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物、ならびにナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t-ブトキシドおよびカリウム t-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を好適に用いることができる。この中でも、水素化ナトリウムをより好適に用いることができる。

【0089】

スルホニルクロライド類の量は、化合物 (IV) に対して 1 ~ 2 倍モルであることが好ましい。塩基の量としては化合物 (IV) に対して 2.5 ~ 10 倍モルであることが好ましく、2.8 ~ 6 倍モルであることがより好ましい。

【0090】

10

20

30

40

50

溶媒は、特に限定されるものではない。溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンおよびN, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシドならびにこれらの混合溶媒を用いることができる。この中でも、テトラヒドロフランを好適に用いることができる。

【0091】

反応温度は、用いられる溶媒、化合物(IV)、スルホニルクロライド類および塩基等の種類によって適宜設定することができ、好適には - 100 ~ 200 であり、より好適には - 50 ~ 150 である。反応時間は、用いられる溶媒、化合物(IV)、スルホニルクロライド類および塩基等の種類によって適宜設定することができ、好適には0.1時間~数日であり、より好適には0.5時間~2日である。

10

【0092】

(3-3) 工程1C

工程1Bにおいて使用される化合物(IV)は、次のような合成方法を用いることで、好適に製造することができる。

【0093】

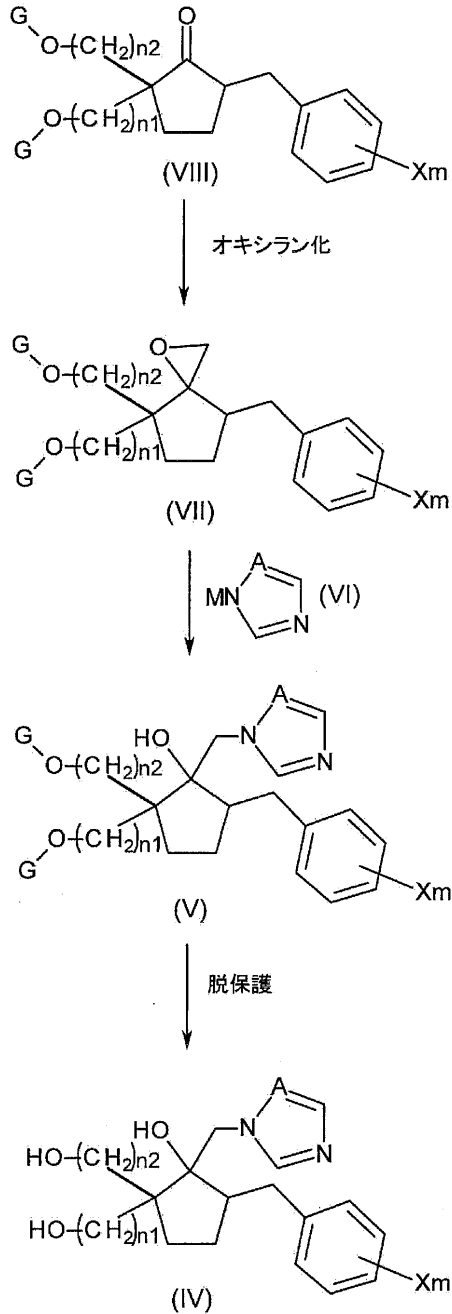
まず、下記一般式(VIII)で示されるカルボニル化合物をオキシラン化して、下記一般式(VII)で示されるオキシラン誘導体を得る。次に、得られた化合物(VII)と、下記一般式(VI)で示される1, 2, 4 - トリアゾールもしくはイミダゾール化合物(「化合物(VI)」)とを反応させることにより、下記一般式(V)で示される化合物を得る。そして、化合物(V)中、Gで示されるヒドロキシ基の保護基を脱保護することにより、化合物(IV)を合成する。一連の反応工程(工程1C)を、下記反応式(3)に示す。

20

反応式(3)

【0094】

【化 1 4】



10

20

30

【0095】

ここで、X、m、A、n1、およびn2は、上述した通りである。Mは、水素原子またはアルカリ金属を示す。Gは、保護基を表し、化合物(V)を化合物(VII)から製造できれば特に限定されない。また、2つあるGは互いに同じであっても異なってもよい。保護基としては、メトキシメチル基およびエトキシメチル基等のアルコキシメチル基、t-ブチル基およびメチル基等の低級アルキル基、ならびに置換または無置換ベンジル基等を挙げることができる。また、2つのGが環を形成していてもよく、この場合は保護基としてメチレンアセタールまたはイソプロピリデンケタール等を用いることができる。2つのGが環を形成している場合の具体例については後述する。

40

【0096】

(3-3-1) 工程1C1 (オキシラン化工程)

ここでは、まず、本工程1Cにおいて、化合物(VIII)をオキシラン化して、化合物(VII)を得る工程(工程1C1)についてより詳細に説明する。

50

【0097】

化合物(VII)の第1の合成方法としては、化合物(VIII)と硫黄イリドとを溶媒中で反応させる方法を挙げることができる。硫黄イリドとしては、ジメチルスルホニウムメチリド等のスルホニウムメチリド類およびジメチルスルホキソニウムメチリド等のスルホキソニウムメチリド類を挙げることができる。

【0098】

用いられるスルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類は、溶媒中、スルホニウム塩(例えば、トリメチルスルホニウムヨージドおよびトリメチルスルホニウムプロミド等のスルホニウムハライド)またはスルホキソニウム塩(例えばトリメチルスルホキソニウムヨージドおよびトリメチルスルホキソニウムプロミド等のスルホキソニウムハライド)と、塩基とを反応させることにより生成させることができる。

10

【0099】

この際、用いられるスルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類の量は、化合物(VIII)に対して0.5~5倍モルであることが好ましく、0.8~2倍モルであることがより好ましい。

【0100】

用いられる溶媒は特に限定されるものではないが、例えば、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類またはジメチルスルホキシドならびにこれらの混合溶媒を挙げることができる。

20

【0101】

スルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類の生成に用いられる塩基は、特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物、または、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシドおよびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を用いることが好ましい。

【0102】

反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、化合物(VIII)、スルホニウム塩もしくはスルホキソニウム塩、および塩基等の種類によって適宜設定される。反応温度は、-100~200であることが好ましく、-50~150であることがより好ましい。また、反応時間は、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

30

【0103】

次に、化合物(VII)の別の合成方法(第2の合成方法)について説明する。具体的には、化合物(VII)は、化合物(VIII)をヨウ化サマリウムおよびジヨードメタンと溶媒中で反応させた後、塩基で処理することにより製造することができる。

【0104】

塩基は、特に限定されるものではなく、例えば水酸化ナトリウム等を用いることができる。用いられるヨウ化サマリウムは、無水溶媒中で、金属サマリウムと、1,2-ジヨードエタンもしくはジヨードメタンとを反応させることにより生成させることができる。用いられる溶媒は、特に限定されるものではない。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル類を挙げることができる。

40

【0105】

化合物(VIII)に対する塩基の量は、特に限定されないが、0.5~10倍モルであることが好ましく、0.8~6倍モルであることがより好ましい。また、塩基で処理する場合は無水系である必要はないため、例えば、水酸化ナトリウム水溶液等を使用してもよい。

【0106】

反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、化合物(VIII)および塩基等の種類によって適宜設定することができる。反応温度は、-100~150であることが好

50

ましく、-50 ~ 100 であることがより好ましい。また、反応時間は、0.1時間 ~ 数日であることが好ましく、0.5時間 ~ 2日であることがより好ましい。

【0107】

(3-3-2) 工程1C2 (アゾール化工程)

次に、本工程1Cにおいて、化合物(VII)と化合物(VI)とを反応させ、化合物(V)を得る工程(工程1C2)についてより詳細に説明する。

【0108】

化合物(V)は、化合物(VII)と化合物(VI)とを溶媒中で混合することにより、オキシラン誘導体(化合物(VII))におけるオキシラン環を構成する炭素原子と1, 2, 4-トリアゾールもしくはイミダゾール(化合物(VI))の窒素原子との間に炭素-窒素結合が生成することで製造される。

10

【0109】

溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類を挙げることができる。

【0110】

化合物(VII)に対する化合物(VI)の使用量は、0.5 ~ 10倍モルであることが好ましく、0.8 ~ 5倍モルであることがより好ましい。また、所望により塩基を添加してもよい。塩基を添加する場合、化合物(VI)に対する塩基の使用量は、0 ~ 5倍モル(0は含まない)であることが好ましく、より好ましくは0.5 ~ 2倍モルである。

20

【0111】

反応温度は、用いられる溶媒および塩基等の種類によって適宜設定することができ、0 ~ 250 であることが好ましく、10 ~ 150 であることがより好ましい。また、反応時間は、用いられる溶媒および塩基等の種類によって適宜設定することができ、0.1時間 ~ 数日であることが好ましく、0.5時間 ~ 2日であることがより好ましい。

【0112】

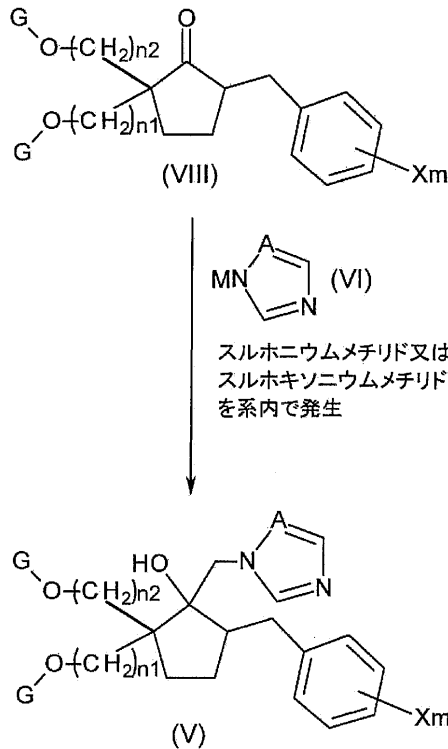
化合物(V)は、化合物(VII)を生成させた後、段階的に化合物(VI)と反応させて製造することができる。しかし、上述した第1の合成方法においてオキシラン化反応のみを単独で行った場合には、副生成物(例えばオキセタン誘導体)が生成して、収率低下を招くことがある。この収率低下を回避するためには、化合物(VII)を生成させながら、アゾール化を行えばよい(下記反応式(4)参照)。

30

反応式(4)

【0113】

【化 1 5】



10

20

【0114】

ここで、X、m、A、G、M、n1、およびn2は、上述した通りである。

【0115】

この場合、まず、化合物(VIII)と化合物(VI)とを、(i)アミド結合を持つ極性溶媒、(ii)ジメチルスルホキシド、または(iii)極性溶媒とアルコールとの混合溶媒に溶解する。そして、これにトリメチルスルホニウム塩等のスルホニウム塩またはトリメチルスルホキシニウム塩等のスルホキシニウム塩、および塩基を加え、反応系内でジメチルスルホニウムメチリド等のスルホニウムメチリド類またはジメチルスルホキシニウムメチリド等のスルホキシニウムメチリド類等を発生させることにより、化合物(VIII)を生成させながらアゾール化を行う。ここで、トリメチルスルホニウム塩等のスルホニウム塩またはトリメチルスルホキシニウム塩等のスルホキシニウム塩および塩基の少なくとも何れか一方を間欠的に加えた方が好ましい場合には、両者もしくは一方を間欠的に加えることが好ましい。

30

【0116】

用いられる溶媒は、特に限定されるものではない。溶媒としては、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド結合を持つ極性溶媒、ならびにジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、混合溶媒におけるアルコールとしては、t-ブタノール等を挙げることができる。

40

【0117】

スルホニウムメチリド類またはスルホキシニウムメチリド類の生成に用いられる塩基は、特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物、またはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシドおよびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を用いることができる。また、1,2,4-トリアゾールまたはイミダゾールのアルカリ金属塩を使用してもよい。

【0118】

反応温度は、用いられる溶媒、化合物(VIII)、スルホニウム塩もしくはスルホキシニウム塩、および塩基等の種類によって適宜設定することができる。反応温度としては

50

、 - 100 ~ 250 であることが好ましく、 - 50 ~ 200 であることがより好ましい。また、反応時間は、用いられる溶媒、化合物 (V I I I)、スルホニウム塩もしくはスルホキソニウム塩、および塩基等の種類によって適宜設定することができる。反応時間としては、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

【0119】

また、スルホニウム塩 (例えば、トリメチルスルホニウムハライド) またはスルホキソニウム塩 (例えば、トリメチルスルホキソニウムハライド) および塩基の少なくとも一方を間欠的に加える場合の回数については、所定の目的を達成することができる回数であれば、特に限定されるものではない。回数としては、例えば、それぞれ2~20回であることが好ましく、3~15回であることがより好ましい。スルホニウム塩またはスルホキソニウム塩の合計の使用量は、化合物 (V I I I) に対して0.5~5倍モルであることが好ましく、0.8~2倍モルであることがより好ましい。

10

【0120】

化合物 (V I I I) に対する化合物 (V I) の使用量は、0.5~10倍モルであることが好ましく、0.8~5倍モルであることがより好ましい。化合物 (V I) は、Mがアルカリ金属であるものを使用することが好ましい。

【0121】

なお、オキシラン誘導体を生成させながらアゾール化を行う方法については公知技術を参考にして行えばよい。

20

【0122】

(3-3-3) 工程1C3 (脱保護工程)

続いて、本工程1Cにおいて、化合物 (V) の保護基を脱保護することにより、化合物 (I V) を得る工程 (工程1C3) についてより詳細に説明する。

【0123】

脱保護の好適な条件は、保護基の種類により異なる。ただし、メトキシメチル基およびエトキシメチル基等のアルコキシメチル基、*t*-ブチル基およびメチル基等の低級アルキル基、またはメチレンアセタールおよびイソプロピリデンケタール等の環状アセタール、ケタール保護基を使用する場合には、溶媒中、塩化水素および硫酸等の酸性条件下における脱保護を好ましく使用できる。

30

【0124】

脱保護に使用される好適な酸としては、塩化水素等のハロゲン化水素および硫酸等の無機酸を挙げることができる。使用量は特に限定されるものではないが、化合物 (V) に対する酸の使用量は、例えば0.5倍モル~100倍モルであり、好ましくは0.8倍モル~20倍モルである。

【0125】

反応温度は、0 ~ 200 であることが好ましく、室温~100 であることがより好ましい。反応時間は、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

【0126】

なお、2つあるGが互いに異なる場合には、化合物 (I V) を得る際に、 $-(CH_2)_{n-1}-OH$ を保護する保護基Gを残すようにしてもよい。この場合、 $-(CH_2)_{n-1}-OH$ を保護する保護基Gは本工程において脱保護されない保護基を適宜選択すればよい。

40

【0127】

また、ここで残した保護基は、工程1Bにて閉環反応を行った後、工程1C3と同様の方法を用いて脱保護すればよい。この方法により閉環反応における副反応を抑えることができる場合がある。

【0128】

(3-4) 工程1D

工程1Cで使用される化合物 (V I I I) は、以下の方法により好適に合成可能である

50

。

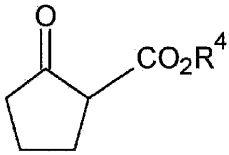
【 0 1 2 9 】

すなわち、まず、下記一般式 (X I I I) で示される化合物をベンジル化して得られた下記一般式 (X I I) で示されるケトエステル化合物をヒドロキシアルキル化することによって、下記一般式 (X I) で示される化合物を得る。さらに、化合物 (X I) をヒドロキシアルキル化することによって、下記一般式 (X) で示される化合物を得る。次に、化合物 (X) のヒドロキシ基に、例えばメトキシメチル基または *t*-ブチル基等の保護基を導入し、下記一般式 (I X) で示される化合物に誘導する。そして、化合物 (I X) を、加水分解・脱炭酸することにより、下記一般式 (V I I I) で示されるカルボニル化合物を得る。一連の反応工程 (工程 1 D) を、下記反応式 (5) に示す。

10

【 0 1 3 0 】

【 化 1 6 】



(XIII)

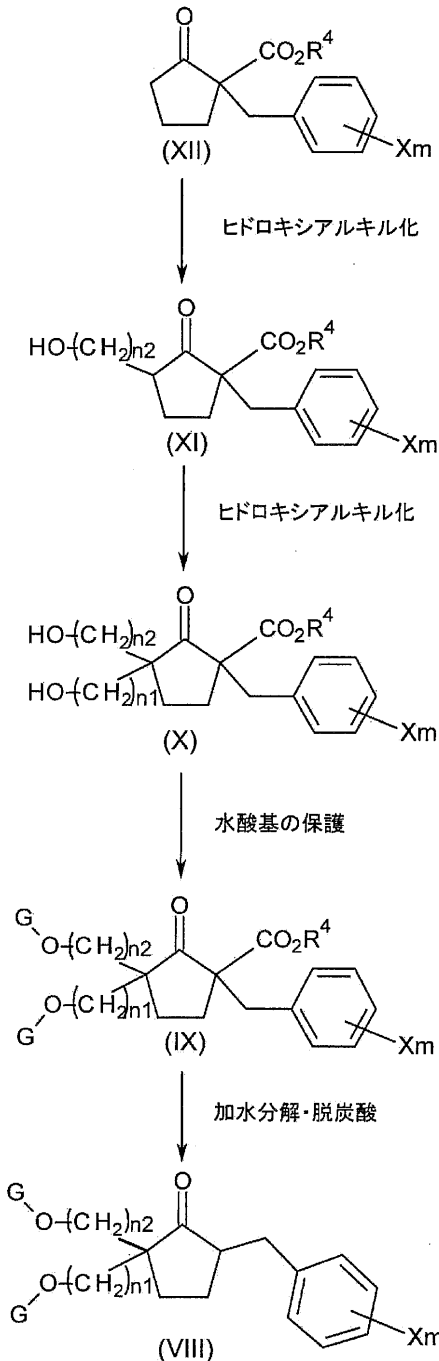
【 0 1 3 1 】

反応式 (5)

【 0 1 3 2 】

20

【化 17】



10

20

30

【0133】

ここで、 X 、 m 、 G 、 n_1 、および n_2 は、上述した通りである。 R^4 は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す。

40

【0134】

(3-4-1) 工程 1D1 (ヒドロキシアルキル化工程)

ここでは、まず、本工程 1D において、化合物 (XII) をヒドロキシアルキル化して化合物 (X) を得る工程 (工程 1D1) について説明する。工程 1D1 は、化合物 (XI) をヒドロキシアルキル化して化合物 (XI) を得る工程 (工程 1D1a) と、化合物 (XI) をさらにヒドロキシアルキル化して化合物 (X) を得る工程 (工程 1D1b) とを含む。以下、工程 1D1a および工程 1D1b についてより詳細に説明する。

(工程 1D1a : 第 1 のヒドロキシアルキル化工程)

工程 1D1a において、化合物 (XI) は、溶媒中、塩基存在下、化合物 (XII) とヒドロキシアルキルハライドとを反応させることにより製造することができる。使用する

50

ヒドロキシアルキルハライドのヒドロキシ基は保護基 G で予め保護されていてもよい。

【0135】

化合物 (XII) に対するヒドロキシアルキルハライドの使用量は、0.5 倍モル ~ 20 倍モルであることが好ましく、0.8 倍モル ~ 10 倍モルであることがより好ましい。

【0136】

塩基としては、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、ならびにトリエチルアミン等の有機塩基等を挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。化合物 (XII) に対する塩基の使用量は、0.1 倍モル ~ 10 倍モルであることが好ましく、0.2 倍モル ~ 5 倍モルであることがより好ましい。

10

【0137】

反応温度は、0 ~ 250 であることが好ましく、0 ~ 100 であることがより好ましい。反応時間は、0.1 時間 ~ 数日であることが好ましく、0.5 時間 ~ 2 日であることがより好ましい。

【0138】

溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ならびにベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ならびに水等が用いられ、これらは必要に応じて混合して使用してもよい。なお、反応系が二相を形成する場合は相間移動触媒、例えば、慣用の第 4 アンモニウム塩 (例えば、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム) を使用することが好ましい。

20

【0139】

導入するヒドロキシアルキル基がヒドロキシメチル基である場合は、溶媒中、塩基存在下で、化合物 (XII) をホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド誘導体 (以下、ホルムアルデヒド等という) と反応させればよい。

【0140】

ホルムアルデヒド誘導体としては、パラホルムアルデヒド、1, 3, 5 - トリオキサンおよびホルムアルデヒドジアルキルアセタールなどが挙げられる。

【0141】

なお、化合物 (XII) は、公知の方法 (例えば、特許文献 1 に記載の方法) によって製造される化合物を使用すればよい。

30

【0142】

(工程 1D1b : 第 2 のヒドロキシアルキル化工程)

工程 1D1b においてヒドロキシアルキル基を導入する方法は、工程 1D1a と同様の方法を用いることができる。

【0143】

なお、導入する 2 つのヒドロキシアルキル基が同じである場合 ($n_1 = n_2$ の場合) は、工程 1D1b を省略することもできる。この場合、工程 1D1a において、化合物 (XII) に対するヒドロキシアルキルハライドの使用量を 2 倍モル以上とすることで、一度にヒドロキシアルキル化を行うことができる。例えば、ビスヒドロキシメチル化 ($n_1 = n_2 = 1$) を行う場合、ホルムアルデヒド等を化合物 (XI) に対して 2 倍モル以上用い

40

【0144】

(3 - 4 - 2) 工程 1D2 (保護基導入工程)

次に、本工程 1D において、化合物 (X) のヒドロキシ基に保護基を導入し、化合物 (IX) を得る工程 (工程 1D2) についてより詳細に説明する。

【0145】

ヒドロキシ基を保護する保護基は、特に限定されるものではない。保護基としては、メトキシメチル基およびエトキシメチル基等のアルコキシメチル基、または、t - ブチル基等の低級アルキル基であることが好ましい。これらの保護基の導入は酸性触媒条件下で行う。ただし、(a) アルコキシメチル基の導入の場合は、ホルムアルデヒドジアルキルア

50

セタールを使用し、化合物(X)中のヒドロキシ基をアセタール交換する方法が好適である。また(b)t-ブチル基の導入の場合は、イソブテンを使用し、化合物(X)中のヒドロキシ基に保護基を導入する方法が好適である。さらに(c)2つのヒドロキシ基をアセタールおよびケタールで同時に保護する場合には、適当なアルデヒドもしくはケトンまたは対応するアセタールもしくはケタールを酸触媒下で用いて行う方法が好適である。

【0146】

まず、保護基がアルコキシメチル基の場合((a)の場合)について説明する。

【0147】

酸としては、塩酸、りん酸(5酸化2リンのようにアルコールまたは水の添加により酸基が生成する化合物を含む)および硫酸等の無機酸、ならびにp-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸等の有機酸を用いることができる。ホルムアルデヒドジアルキルアセタールは、酸の存在下、溶媒中もしくは無溶媒中で使用することが好ましい。また、生成するアルコールを除去できる化合物(例えば、5酸化2リン)を添加することがより好ましい。

10

【0148】

化合物(X)に対するホルムアルデヒドジアルキルアセタールの使用量は、0.5倍モル~50倍モルであることが好ましく、0.8倍モル~10倍モルであることがより好ましい。化合物(X)に対する酸の使用量は、0.001倍モル~10倍モルであることが好ましく、0.002倍モル~5倍モルであることがより好ましい。

【0149】

反応温度は、0~250であることが好ましく、0~150であることがより好ましい。反応時間は、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

20

【0150】

保護基がt-ブチル基である場合((b)の場合)には、塩酸、りん酸および硫酸等の無機酸、またはp-トルエンスルホン酸およびトリフルオロ酢酸等の有機酸存在下、溶媒中で化合物(X)とイソブテンとを反応させることが好ましい。

【0151】

化合物(X)に対するイソブテンの使用量は、0.5倍モル~100倍モルであることが好ましく、0.8倍モル~20倍モルであることがより好ましい。化合物(X)に対する酸の使用量は、0.001倍モル~10倍モルであることが好ましく、0.002倍モル~5倍モルであることがより好ましい。

30

【0152】

反応温度は、0~200であることが好ましく、0~100であることがより好ましい。反応時間は、0.1時間~数日あることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

【0153】

保護基がイソプロピリデンケタールである場合((c)の場合)には、塩酸、りん酸および硫酸等の無機酸、またはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸およびトリフルオロ酢酸等の有機酸存在下、溶媒中で化合物(X)とアセトンもしくはアセトンジメチルアセタールとを反応させることが好ましい。

40

【0154】

化合物(X)に対するアセトンまたはアセトンジメチルアセタールの使用量は、0.5倍モル~100倍モルであることが好ましく、0.8倍モル~20倍モルであることがより好ましい。化合物(X)に対する酸の使用量は、0.001倍モル~10倍モルであることが好ましく、0.002倍モル~5倍モルであることがより好ましい。

【0155】

反応温度は、0~200であることが好ましく、0~100であることがより好ましい。反応時間は、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~2日であることがより好ましい。

50

【0156】

また、工程1D1a、1D1bにおいて、ヒドロキシ基が予め保護されたヒドロキシアルキルハライドを用いた場合は工程1D2を行わなくてよい。

【0157】

(3-4-3) 工程1D3 (加水分解・脱炭酸工程)

続いて、本工程1Dにおいて、化合物(IX)を加水分解/脱炭酸して化合物(VII)を得る工程(工程1D3)について説明する。

【0158】

工程1D3は、塩基存在下、溶媒中で好適に行うことができる。塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基を使用することができる。化合物(IX)に対する塩基の使用量は、0.1倍モル~50倍モルであることが好ましく、0.2倍モル~20倍モルであることがより好ましい。

10

【0159】

溶媒としては、例えば、水の外、アルコール類などを加えた水、互いに均一な層を形成することのない溶媒(水-トルエン等)からなる溶媒組成物を用いることができる。互いに均一な層を形成することのない溶媒を用いる場合には、反応系に相間移動触媒(例えば、慣用の第4アンモニウム塩)を使用してもよい。

【0160】

反応温度は、0 ~ 還流点であることが好ましく、室温~還流点であることがより好ましい。反応時間は、0.1時間~数日であることが好ましく、0.5時間~24時間であることがより好ましい。

20

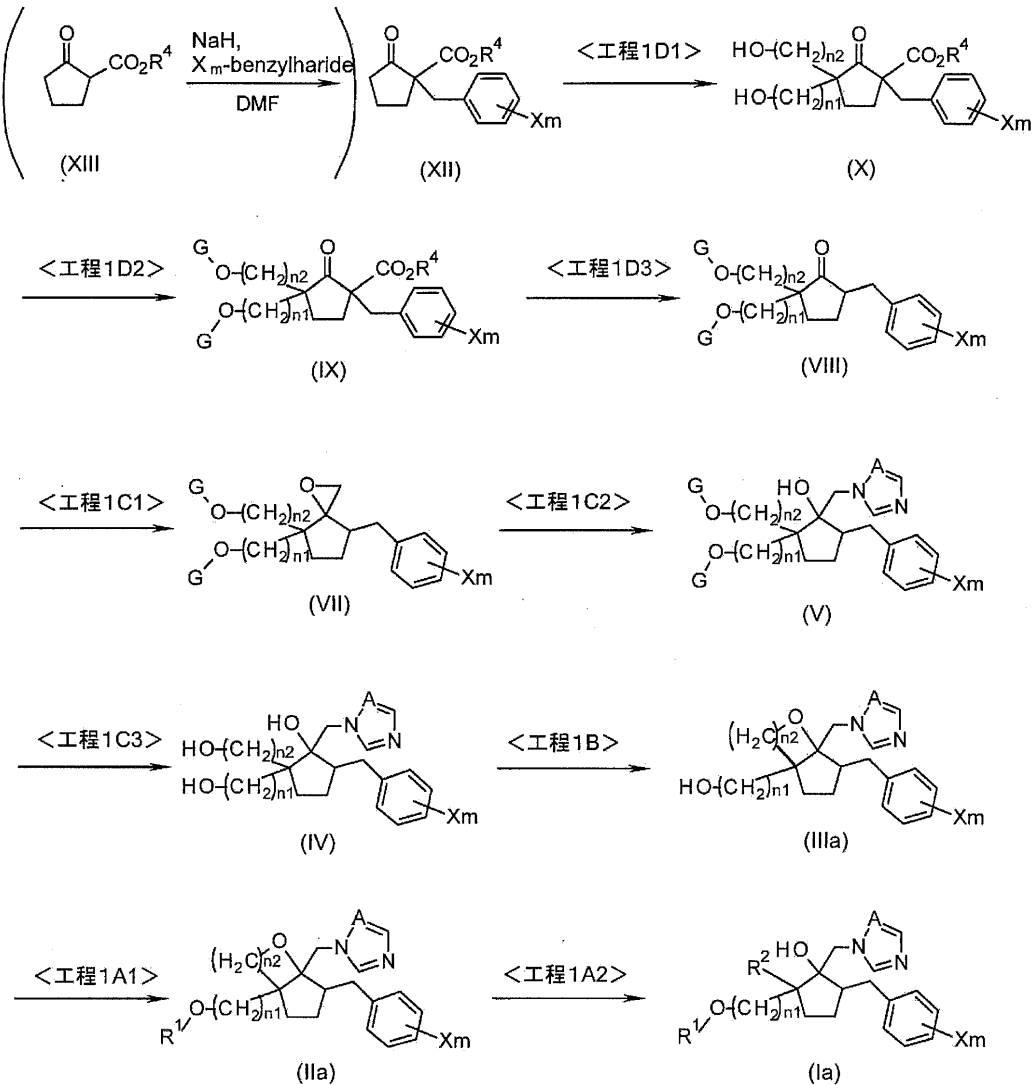
【0161】

以上、本発明に係るアゾール誘導体のうち、化合物(Ia)の製造方法について説明してきた。上述した工程1A~1Dは、以下の反応式(6)に示すような流れにまとめることができる。

反応式(6)

【0162】

【化18】



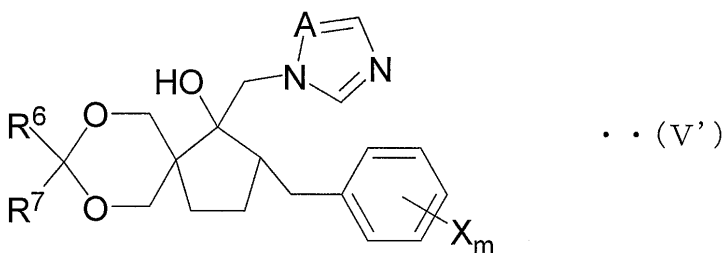
【0163】

(3-5) 工程1Cおよび工程1Dの例

2つのGが環を形成している場合の化合物(V)として、下記一般式(V')で示されるアゾール誘導体(以下、アゾール誘導体(V')と称する)が挙げられる。

【0164】

【化19】



【0165】

一般式(V')中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表している。

【0166】

炭素数1~4のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、n-ブチル基、お

50

よび 1, 1 - ジメチルエチル基等が挙げられる。

【0167】

R⁶ および R⁷ におけるフェニル基の 1 以上の水素原子、および R⁶ または R⁷ におけるベンジル基のフェニル部における 1 以上の水素原子は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。置換基としての炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、1 - メチルエチル基、1 - メチルプロピル基、2 - メチルプロピル基、n - ブチル基、および 1, 1 - ジメチルエチル基等が挙げられる。置換基としての炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、および n - プロポキシ基等を挙げることができる。置換基としてのハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、および臭素原子等を挙げることができる。

10

【0168】

これらの中でも、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、水素原子、または炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であることが好ましく、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であることがより好ましく、炭素数 1 ~ 2 のアルキル基であることがさらに好ましく、R⁶ および R⁷ がともにメチル基であることが特に好ましい。

【0169】

X は、上述の X と同じであり、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のハロアルコキシ基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表している。

20

【0170】

ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を挙げることができる。

【0171】

炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、1 - メチルエチル基、2 - メチルプロピル基、n - ブチル基、および 1, 1 - ジメチルエチル基等を挙げることができる。

【0172】

炭素数 1 ~ 4 のハロアルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、トリクロロメチル基、およびプロモメチル基等を挙げることができる。

30

【0173】

炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、および n - プロポキシ基等を挙げることができる。

【0174】

炭素数 1 ~ 4 のハロアルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエトキシ基、および 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基等を挙げることができる。

【0175】

X は、好ましくはハロゲン原子、炭素数 1 ~ 3 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のハロアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、および炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、炭素数 1 ~ 2 のハロアルキル基、および炭素数 1 ~ 2 のハロアルコキシ基であり、さらに好ましくはハロゲン原子であり、特に好ましくは、フッ素原子および塩素原子である。

40

【0176】

m は、上述の m と同じであり、0 ~ 5 の整数を表している。m が 2 以上である場合には、複数ある X は互いに異なってもよい。なかでも、m は 0 ~ 3 の整数であることが好ましく、0 ~ 2 の整数であることがより好ましい。

【0177】

X の結合位置に特に制限はないが、m が 1 である場合には、4 - 置換ベンジルとなる位

50

置が好ましい。

【0178】

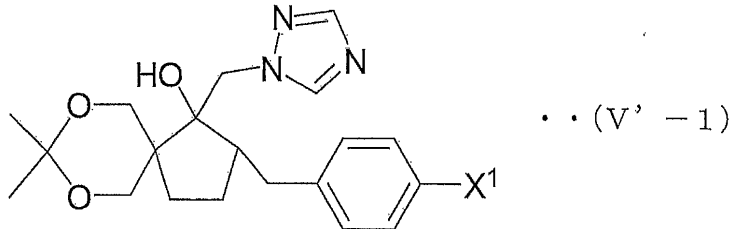
Aは、窒素原子またはメチン基を表している。好ましくは、Aは窒素原子である。

【0179】

アゾール誘導体(V')の好適な例として、例えば下記一般式(V'-1)で示されるアゾール誘導体を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0180】

【化20】



10

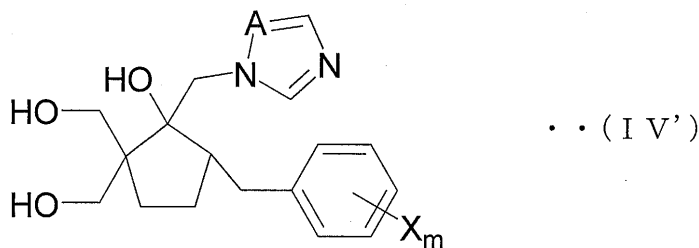
【0181】

(式(V'-1)中、X¹は、水素原子、フッ素原子または塩素原子を表している。)

アゾール誘導体(V')は、下記一般式(IV')で示されるアゾール誘導体(以下、アゾール誘導体(IV')と称する)の製造に好適に使用される。

【0182】

【化21】



20

【0183】

(式(IV')中、X、mおよびAは、それぞれ式(V')におけるX、mおよびAと同一である。)

30

アゾール誘導体(IV')は、化合物(IV)の一態様であり、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アゾール誘導体の中間体化合物として好適に使用されるものである。

【0184】

なお、アゾール誘導体(V')自体も、植物に病害を引き起こす菌に対して優れた殺菌作用を有している。

【0185】

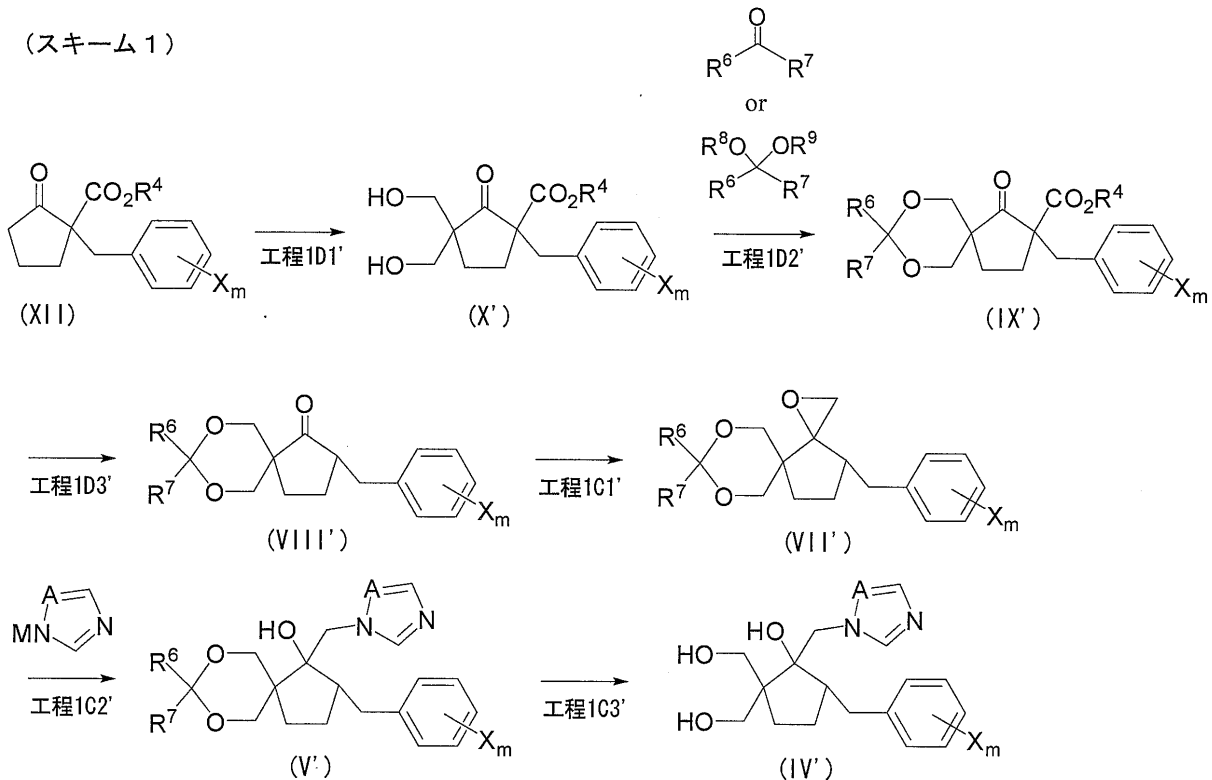
アゾール誘導体(V')は化合物(V)の一態様であり、上述の工程1Dおよび工程1Cを経て、化合物(XII)から製造することができる。すなわち、アゾール誘導体(V')は、下記スキーム1に従って、公知の技術により得られる化合物(XII)から、製造することができる。なお、スキーム1では、アゾール誘導体(V')からアゾール誘導体(IV')を製造する工程も含めて示している。

40

【0186】

【化 2 2】

(スキーム 1)



10

20

【 0 1 8 7 】

以下各工程について説明する。

【 0 1 8 8 】

(工程 1 D 1' : ヒドロキシメチル化工程)

工程 1 D 1 の一態様である工程 1 D 1' では、上記化合物 (X I I) をヒドロキシメチル化して、一般式 (X') で示される化合物 ($n_1 = 1$ 、 $n_2 = 1$ である化合物 (X) ; 以下、化合物 (X') と称する) を得る。

【 0 1 8 9 】

化合物 (X I I) をヒドロキシメチル化する方法としては、化合物 (X I I) を、溶媒中、塩基の存在下でホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド誘導体と反応させる方法が挙げられる。

【 0 1 9 0 】

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、ならびにトリエチルアミン等の有機塩基等を挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。化合物 (X I I) に対する塩基の使用量は、例えば 0.01 ~ 10 倍モルであり、好適には 0.1 ~ 5 倍モルである。

【 0 1 9 1 】

反応温度は、例えば 0 ~ 250 であり、好適には 0 ~ 100 である。反応時間は、例えば 0.1 時間 ~ 数日であり、好適には 0.5 時間 ~ 2 日である。

【 0 1 9 2 】

溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタンおよびジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ならびにメタノールおよびエタノール等のアルコール類、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、ならびに水等が用いられ、これらは必要に応じて混合して使用してもよい。なお、反応系が二相を形成する場合は相間移動触媒、例えば、慣用の第 4 アンモニウム塩 (例えば、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム) を使用することが好

30

40

50

ましい。

【0193】

ホルムアルデヒド誘導体としては、パラホルムアルデヒド、1,3,5-トリオキサンおよびホルムアルデヒドジアルキルアセタールなどが挙げられる。

【0194】

化合物(XII)に対するホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド誘導体の使用量は、例えば1~40倍モルであり、好適には1.6~20倍モルである。

【0195】

(工程1D2': 保護基導入工程)

工程1D2の一態様である工程1D2'では、化合物(X')の2つのヒドロキシメチル基におけるそれぞれのヒドロキシ基を1つの化合物で同時に保護する保護基を導入して、一般式(IX')で示される化合物(以下、化合物(IX')と称する)を得る。

【0196】

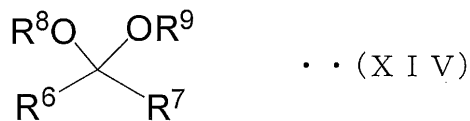
化合物(X')のヒドロキシ基に保護基を導入する方法としては、化合物(X')を、酸存在下で、アセタールまたはケトンと反応させる方法が挙げられる。

【0197】

アセタールとしては、下記一般式(XIV)で示される化合物を挙げることができる。

【0198】

【化23】



【0199】

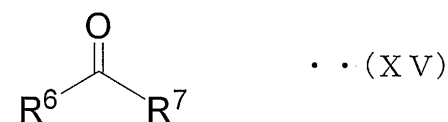
式(XIV)中、R⁶およびR⁷は、アゾール誘導体(V')におけるR⁶およびR⁷で示される官能基と同一である。R⁸およびR⁹はそれぞれ独立に、メチル基およびエチル基等の炭素数1~4のアルキル基を表している。

【0200】

また、ケトンとしては、下記一般式(XV)で示される化合物を挙げることができる。

【0201】

【化24】



【0202】

式(XV)中、R⁶およびR⁷は、アゾール誘導体(V')におけるR⁶およびR⁷で示される官能基と同一である。

【0203】

化合物(X')に対するアセタールまたはケトンの使用量は、例えば0.5~20倍モルであり、好適には0.8~10倍モルである。

【0204】

酸としては、塩酸、りん酸および硫酸等の無機酸、ならびにp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸およびトリフルオロ酢酸等の有機酸を挙げることができる。化合物(X')に対する酸の使用量は、例えば、例えば0.001~10倍モルであり、好適には0.002~2倍モルである。

【0205】

反応温度は、例えば0~200であり、好適には0~100である。反応時間は、例えば0.1時間~数日であり、好適には0.5時間~2日である。

10

20

30

40

50

【0206】

(工程1D3' : 加水分解・脱炭酸工程)

工程1D3の一態様である工程1D3'では、化合物(IX')を加水分解・脱炭酸して一般式(VIII')で示される化合物(以下、化合物(VIII')と称する)を得る。

【0207】

化合物(IX')を加水分解・脱炭酸する方法としては、化合物(IX')を、溶媒中、塩基存在下で反応させる方法が挙げられる。

【0208】

塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基を好適に使用することができる。化合物(IX')に対する塩基の使用量は、例えば0.1~50倍モルであり、好適には0.2~20倍モルである。

10

【0209】

溶媒としては、水、アルコール類を加えた水、および互いに均一な層を形成することのない溶媒(水-トルエン等)からなる溶媒組成物を用いることができる。互いに均一な層を形成することのない溶媒を用いる場合には、反応系に相間移動触媒(例えば、慣用の第4アンモニウム塩)を使用してもよい。

【0210】

反応温度は、例えば0~還流点であり、好適には室温~還流点である。反応時間は、例えば0.1時間~数日であり、好適には0.5~24時間である。

20

【0211】

(工程1C1' : オキシラン化工程)

工程1C1の一態様である工程1C1'では、化合物(VIII')をオキシラン化して、一般式(VII')で示されるオキシラン誘導体(以下、オキシラン誘導体(VII')と称する)を得る。

【0212】

化合物(VIII')をオキシラン化する方法としては、化合物(VIII')と硫黄イリドとを溶媒中で反応させる方法を挙げることができる。

【0213】

硫黄イリドとしては、ジメチルスルホニウムメチリド等のスルホニウムメチリド類およびジメチルスルホキソニウムメチリド等のスルホキソニウムメチリド類を挙げることができる。用いられるスルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類は、溶媒中、スルホニウム塩(例えば、トリメチルスルホニウムヨージドおよびトリメチルスルホニウムプロミド等のスルホニウムハライド)またはスルホキソニウム塩(例えばトリメチルスルホキソニウムヨージドおよびトリメチルスルホキソニウムプロミド(TMSOB)等のスルホキソニウムハライド)と、塩基とを反応させることにより生成させることができる。この際に用いられるスルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類の量は、化合物(VIII')に対して0.5~5倍モルであることが好ましく、0.8~2倍モルであることがより好ましい。

30

【0214】

溶媒は特に限定されるものではなく、例えば、N-メチルピロリドン(NMP)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等のアミド類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類またはジメチルスルホキシドならびにこれらの混合溶媒を挙げることができる。

40

【0215】

スルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類の生成に用いられる塩基は、特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物、または、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシドおよびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を用いることが好ましい。

50

【0216】

反応温度および反応時間は、溶媒、化合物(VIII')、スルホニウム塩もしくはスルホキソニウム塩および塩基の種類によって適宜設定される。反応温度は、例えば-100~200であり、好適には-50~150である。また、反応時間は、例えば0.1時間~数日であり、好適には0.5時間~2日である。

【0217】

(工程1C2':アゾール化工程)

工程1C2の一態様である工程1C2'では、オキシラン誘導体(VII')をアゾール化してアゾール誘導体(V')を得る。

【0218】

オキシラン誘導体(VII')をアゾール化する方法としては、オキシラン誘導体(VII')を、溶媒中、上記化合物(VI)と反応させる方法を挙げることができる。より詳細には、オキシラン誘導体(VII')と化合物(VI)とを溶媒中で混合することにより、オキシラン誘導体(VII')におけるオキシラン環を構成する炭素原子と1,2,4-トリアゾールまたはイミダゾールの窒素原子との間に炭素-窒素結合が生成することで、アゾール誘導体(V')が製造される。

【0219】

溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類を挙げることができる。

【0220】

オキシラン誘導体(VII')に対する化合物(VI)の使用量は、例えば0.5~10倍モルであり、好適には0.8~5倍モルである。また、所望により塩基を添加してもよい。塩基を添加する場合、オキシラン誘導体(VII')に対する塩基の使用量は、例えば0~5倍モル(ただし、0は含まない)であり、好適には0.5~2倍モルである。

【0221】

反応温度は、溶媒または塩基によって適宜設定することができ、例えば0~250であり、好適には10~150である。また、反応時間は、溶媒または塩基等によって適宜設定することができ、例えば0.1時間~数日であり、好適には0.5時間~2日である。

【0222】

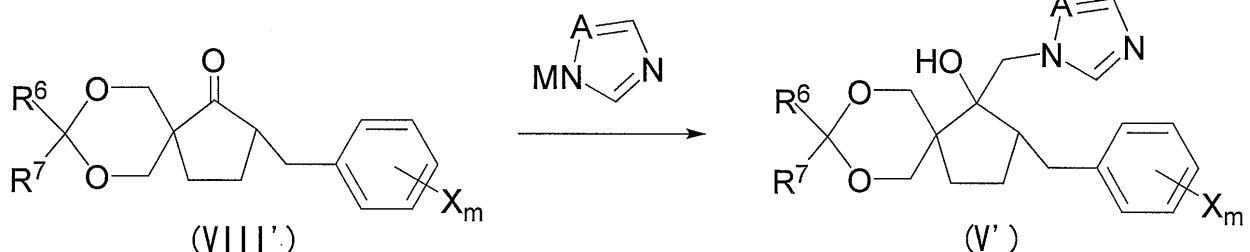
上述のように、アゾール誘導体(V')は、オキシラン誘導体(VII')を生成させた後、段階的に化合物(VI)と反応させて製造することができる。しかし、化合物(VIII')のオキシラン化反応のみを単独で行った場合には、副生成物(例えばオキシタン誘導体)が生成して、収率低下を招くことがある。これを低減するためには、オキシラン誘導体(VII')を生成させながら、アゾール化を行えばよい(下記反応式(4')参照)。

【0223】

【化25】

反応式(4')

スルホニウムメチリドまたはスルホキソニウムメチリドを系内で発生



10

20

30

40

50

【 0 2 2 4 】

この場合、まず、化合物（V I I I'）と化合物（V I）とを、アミド結合を持つ極性溶媒もしくはジメチルスルホキシド、または極性溶媒とアルコールとの混合溶媒に溶解する。そして、これにトリメチルスルホニウム塩等のスルホニウム塩またはトリメチルスルホキソニウム塩等のスルホキソニウム塩と塩基とを加え、反応系内でジメチルスルホニウムメチリド等のスルホニウムメチリド類またはジメチルスルホキソニウムメチリド等のスルホキソニウムメチリド類等を発生させることにより、オキシラン誘導体（V I I'）を生成させながらアゾール化を行う。ここで、トリメチルスルホニウム塩等のスルホニウム塩またはトリメチルスルホキソニウム塩等のスルホキソニウム塩および塩基の少なくとも一方を間欠的に加えた方が好ましい場合には、両者もしくは一方を間欠的に加えることが好ましい。

10

【 0 2 2 5 】

溶媒としては、N - メチルピロリドン、N , N - ジメチルアセトアミドおよびN , N - ジメチルホルムアミド等のアミド結合を持つ極性溶媒、またはジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、混合溶媒におけるアルコールとしては、t - ブタノール等を挙げることができる。

【 0 2 2 6 】

スルホニウムメチリド類またはスルホキソニウムメチリド類の生成に用いられる塩基は、特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物、またはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt - ブトキシドおよびカリウムt - ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を用いることができる。また、1 , 2 , 4 - トリアゾールまたはイミダゾールのアルカリ金属塩を使用してもよい。

20

【 0 2 2 7 】

反応温度は、溶媒、化合物（V I I I'）、スルホニウム塩もしくはスルホキソニウム塩、および塩基の種類によって適宜設定することができる。反応温度としては、例えば - 1 0 0 ~ 2 5 0 であり、好適には - 5 0 ~ 2 0 0 である。また、反応時間は、溶媒、化合物（V I I I'）、スルホニウム塩もしくはスルホキソニウム塩、および塩基の種類によって適宜設定することができる。反応時間としては、例えば0 . 1 時間 ~ 数日であり、好適には0 . 5 時間 ~ 2 日である。

30

【 0 2 2 8 】

また、トリメチルスルホニウム塩等のスルホニウム塩またはトリメチルスルホキソニウム塩等のスルホキソニウム塩および塩基の少なくとも一方を間欠的に加える場合の回数については、所定の目的を達成することができる回数であれば、特に限定されるものではない。回数としては、例えば、それぞれ2 ~ 2 0 回であることが好ましく、3 ~ 1 5 回であることがより好ましい。スルホニウム塩またはスルホキソニウム塩の合計の使用量は、化合物（V I I I'）に対して0 . 5 ~ 5 倍モルであることが好ましく、0 . 8 ~ 2 倍モルであることがより好ましい。

【 0 2 2 9 】

化合物（V I I I'）に対する化合物（V I）の使用量は、例えば0 . 5 ~ 1 0 倍モルであり、好適には0 . 8 ~ 5 倍モルである。化合物（V I）は、Mがアルカリ金属であるものを使用することが好ましい。

40

【 0 2 3 0 】

（工程1 C 3' : 脱保護工程）

さらに、工程1 C 3の一態様である工程1 C 3'では、アゾール誘導体（V'）の保護基を脱保護することにより、アゾール誘導体（V'）からアゾール誘導体（I V'）を得る。

【 0 2 3 1 】

アゾール誘導体（V'）の保護基を脱保護する方法としては、アゾール誘導体（V'）を、溶媒中、酸存在下で反応させる方法が挙げられる。

50

【0232】

使用される溶媒は、脱保護反応が進行すれば特に限定されない。溶媒としては、例えば、メタノールおよびエタノール等のアルコール類等の水と均一の相を形成する溶媒、ならびにトルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類等の水と均一の相を形成しない溶媒、何れも好適に使用することが可能である。

【0233】

酸としては、無機酸を好適に用いることができ、例えば、塩化水素等のハロゲン化水素、および硫酸等を挙げることができる。酸の使用量は特に限定されるものではないが、アゾール誘導体(V')に対して、例えば0.5~100倍モルであり、好適には0.8~20倍モルである。

10

【0234】

反応温度は、例えば0~200であり、好適には室温~100である。また、反応時間は、例えば0.1時間~数日であり、好適には0.5時間~2日である。

【0235】

以上、工程1D1'から工程1D3'までの各反応および工程1C1'から工程1C2'の各反応により、本発明に係るアゾール誘導体(V')を好適に製造することができる。さらに工程1C3'の反応により、アゾール誘導体(V')からアゾール誘導体(IV')を製造することができる。

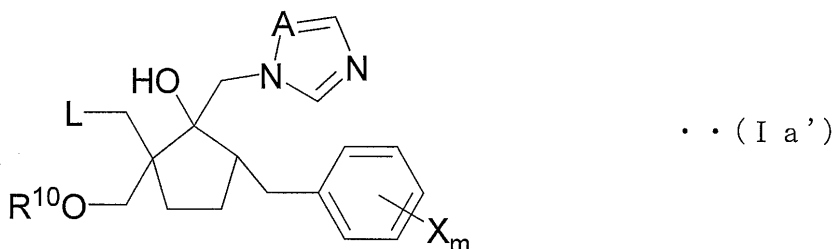
【0236】

アゾール誘導体(IV')は、下記一般式(Ia')で示されるアゾール誘導体(以下、アゾール誘導体(Ia')と称する)の製造中間体として好適に利用できる。

20

【0237】

【化26】



30

【0238】

(式(Ia')中、A、Xおよびmは、それぞれ式(V')におけるA、Xおよびmと同一であり、Lは、ハロゲン原子を表しており、R¹⁰は炭素数1~3のアルキル基を表している。)

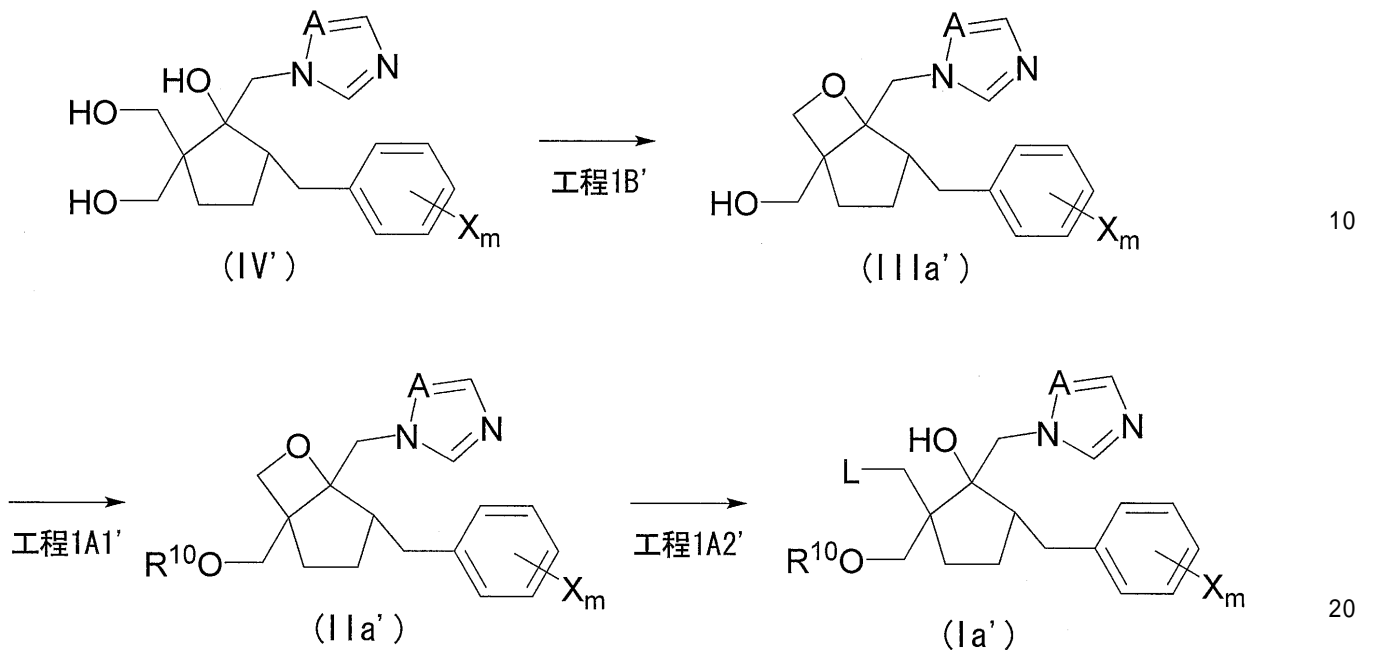
アゾール誘導体(Ia')は、化合物(Ia)の一態様であり、植物に病害を引き起こす多くの菌に対して優れた殺菌作用を有する新規アゾール誘導体である。アゾール誘導体(Ia')は、化合物(Ia)の一態様であるところ、上述の工程1Bおよび1Aを経て、アゾール誘導体(V')から製造することができる。以下、スキーム2に従ってアゾール誘導体(IV')からアゾール誘導体(Ia')を製造する方法について説明する。

40

【0239】

【化 27】

(スキーム 2)



【0240】

(工程1B' : 閉環工程)

工程1Bの一態様である工程1B'では、アゾール誘導体(IV')を閉環することにより、一般式(IIIa')で示されるアゾール誘導体(以下、アゾール誘導体(IIIa'))と称する)を得る。

【0241】

アゾール誘導体(IIIa')の好適な合成方法としては、アゾール誘導体(IV')を、溶媒中、スルホニルクロライド類と塩基存在下で反応させる方法を挙げることができる。

【0242】

スルホニルクロライド類としては、p-トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド等を用いることができる。

【0243】

また、塩基は特に限定されるものではない。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の金属水素化合物やナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、およびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を好適に用いることができる。

【0244】

スルホニルクロライド類の使用量は、アゾール誘導体(IV')に対して1~2倍モルであることが好ましい。塩基の使用量は、アゾール誘導体(IV')に対して2.5~10倍モルであることが好ましく、2.8~6倍モルであることがより好ましい。

【0245】

溶媒は特に限定されるものではなく、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシドならびにこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0246】

反応温度は、溶媒、アゾール誘導体(IV')、スルホニルクロライド類および塩基等

10

20

30

40

50

の種類によって適宜設定することができ、例えば - 100 ~ 200 であり、好適には - 50 ~ 150 である。反応時間は、溶媒、アゾール誘導体 (I V ')、スルホニルクロライド類および塩基等の種類によって適宜設定することができ、例えば 0.1 時間 ~ 数日であり、好適には 0.5 時間 ~ 2 日である。

【 0 2 4 7 】

(工程 1 A 1 ' : アルキル化工程)

工程 1 A 1 の一態様である工程 1 A 1 ' では、アゾール誘導体 (I I I a ') をアルキル化して、一般式 (I I a ') で示されるアゾール誘導体 (以下、アゾール誘導体 (I I a ') と称する) を得る。

【 0 2 4 8 】

一般式 (I I a ') 中、R¹⁰ は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表している。具体的には、メチル基、エチル基、1 - メチルエチル基、および n - プロピル基を挙げることができる。

【 0 2 4 9 】

アゾール誘導体 (I I I a ') をアルキル化する方法としては、例えば、溶媒中において、アゾール誘導体 (I I I a ') のヒドロキシ基とアルカリ金属塩基とから調製される金属アルコキシドを、脱離基を有する炭素数 1 ~ 3 のアルキルと室温にて反応させる方法を挙げることができる。

【 0 2 5 0 】

溶媒としては、THF などのエーテル系の溶媒、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアセトアミドおよび N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類の溶媒、ベンゼンおよびトルエン等の芳香族系の溶媒、ならびに塩化メチレン等のハロゲン化物の溶媒を好適に用いることができる。

【 0 2 5 1 】

脱離基を有するアルキルとしては、ヨウ化物および臭化物等のハロゲン化アルキル、ならびにトシルオキシアルキルおよびメシルオキシアルキル等のスルホン酸エステルを挙げることができる。

【 0 2 5 2 】

アルカリ金属塩基としては、ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムを挙げることができる。

【 0 2 5 3 】

(工程 1 A 2 ' : 開環工程)

工程 1 A 2 の一態様である工程 1 A 2 ' では、アゾール誘導体 (I I a ') を開環して、アゾール誘導体 (I a ') を得る。例えば、アゾール誘導体 (I I a ') とハロゲン酸とを溶媒中で混合し、開環反応を行うことにより、ハロゲン化アルキル基と 3 級ヒドロキシ基とを生成することでアゾール誘導体 (I a ') を好適に製造することができる。

【 0 2 5 4 】

ハロゲン酸としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素およびヨウ化水素を挙げることができる。なかでも塩化水素および臭化水素が好適に用いられる。ハロゲン酸は、気体として導入してもよいし、溶媒に溶解させて添加してもよい。なお、ハロゲン化物塩と別種の酸 (例えばトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸および硫酸等) とを添加することにより系内においてハロゲン酸を生成させて、アゾール誘導体 (I I a ') からアゾール誘導体 (I a ') を得るようにしてもよい。ハロゲン化物塩としては、塩化リチウム、臭化リチウム、フッ化リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、フッ化ナトリウム、塩化カリウム、臭化カリウムおよびフッ化カリウムを挙げることができる。

【 0 2 5 5 】

溶媒は、特に限定されないが、例えば、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアセトアミドおよび N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類、メタノールおよびエタノール等のアルコール類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ならびに水等を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0256】

反応温度は、溶媒および塩基等によって適宜設定することができ、例えば - 20 ~ 250 であり、好適には - 10 ~ 150 である。反応時間は、溶媒および塩基等によって適宜設定することができ、例えば 0.1 時間 ~ 数日であり、好適には 0.5 時間 ~ 2 日である。

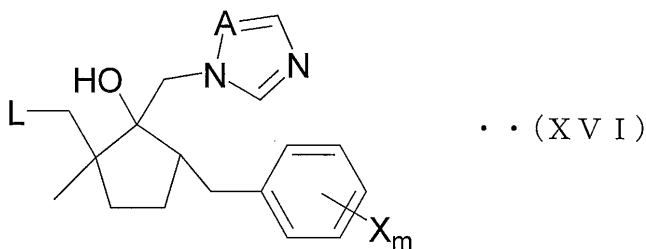
【0257】

以上のように、アゾール誘導体 (IV') はアゾール誘導体 (Ia') の製造に好適に使用することができる。しかしながらアゾール誘導体 (IV') は、アゾール誘導体 (Ia') の中間体化合物としての使用に限定されるものではない。例えば、アゾール誘導体 (IV') は、下記一般式 (XVI) で示されるアゾール誘導体の中間体としても好適に使用できる。アゾール誘導体 (XVI) もまた、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新規アゾール誘導体である。

10

【0258】

【化28】



20

【0259】

(式 (XVI) 中、A、X および m は、それぞれ式 (V') における A、X および m と同一であり、L は、ハロゲン原子を表している。)

上述のとおり、アゾール誘導体 (V') も植物に病害を引き起こす菌に対して優れた殺菌活性を有する。したがって、アゾール誘導体 (V') を農園芸用薬剤の有効成分として使用することができる。アゾール誘導体 (V') を含む農園芸用薬剤は種子処理によるコムギの茎葉病害および種子病害防除に特に有用である。アゾール誘導体 (V') を農園芸用薬剤の有効成分として適用するには、他の何らかの成分も加えずそのままでもよいが、通常は固体担体または液体担体、界面活性剤およびその他の製剤補助剤等と混合して粉剤、水和剤、粒剤および乳剤などの種々の形態に製剤して使用する。担体および助剤は、特に限定されず、農園芸用薬剤に従来用いられている担体および助剤を適宜選択して用いることができ、例えば後述する担体および助剤を用いることができる。また、その混合比も広い範囲で選択でき、後述の実施例における比に限定されるものではない。また、アゾール誘導体 (V') を含む農園芸用薬剤により種子処理された種子についても本発明に包含される。

30

【0260】

(4) 化合物 (I) の第二製造方法

(4-1) 工程 2A

次いで、本発明に係るアゾール誘導体の第二製造方法について説明する。

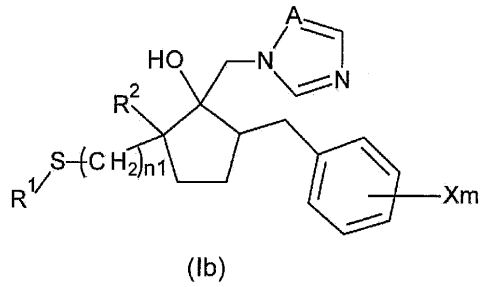
40

【0261】

工程 2A では、本発明に係るアゾール誘導体のうち、下記一般式 (Ib) で示される化合物 (以下、「化合物 (Ib)」) が製造される。以下、工程 2A による化合物 (Ib) の製造方法について説明する。

【0262】

【化29】



【0263】

ここで、 R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 A 、および n_1 は、上述した通りである。

10

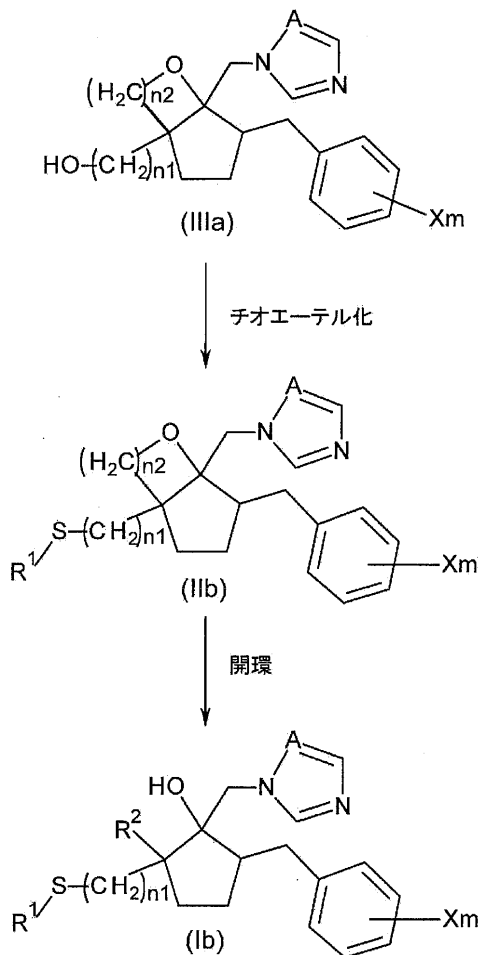
【0264】

化合物 (Ib) の製造方法は、化合物 (IIIa) を縮合剤でチオエーテル化する工程と、得られた下記一般式 (IIb) で示される化合物を任意のハロゲン酸と反応させ、酸素原子を含むヘテロ環を開環することにより、化合物 (Ib) を得る工程と、を含む (工程 2A : 下記反応式 (7) 参照)。

反応式 (7)

【0265】

【化30】



20

30

40

【0266】

ここで、 R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 A 、 n_1 、および n_2 は、上述した通りである。

【0267】

(4-1-1) 工程 2A1 (チオエーテル化工程)

本工程 2A において、化合物 (IIIa) を縮合して、チオエーテル化することにより

50

化合物 (I I b) を得る工程 (工程 2 A 1) についてより詳細に説明する。なお、化合物 (I I I a) を得る方法については、上述した化合物 (I) の第一製造方法において説明した方法と同様の方法を採用することができる。

【 0 2 6 8 】

縮合の方法としては特に限定されないが、酸触媒または縮合剤を用い、アルキルチオール (R^1SH) で化合物 (I I I a) におけるヒドロキシ基をチオエーテルする方法を好適に用いることができる。

【 0 2 6 9 】

酸触媒としては、硫酸および塩酸等の酸水溶液、ならびに蟻酸および酢酸等の有機酸を好適に用いることができる。また、縮合剤としては、DCCを好適に用いることができる。

10

【 0 2 7 0 】

(4 - 1 - 2) 工程 2 A 2 (開環工程)

本工程 2 A で用いられる化合物 (I I b) を開環して化合物 (I b) を得る工程 (工程 2 A 2) については、上述した工程 1 A 2 において、化合物 (I I a) の代わりに化合物 (I I b) を用い、化合物 (I I b) を開環して化合物 (I b) を得るという点以外は、化合物 (I a) を得る工程と同様にして行うことができる。

【 0 2 7 1 】

また、化合物 (I I I a) は、上述した工程 1 B、工程 1 C、および工程 1 D により得ることができる。

20

【 0 2 7 2 】

(5) 化合物 (I) の第三製造方法

(5 - 1) 工程 3 A

次に、本発明に係るアゾール誘導体の第三製造方法について説明する。

【 0 2 7 3 】

工程 3 A では、上述した工程 2 A と同様に、本発明に係るアゾール誘導体のうち、化合物 (I b) が製造される。以下、工程 3 A による化合物 (1 b) の製造方法について説明する。

【 0 2 7 4 】

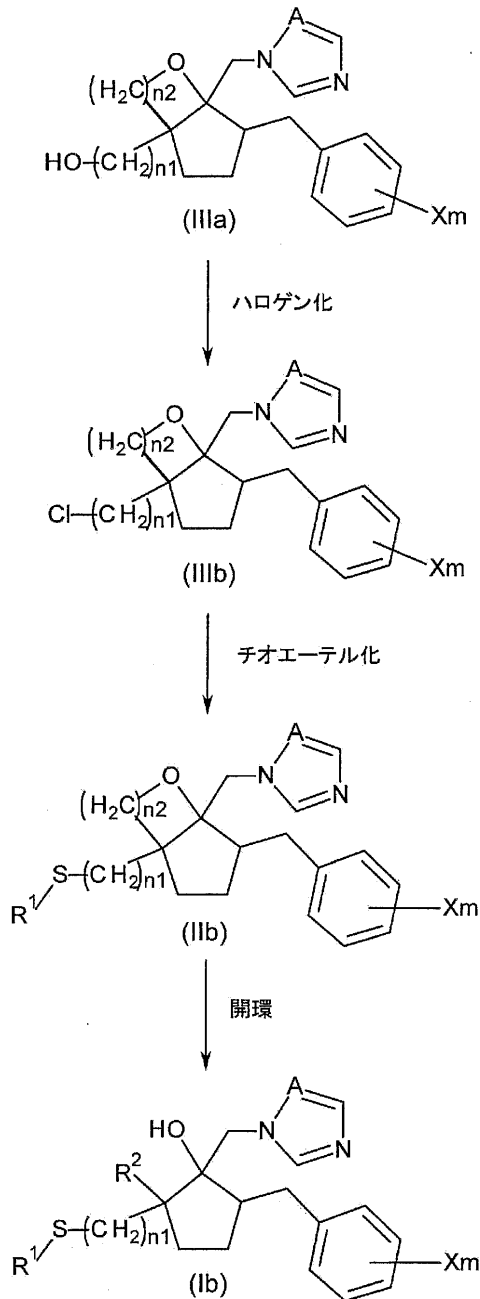
化合物 (I b) の製造方法は、化合物 (I I I a) をハロゲン化する工程と、得られたハロゲン化化合物 (I I I b) をチオエーテル化する工程と、チオエーテル化により得られた化合物 (I I b) の酸素原子を含むヘテロ環を、任意のハロゲン酸を用いて開環することにより、化合物 (I b) を得る工程と、を含む (工程 3 A : 下記反応式 (8) 参照)

30

反応式 (8)

【 0 2 7 5 】

【化 3 1】



10

20

30

【0276】

ここで、 R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 A 、 $n1$ 、および $n2$ は、上述した通りである。

【0277】

(5-1-1) 工程 3 A 1 (ハロゲン化工程)

40

本工程 3 A において、化合物 (IIIa) をハロゲン化することにより化合物 (IIIb) を得る工程 (工程 3 A 1) についてより詳細に説明する。なお、化合物 (IIIa) を得る方法については、上述した化合物 (I) の第一製造方法において説明した方法と同様の方法を採用することができる。

【0278】

ハロゲン化の方法としては特に限定されないが、塩酸、塩化チオニル、および臭化水素水等を用いる方法を挙げることができる。

【0279】

(5-1-2) 工程 3 A 2 (チオエーテル化工程)

本工程 3 A において、化合物 (IIIb) をチオエーテル化反応することにより化合物

50

(I I b) を得る工程 (工程 3 A 2) について説明する。

【 0 2 8 0 】

チオエーテル化反応の方法としては特に限定されないが、塩基触媒存在下、アルキルチオール ($R^1 SH$) で化合物 (I I I a) におけるヒドロキシ基をチオエーテル化する方法を好適に用いることができる。

【 0 2 8 1 】

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび炭酸カリウム等の無機塩基、ならびにトリエチルアミンおよびピリジン等の有機塩基を用いることができる。

【 0 2 8 2 】

(5 - 1 - 3) 工程 3 A 3 (開環工程)

化合物 (I I b) を開環して化合物 (I b) を得る工程 (工程 3 A 3) については、工程 1 A 2 において、化合物 (I I a) の代わりに化合物 (I I b) を用い、化合物 (I I b) を開環して化合物 (I b) を得るといふ点以外は、上述した工程 1 A 2 において化合物 (I I a) を開環して化合物 (I a) を得る工程と同様に行うことができる。

【 0 2 8 3 】

また、化合物 (I I I a) は、上述した工程 1 B、工程 1 C、および工程 1 D により得ることができる。

【 0 2 8 4 】

(6) 化合物 (I) の第四製造方法

(6 - 1) 工程 4 A

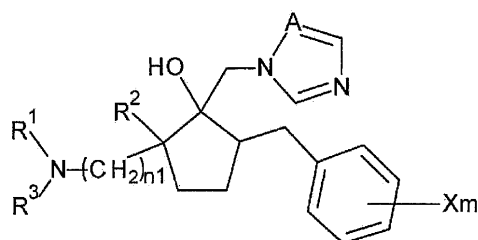
次に、本発明に係るアゾール誘導体の第四製造方法について説明する。

【 0 2 8 5 】

工程 4 A では、本発明に係るアゾール誘導体のうち、下記一般式 (I c) で示される化合物 (以下「化合物 (I c) 」) が製造される。以下、工程 4 A による化合物 (I c) の製造方法について説明する。

【 0 2 8 6 】

【 化 3 2 】



(Ic)

【 0 2 8 7 】

化合物 (I c) の製造方法は、化合物 (I I I a) を置換スルホニルクロライドと反応させてスルホニル化する工程と、スルホニル化により得られた下記一般式 (I I I c) で示される化合物をアミノ化する工程と、アミノ化により得られた下記一般式 (I I c) で示される化合物の酸素原子を含むヘテロ環を任意のハロゲン酸を用いて開環することにより、化合物 (I c) を得る工程と、を含む (工程 4 A : 下記反応式 (9) 参照) 。

反応式 (9)

【 0 2 8 8 】

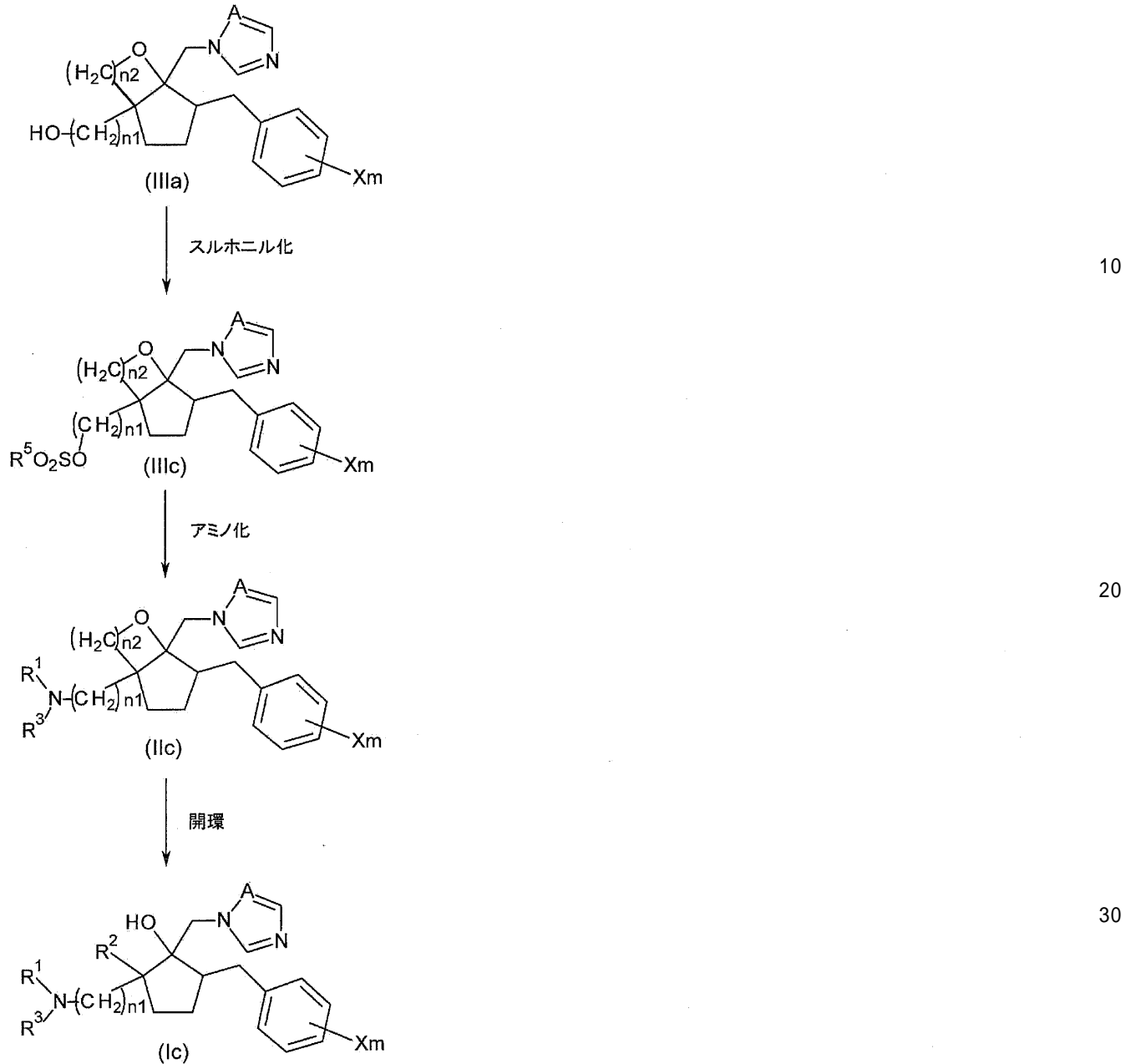
10

20

30

40

【化 3 3】



【0289】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 m 、 A 、 n_1 、および n_2 は、上述した通りである。

【0290】

R^5 は低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基を示す。低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、およびトリフルオロメチル基を挙げることができる。フェニル基およびナフチル基は、1以上の水素原子が置換されていてもよい。置換されているフェニル基あるいはナフチル基としては、例えば4-メチルフェニル基、2-ニトロフェニル基、および5-ジメチルアミノナフチル基を挙げることができる。 R^5 としては、これらの中でも、メチル基、または4-メチルフェニル基であることが好ましい。

【0291】

(6-1-1) 工程 4A1 (スルホニル化工程)

まず、本工程 4Aにおいて、化合物 (IIIa) と置換スルホニルクロリドとを反応させることにより、スルホニル化した化合物 (IIIc) を得る工程 (工程 4A1) について説明する。なお、化合物 (IIIa) を得る方法については、上述した化合物 (I) の

第一製造方法において説明した方法と同様の方法を採用することができる。

【0292】

スルホニル化の方法としては特に限定されないが、化合物(III a)におけるヒドロキシ基を置換スルホニルクロリドと塩基存在下反応させて置換スルホン酸エステルとする方法を挙げることができる。置換スルホニルクロリドとしては、p-トルエンスルホニルクロライドおよびメタンスルホニルクロライド等をあげることができる。

【0293】

(6-1-2)工程4A2(アミノ化工程)

次に、工程4A1において得られた化合物(III c)をアミノ化することにより化合物(III c)を得る工程(工程4A2)について説明する。

10

【0294】

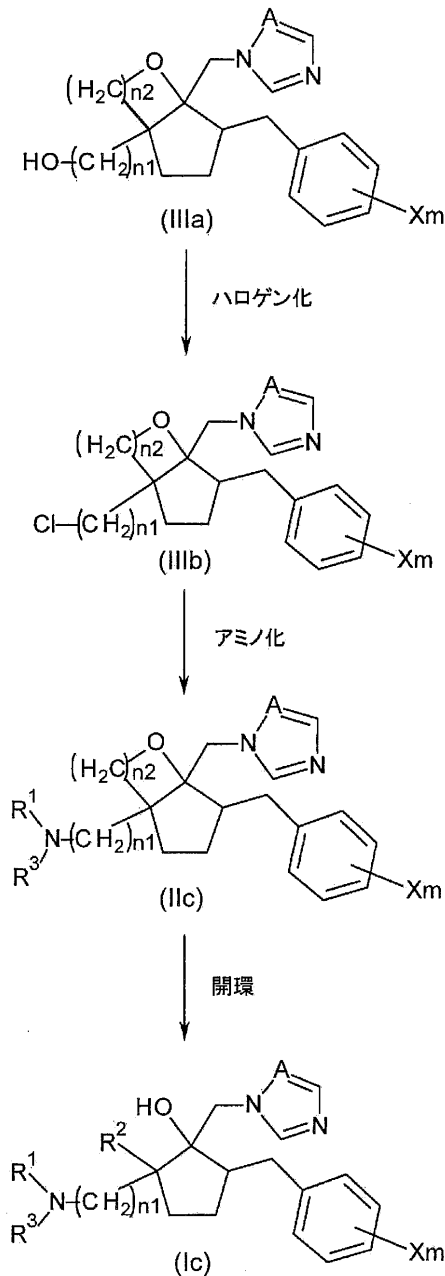
アミノ化の方法としては、特に限定されるものではないが、アルキルアミンと反応させる方法を挙げることができる

また、化合物(III c)については、化合物(III a)をハロゲン化する工程と、得られた化合物(III b)をアミノ化する工程とを含む方法により得ることもできる(下記反応式(10)参照)。

反応式(10)

【0295】

【化 3 4】



10

20

30

40

50

【0296】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 m 、 A 、 $n1$ 、および $n2$ は、上述した通りである。

【0297】

この方法において、化合物 (IIIb) は、上述した工程 3A1 と同様の方法により化合物 (IIIa) から得ることができる。また、化合物 (IIc) は、化合物 (IIIb) のハロアルキル基をアルキルアミン ($\text{R}^1\text{R}^3\text{NH}$) と反応させる方法で製造することができる。

【0298】

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび炭酸カリウム等の無機塩基、ならびにトリエチルアミンおよびピリジン等の有機塩基を用いることができる。

【0299】

(6-1-3) 工程 4A3 (開環工程)

本工程 4A で用いられる化合物 (IIc) を開環して化合物 (Ic) を得る工程 (工程 4A3) については、上述した工程 1A2 において、化合物 (IIIa) の代わりに化合物 (IIc) を用い、化合物 (IIc) を開環して化合物 (Ic) を得るという点以外は、

上述した工程 1 A 2 において化合物 (I I a) を開環して化合物 (I a) を得る工程と同様にして行うことができる。

【 0 3 0 0 】

また、化合物 (I I I a) は、上述した工程 1 B、工程 1 C、および工程 1 D により得ることができる。

【 0 3 0 1 】

3 . 農園芸用薬剤・工業用材料保護剤

本発明に係るアゾール誘導体 (化合物 (I) 参照) を有効成分として含む農園芸用薬剤および工業用材料保護剤 (以下、「農園芸用薬剤等」ともいう) の有用性について以下に説明する。

10

【 0 3 0 2 】

(1) 植物病害防除効果

化合物 (I) を有効成分として含む農園芸用薬剤は、広汎な植物病害に対して防除効果を呈する。適用病害の例としては、以下に示す病害を挙げることができる。

【 0 3 0 3 】

ダイズさび病 (*Phakopsora pachyrhizi*、*Phakopsora meibomia*)、イネいもち病 (*Pyricularia grisea*)、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 sigmoideum*)、イネばか苗病 (*Gibberella fujikuroi*)、イネ苗立枯病 (*Pythium aphanidermatum*)、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*)、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*)、オオムギうどんこ病 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*)、オオムギ黒さび病 (*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*)、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 (*Septoria tritici*)、ウリ類うどんこ病 (*Sphaerotheca fuliginea*)、ウリ類の炭疽病 (*Colletotrichum lagenarium*)、キュウリべと病 (*Pseudoperonospora cubensis*)、キュウリ灰色疫病 (*Phytophthora capsici*)、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*)、イチゴうどんこ病 (*Sphaerotheca humuli*)、タバコうどんこ病 (*Erysiphe cichoracearum*)、テンサイ褐斑病 (*Cercospora beticola*)、トウモロコシ黒穂病 (*Ustilaga maydis*)、核果類果樹の灰星病 (*Monilinia fructicola*)、種々の作物をおかす灰色かび病 (*Botrytis cinerea*)、菌核病 (*Sclerotinia sclerotiorum*) 等。このうち、特にコムギの重要病害であるコムギ葉枯病 (*Septoria tritici*)。

20

30

40

【 0 3 0 4 】

また、適用植物の例としては、野生植物、植物栽培品種、異種交配もしくは原形質融合などの従来の生物育種によって得られる植物および植物栽培品種、遺伝子操作によって得られる遺伝子組み換え植物およ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およ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、および収量向上作物等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、CLEARFIELD、YIELDGARD、HERCULEX、BOLLGARD等の登録商標を含むものを挙げることができる。

50

【 0 3 0 5 】

(2) 植物生長作用

また、化合物 (I) を有効成分として含む農園芸用薬剤は、広汎な作物および園芸植物に対して、その成長を調節して収量を増加させる効果およびその品質を高める効果を示す。かかる作物の例としては、以下に示す作物を挙げることができる。

【 0 3 0 6 】

コムギ・大麦・燕麦などの麦類、稲、ナタネ、サトウキビ、トウモロコシ、メイズ、大豆、エンドウ、落花生、シュガービート、キャベツ、ニンニク、ダイコン、ニンジン、リンゴ、ナシ、みかん、オレンジ、レモンなどの柑橘類、モモ、桜桃、アボガド、マンゴー、パイナップル、トウガラシ、キュウリ、メロン、イチゴ、タバコ、トマト、ナス、芝、菊、ツツジ、その他の観賞用植物。

10

【 0 3 0 7 】

(3) 工業材料保護効果

さらに、化合物 (I) を有効成分として含む工業用材料保護剤は、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。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。

【 0 3 0 8 】

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.)、レンズイテス (*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.)、トリコスボリウム (*Trichosporium* sp.)、アエロバクタ (*Aerobacter* sp.)、バシルス (*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.)、マイクロコッカス (*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.)、クルブラリア (*Curvularia* sp.)、グリオマスティックス (*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 (*Stschybotrys* sp.)、ステムフィリウム (*Stemphylium* sp.)、ジゴリンクス (*Zygorhynchus* sp.)、バシルス (*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.)、トリコスボロン (*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.)、バシルス (*Bacillus* sp.)、マイクロコッカス (*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*

20

30

40

50

m sp.)、ボトリオディプロディア (Botryodiplodia sp.)、マクロスポリウム (Macrosporum 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.)、バシルス (Bacillus sp.)、プロテウス (Proteus sp.)、シュードモナス (Pseudomonas sp.)、セラチア (Serratia sp.)。

【0309】

(4) 製剤

(農園芸用製剤)

化合物(I)を有効成分として含む農園芸用製剤は、化合物(I)以外にも種々の成分を含んでいてもよい。例えば、化合物(I)を有効成分として含む農園芸用製剤は、固体担体、液体担体、界面活性剤、およびその他の製剤補助剤をさらに含んでいてもよい。化合物(I)を有効成分として含む農園芸用製剤の剤型としては、粉剤、水和剤、粒剤、および乳剤などの種々の形態を挙げることができる。

10

【0310】

農園芸用製剤には、有効成分としての化合物(I)が、製剤全量に対して、0.1~95重量%含まれていればよい。有効成分としての化合物(I)は、0.5~90重量%含まれていることが好ましく、2~80重量%含まれていることがより好ましい。

【0311】

製剤補助剤として使用する担体、希釈剤、および界面活性剤としては、以下のものを用いることができる。まず、固体担体としては、タルク、カオリン、ベントナイト、珪藻土、ホワイトカーボン、およびクレーなどを挙げることができる。液体希釈剤としては、水、キシレン、トルエン、クロロベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、およびアルコールなどを挙げることができる。界面活性剤は、その効果により使い分ければよい。例えば、乳化剤の場合には、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、またはポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを用いればよく、分散剤の場合には、リグニンスルホン酸塩、またはジブチルナフタリンスルホン酸塩などを用いればよく、湿潤剤の場合には、アルキルスルホン酸塩、またはアルキルフェニルスルホン酸塩などを用いればよい。

20

【0312】

製剤は、そのまま使用してもよいし、水等の希釈剤で所定濃度に希釈して使用してもよい。希釈して使用するときには、散布液中において、化合物(I)の濃度が0.001~1.0%の範囲となることが望ましい。

30

【0313】

また、化合物(I)を含む農園芸用製剤の使用量は、畑、田、果樹園および温室などの農園芸地1haあたり、20~5000gであり、より好ましくは50~2000gである。これらの使用濃度および使用量は剤形、使用時期、使用方法、使用場所、およ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。

【0314】

さらに、本発明に係る農園芸用製剤は、化合物(I)以外の有効成分、例えば以下に例示するような殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、および除草剤と組み合わせ、農園芸用製剤としての性能を高めて使用することもできる。

40

【0315】

<抗菌性物質>

アシベンゾラーSメチル、2-フェニルフェノール(OPP)、アザコナゾール、アゾキシストロピン、アミスプロム、ピキサフェン、ベナラキシル、ベノミル、ベンチアバリカルブ-イソプロピル、ピカルボネイト、ピフェニル、ピテルタノール、プラスチジシン-S、ボラックス、ボルドー液、ボスカリド、プロムコナゾール、プロノポール、ピリメート、セックブチラミン、カルシウムポリスルフィド、カプタフォル、キャプタン、カルベンダジム、カルボキシシン、カルプロバミド、キノメチオネート、クロロネブ、クロ

50

ロピクリン、クロロタロニル、クロゾリネート、シアゾファミド、シフルフェナミド、シモキサニル、シプロコナゾール、シプロジニル、ダゾメット、デバカルブ、ジクロフルアニド、ジクロシメット、ジクロメジン、ジクロラン、ジエトフェンカルブ、ジフェノコナゾール、ジフルメトリン、ジメトモルフ、ジメトキシストロピン、ジニコナゾール、ジノカップ、ジフェニルアミン、ジチアノン、ドデモルフ、ドジン、エディフェンフォス、エポキシコナゾール、エタポキサム、エトキシキン、エトリジアゾール、エネストロプリン、ファモキサドン、フェナミドン、フェナリモル、フェンブコナゾール、フェンフラム、フェンヘキサミド、フェノキサニル、フェンピクロニル、フェンプロビジン、フェンプロピモルフ、フェンチン、フェルパム、フェリムゾン、フルアジナム、フルジオキシニル、フルモルフ、フルオロミド、フルオキサストロピン、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルスルファミド、フルトラニル、フルトリアフォル、フォルペット、フォセチル - アルミニウム、フベリダゾール、フララキシル、フラメトビル、フルオピコリド、フルオピラム、グアザチン、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサコナゾール、ヒメキサゾール、イマザリル、イミベンコナゾール、イミノクタジン、イブコナゾール、イプロベンフォス、イプロジオン、イプロバリカルブ、イソプロチオラン、イソピラザム、イソチアニル、カスガマイシン、銅調製物例えば水酸化銅、ナフテン酸銅、オキシ塩化銅、硫酸銅、酸化銅、オキシニル - 銅、クレゾキシムメチル、マンコカップ、マンコゼブ、マネブ、マンジプロパミド、メパニピリム、メプロニル、メタラキシル、メトコナゾール、メチラム、メトミノスウトロピン、ミルジオマイシン、マイクロブタニル、ニトロタル - イソプロビル、ヌアリモル、オフレース、オキサジキシル、オキシソリニック酸、オキスポコナゾール、オキシカルボキシニル、オキシテトラサイクリン、ペフラゾエート、オリサストロピン、ペンコナゾール、ペンシクロン、ペンチオピラド、ピリベンカルブ、フサライド、ピコキシストロピン、ピペラリン、ポリオキシニル、プロベナゾール、プロクロラズ、プロシミドン、プロパモカルブ、プロピコナゾール、プロピネブ、プロキナジド、プロチオコナゾール、ピラクロストロピン、ピラゾフォス、ピリフェノックス、ピリメタニル、ピロキロン、キノキシフェン、キントゼン、シルチオフアム、シメコナゾール、スピロキサミン、硫黄および硫黄調製物、テブコナゾール、テクロフタラム、テクナゼン、テトラコナゾール、チアベンダゾール、チフルザミド、チオフアネート - メチル、チラム、チアジニル、トルクロフォス - メチル、トリルフルアニド、トリアジメフォン、トリアジメノール、トリアゾキシド、トリシクラゾール、トリデモルフ、トリフロキシストロピン、トリフルミゾール、トリホリン、トリチコナゾール、バリダマイシン、ピンクロゾリン、ジネブ、ジラム、ゾキサミド、アミスルプロム、セダキサニル、フルチアニル、バリフェナール、アメトクトラジン、ジモキシストロピン、メトラフェノン、ヒドロキシイソキサゾール、ならびにメタスルホカルブ等。

10

20

30

40

50

【 0 3 1 6 】

< 殺虫剤 / 殺ダニ剤 / 殺線虫剤 >

アバメクチン、アセフェート、アクリナトリン、アラニカルブ、アルジカルブ、アレトリン、アミトラズ、アベルメクチン、アザジラクチン、アザメチフォス、アジンフォス - エチル、アジンフォス - メチル、アゾサイクロチン、バシルス・フィルムス、バシルス・ズブチルス、バシルス・ツリンジエンシス、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、ベンスルタップ、ベンゾキシメイト、ピフェナゼイト、ピフェントリン、ピオアレトリン、ピオレスメトリン、ピストリフルロン、プロプロフェジン、プトカルボキシニル、プトキシカルボキシニル、カズサフォス、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、カータップ、C G A 5 0 4 3 9、クロルデイン、クロレトキシフォス、クロルフェナビル、クロルフェンピンフォス、クロルフルアズロン、クロルメフォス、クロルピリフォス、クロルピリフォス - メチル、クロマフェノザイド、クロフェンテジン、クロチアニジン、クロラントラリニプロール、カウンパフォス、クリオライト、シアノフォス、シクロプロトリン、シフルトリン、シハロトリン、シヘキサチン、シベルメトリン、シフェノトリン、シロマジン、シアザピル、シエノピラフェン、D C I P、D D T、デルタメトリン、デメトン - S - メチル、ジアフェンチウロン、ジアジノン、ジクロロフェン、ジクロロプロペン、ジクロルボ

ス、ジコフォル、ジクロトフォス、ジシクラニル、ジフルベンズロン、ジメトエート、ジメチルピンフォス、ジノプトン、ジノテフラン、エマメクチン、エンドスルファン、E P N、エスフェンバレレート、エチオフェンカルブ、エチオン、エチプロール、エトフェンブックス、エトプロフォス、エトキサゾール、ファミフル、フェナミフォス、フェナザキン、フェンブタチンオキシド、フェニトロチオン、フェノブカルブ、フェノチオカルブ、フェノキシカルブ、フェンプロパトリン、フェンピロキシメート、フェンチオン、フェンバレレート、フィプロニル、フロニカミド、フルアクロピリム、フルシクロクスロン、フルシトリネート、フルフェノクスロン、フルメトリン、フルバリネート、フルベンジアミド、フォルメタネート、フォスチアゼート、ハルフェンブックス、フラチオカルブ、ハロヘノジド、ガンマ - H C H、ヘプテノフォス、ヘキサフルムロン、ヘキシチアゾックス、ヒドラメチルノン、イミダクロプリド、イミプロトリン、インドキサカルブ、イソプロカルブ、イソキサチオン、ルフェヌロン、マラチオン、メカルバム、メタム、メタミドフォス、メチダチオン、メチオカルブ、メトミル、メトプレン、メトスリン、メトキシフェノジド、メトルカルブ、ミルベメクチン、モノクロトフォス、ナレド、ニコチン、ニテンピラム、ノバルロン、ノピフルムロン、オメトエート、オキサミル、オキシデメトンメチル、パラチオン、パーメトリン、フェントエート、フォレート、フォサロン、フォスメット、フォスファミドン、フォキシム、ピリミカルブ、ピリミフォスメチル、プロフェノフォス、プロボクスル、プロチオフォス、ピメトロジン、ピラクロフォス、プレスリン、ピリダベン、ピリダリル、ピリミジフェン、ピリプロキシフェン、ピリフルキナゾン、ピリプロール、キナルフォス、シラフルオフエン、スピノサド、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、スピロテトラマト、スルフラミド、スルフォテップ、S Z I - 1 2 1、テブフェノジド、テブフェンピラド、テブピリムフォス、テフルベンズロン、テフルトリン、テメフォス、テルブフォス、テトラクロルピンフォス、チアクロプリド、チアメトキサム、チオジカルブ、チオファノックス、チオメトン、トルフェンピラド、トラロメトリン、トラロピリル、トリアザメート、トリアゾフォス、トリクロルフオン、トリフルムロン、バミドチオン、バリフェナール、X M C、キシリルカルブ、イミシアホス、およびレビメクチン等。

【0317】

< 植物成長調節剤 >

アンシミドール、6 - ベンジルアミノプリン、パクロブトラゾール、ジクロブトラゾール、ウニコナゾール、メチルシクロプロペン、メピコートクロリド、エセフォン、クロルメコートクロライド、イナベンフィド、プロヘキサジオンおよびその塩、ならびにトリネキサパックエチル等。また、植物ホルモンとしてのジャスモン酸、ブラシノステロイドおよびジベレリン等。

【0318】

(工業用材料保護剤)

また、化合物(I)を有効成分として含む工業用材料保護剤は、化合物(I)以外にも種々の成分を含んでいてもよい。化合物(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あるいは分散させるか、または固体担体と混合して使用することができる。化合物(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、さらに乳化剤、分散剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤、および安定剤等含んでいてもよい。また、化合物(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、および噴霧材などを挙げることができる。化合物(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、および劣化防止剤等を含んでいてもよい。

【0319】

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、およびセロソルブ等)、ケトン類(例えば、アセトン、および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、および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、および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、および燃料油等)、酸アミド類(例えばジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび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、および四塩化炭素等)、エステル類(例えば、酢酸エチルエステル、および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)およびジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

【0320】

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、および硫酸アンモニウム等の微粉末あるいは粒状物を使用できる。

10

【0321】

乳化剤および分散剤としては、石鹼類、アルキルスルホン酸、アルキルアールスルホン酸、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、ならびにポリアルキレンオキサイド系およびアンヒドロソルビトール系等の界面活性剤を使用できる。

【0322】

化合物(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、剤型およ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質量%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、例えば0.005~5質量%、好ましくは0.01~1質量%となるように適宜、溶剤、希釈剤、および増量剤などを加えて調整することが好ましい。

20

【0323】

なお、農園芸用薬剤および工業用材料保護剤は、有効成分として化合物(I)の範囲に含まれる化合物を複数種含んでいてもよい。

【0324】

以上説明したように、化合物(I)で示されるアゾール誘導体は、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、化合物(I)で示されるアゾール誘導体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。

30

【0325】

なお、化合物(I)は、1,2,4-トリアゾリル基またはイミダゾリル基を有するので、無機酸もしくは有機酸との酸付加塩、または金属錯体を形成する。化合物(I)は、これらの酸付加塩および金属錯体の形態で用いてもよい。

【0326】

また、化合物(I)には、少なくとも3個の不斉炭素が存在する。そのため、組成によっては立体異性体混合物(エナンチオマーまたはジアステレオマー)か、いずれかの一方の立体異性体となる。したがって、これらの立体異性体の少なくとも1種類を農園芸用薬剤等の有効成分として使用することもできる。

40

(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。

【実施例】

【0327】

以下、製造例、製剤例および試験例を示し、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、製剤例および試験例に限定されるものではない。

< 製造例 1 >

(1RS, 2RS, 5SR) - 5 - (4-クロロベンジル) - 2 - クロロメチル - 2 -

50

メトキシメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 1 6 a (アゾール誘導体 (I a ') 、 $R^{10} = CH_3$ 、 $L = Cl$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$) の異性体の型 C C) の合成 : (第一製造方法の工程 1 A 2 による製造)

(1 S R , 4 S R , 5 R S) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メトキシメチル - 5 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ - [3 , 2 , 0] ヘプタン (化合物 (I I a) 、 $R^1 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$ 、 $n_1 = 1$ 、 $n_2 = 1$ 、 異性体の型 C C ; 同様に、アゾール誘導体 (I I a ') 、 $R^{10} = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$) 1 . 3 7 g を N , N - ジメチルホルムアミド 2 5 m l に溶解し、塩化リチウム 2 . 2 5 g および p - トルエンスルホン酸 1 水和物 1 . 1 2 g を加え、80 で 2 . 2 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およ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、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、微黄色粘稠液体を得たのち再結晶を行い、目的物を得た。

収率 : 7 8 %

上述した製造例 1 と同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【 0 3 2 8 】

(1 R S , 2 R S , 5 R S) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - クロロメチル - 2 - メトキシメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 1 6 b (アゾール誘導体 (I a ') 、 $R^{10} = CH_3$ 、 $L = Cl$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$)) の異性体の型 C T)

$^1H-NMR(CDCl_3) =$

1.31-1.40(m, 1H), 1.55-1.66(m, 1H), 1.79-1.92(m, 2H), 2.22-2.28(m, 2H), 2.80(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.49(s, 2H), 3.69(d, J=11.0Hz, 1H), 3.74(d, J=11.0Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 4.49(d, J=14.2Hz, 1H), 4.59(d, J=14.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.3Hz, 2H), 7.21(d, J=8.5Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 8.23(s, 1H).

(1 R S , 2 R S , 5 S R) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - クロロメチル - 2 - メトキシメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 1 7 0 (アゾール誘導体 (I a ') 、 $R^{10} = CH_3$ 、 $L = Cl$ 、 $X_m = 4 - F$ 、 $A = N$))

$^1H-NMR(CDCl_3) =$

1.35-1.42(1H, m), 1.53-1.60(2H, m), 1.85-1.93(1H, m), 2.32-2.35(1H, m), 2.43(1H, dd, J=13.6, 4.3Hz), 2.57(1H, dd, J=13.6, 10.3Hz), 3.04(1H, d, J=10.5Hz), 3.39(3H, s), 3.43(1H, d, J=10.4Hz), 3.47(1H, d, J=10.4Hz), 3.55(1H, d, J=10.5Hz), 4.23(1H, d, J=13.9Hz), 4.58(1H, d, 13.9Hz), 4.76(1H, s), 6.92-6.97(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 7.98(1H, s), 8.12(1H, s)

(1 R S , 2 R S , 5 S R) - 5 - ベンジル - 2 - クロロメチル - 2 - メトキシメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 1 8 7 (アゾール誘導体 (I a ') 、 $R^{10} = CH_3$ 、 $L = Cl$ 、 $X_m =$ 無置換、 $A = N$))

$^1H-NMR(CDCl_3) =$

1.34-1.41(1H, m), 1.57-1.65(2H, m), 1.85-1.93(1H, m), 2.37-2.39(1H, m), 2.48(1H, dd, J=13.5, 4.3Hz), 2.60(1H, dd, J=13.5, 10.2Hz), 3.02(1H, d, J=10.4Hz), 3.39(3H, s), 3.43(1H, d, J=10.5Hz), 3.46(1H, d, J=10.5Hz), 3.55(1H, d, J=10.4Hz), 4.23(1H, d, J=14.0Hz), 4.58(1H, d, 14.0Hz), 4.77(1H, s), 7.12-7.14(2H, d, J=7.0Hz), 7.18-7.28(3H, m), 7.98(1H, s), 8.12(1H, s)

(1 R S , 2 R S , 5 S R) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - クロロメチル - 2 - エトキシメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 4 8 (アゾール誘導体 (I a ') 、 $R^{10} = CH_2CH_3$ 、 $L = Cl$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$))

$^1H-NMR(CDCl_3) =$

10

20

30

40

50

1.27(3H, t, J=7.0Hz), 1.34-1.42(1H, m), 1.48-1.66(2H, m), 1.89(1H, ddd, J=13.4, 10.9, 6.1Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.45(1H, dd, J=13.6, 3.6Hz), 2.58(1H, dd, J=13.6, 10.2Hz), 3.06(1H, d, J=10.4Hz), 3.44-3.59(4H, m), 3.45(1H, d, J=10.4Hz), 4.23(1H, d, J=13.9Hz), 4.65(1H, d, J=13.9Hz), 4.76(1H, s), 7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.22(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.18(1H, s).

(1RS, 2RS, 5SR) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - クロロメチル - 2 - エトキシメチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 226 (アゾール誘導体 (Ia')), R¹⁰ = CH₂CH₃, L = Cl, X_m = 4 - F, A = N)

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.28(3H, t, J=7.0Hz), 1.37-1.41(1H, m), 1.53-1.62(2H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.34-2.37(1H, m), 2.46(1H, dd, J=13.6, 4.4Hz), 2.58(1H, dd, J=13.6, 10.3Hz), 3.05(1H, d, J=10.4Hz), 3.46(1H, d, J=10.4Hz), 3.50(1H, d, J=10.4Hz), 3.53-3.58(3H, m), 4.23(1H, d, J=13.9Hz), 4.66(1H, d, J=13.9Hz), 4.78(1H, s), 6.93-6.97(2H, m), 7.07-7.10(2H, m), 7.98(1H, s), 8.19(1H, s).

(1RS, 2RS, 5SR) - 5 - ベンジル - 2 - クロロメチル - 2 - エトキシメチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 234 (アゾール誘導体 (Ia')), R¹⁰ = CH₂CH₃, L = Cl, X_m = 無置換, A = N)

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.28(3H, t, J=7.0Hz), 1.34-1.41(1H, m), 1.51-1.69(2H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.35-2.43(1H, m), 2.52(1H, dd, J=13.4, 4.3Hz), 2.62(1H, dd, J=13.4, 10.1Hz), 3.04(1H, d, J=10.4Hz), 3.45-3.66(5H, m), 4.24(1H, d, J=13.9Hz), 4.65(1H, d, J=13.9Hz), 4.80(1H, s), 7.13-7.20(3H, m), 7.25-7.28(2H, m), 7.98(1H, s), 8.19(1H, s)

< 製造例 2 >

同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【0329】

(1RS, 2RS, 5SR) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - プロモメチル - 2 - メトキシメチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 198 (アゾール誘導体 (Ia')), R¹⁰ = CH₃, L = Br, X_m = 4 - F, A = N)

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.33-1.40(1H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.36-2.38(1H, m), 2.49(1H, dd, J=13.6, 4.5Hz), 2.60(1H, dd, J=13.6, 10.1Hz), 2.86(1H, d, J=9.6Hz), 3.40(3H, s), 3.45-3.47(3H, m), 4.22(1H, d, J=13.9Hz), 4.58(1H, d, J=13.9Hz), 4.86(1H, s), 6.93-6.97(2H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.98(1H, s), 8.11(1H, s).

(1RS, 2RS, 5SR) - 5 - ベンジル - 2 - プロモメチル - 2 - メトキシメチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (化合物番号 I - 203 (アゾール誘導体 (Ia')), R¹⁰ = CH₃, L = Br, X_m = 無置換, A = N)

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.33-1.40(1H, m), 1.54-1.65(2H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.39-2.42(1H, m), 2.54(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 2.63(1H, dd, J=13.5, 10.0Hz), 2.84(1H, d, J=9.6Hz), 3.39(3H, s), 3.46-3.48(3H, m), 4.23(1H, d, J=14.0Hz), 4.57(1H, d, J=14.0Hz), 4.88(1H, s), 7.14-7.20(3H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.98(1H, s), 8.11(1H, s).

< 製造例 3 >

アゾール誘導体 (IIa') (R¹⁰ = CH₃, X_m = 4 - Cl, A = N) の合成: (第一製造方法の工程 1A1 による製造)

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4] - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン (アゾール誘導体 (IIIa')), X_m = 4 - Cl, A = N) 50.0mg を THF 1.5ml に溶解し、水素化ナトリウム 7.2mg を加え、室温で 15

10

20

30

40

50

分間攪拌した。ここにヨードメタン 0.0112 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した後、50 で 3 時間攪拌した。さらにヨードメタン 0.0112 ml を加えて同温度で 5 時間攪拌し、ヨードメタン 0.0112 ml および水素化ナトリウム 7.2 mg を加えて室温で 15 時間および 50 で 4 時間攪拌し、ヨードメタン 0.0112 ml および水素化ナトリウム 7.2 mg を加えてさらに 1.5 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、目的物を得た。

収率：81.3%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.45-1.53(1H,m), 1.57-1.64(1H,m), 1.68-1.76(1H,m), 1.81-1.94(2H,m), 2.33(1H,dd,J=13.5,4.0Hz), 2.45(1H,dd,J=13.5,9.6Hz), 3.34(1H,d,J=10.1Hz), 3.38(3H,s), 3.39(1H,d,J=10.1Hz), 4.14(1H,d,J=6.1Hz), 4.48(1H,dd,J=6.1,1.3Hz), 4.53(1H,d,J=14.8Hz), 4.73(1H,d,J=14.8Hz), 7.05(2H,d,J=8.4Hz), 7.21(2H,d,J=8.4Hz), 7.96(1H,s), 8.16(1H,s).

上述した製造例 3 と同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【0330】

(1SR, 4SR, 5SR) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ - [3, 2, 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (IIa'))、 $R^{10} = \text{CH}_3$ 、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$ 、異性体の型 CT)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.57(dd, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.67(dd, J=13.4, 6.2Hz, 1H), 1.97-2.01(m, 2H), 2.14(d, J=12.6, 6.2Hz, 1H), 2.17(t-like, J=13.1Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.1, 3.6Hz, 1H), 3.36(d, J=10.0Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 3.54(d, J=10.0Hz, 1H), 4.08(d, J=6.0Hz, 1H), 4.49(d, J=6.0Hz, 1H), 4.64(d, J=14.8Hz, 1H), 4.89(d, J=14.8Hz, 1H), 6.96(d, J=8.3Hz, 2H), 7.22(d, J=8.3Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 8.30(s, 1H).

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - メトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ - [3, 2, 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (IIa'))、 $R^{10} = \text{CH}_3$ 、 $X_m = 4 - \text{F}$ 、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.48-1.53(1H,m), 1.61(1H,dd,J=13.4,5.6Hz), 1.71-1.74(1H,m), 1.81-1.90(2H,m), 2.36(1H,dd,J=13.5,3.7Hz), 2.46(1H,dd,J=13.5,9.5Hz), 3.35(1H,d,J=10.1Hz), 3.38(3H,s), 3.39(1H,d,J=10.1Hz), 4.15(1H,d,J=6.1Hz), 4.48(1H,dd,6.1,1.3Hz), 4.53(1H,d,14.8Hz), 4.73(1H,d,J=14.8Hz), 6.91-6.96(2H,m), 7.06-7.10(2H,m), 7.96(1H,s), 8.15(1H,s)

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - ベンジル - 1 - メトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ - [3, 2, 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (IIa'))、 $R^1 = \text{CH}_3$ 、 $X_m = \text{無置換}$ 、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.45-1.51(1H,m), 1.61(1H,dd,J=13.1,5.6Hz), 1.75-1.79(1H,m), 1.88-1.94(2H,m), 2.45(1H,dd,J=13.4,4.4Hz), 2.52(1H,dd,J=13.4,8.8Hz), 3.35(1H,d,J=10.0Hz), 3.37(3H,s), 3.42(1H,d,J=10.0Hz), 4.15(1H,d,J=6.1Hz), 4.47(1H,d,6.1Hz), 4.48(1H,d,14.8Hz), 4.70(1H,d,J=14.8Hz), 7.12-7.19(3H,m), 7.24-7.27(2H,m), 7.95(1H,s), 8.05(1H,s)

< 製造例 4 >

同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【0331】

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - エトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ - [3, 2, 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (IIa'))、 $R^{10} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $X_m = 4 - \text{F}$ 、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.23(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47-1.52(1H, m), 1.60(1H, dd, $J=13.3, 5.5\text{Hz}$), 1.69-1.74(1H, m), 1.81-1.88(2H, m), 2.32(1H, dd, $J=13.6, 3.4\text{Hz}$), 2.44(1H, dd, $J=13.5, 9.6\text{Hz}$), 3.41(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.44(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.51(2H, qd, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 4.15(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$), 4.54(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.78(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.91-6.96(2H, m), 7.06-7.10(2H, m), 7.96(1H, s), 8.17(1H, s).

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - (4-クロロベンジル) - 1 - エトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサピシクロ - [3, 2, 0]ヘプタン (アゾール誘導体 (IIIa'))、 $R^{10} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$

10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.23(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44-1.52(1H, m), 1.56-1.63(1H, m), 1.67-1.76(1H, m), 1.81-1.94(2H, m), 2.30(1H, dd, $J=13.4, 3.9\text{Hz}$), 2.44(1H, dd, $J=13.4, 9.7\text{Hz}$), 3.42(1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 3.43(1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 3.50(2H, qd, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 4.14(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$), 4.55(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.78(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.18(1H, s)

(1SR, 4SR, 5RS) - 4 - ベンジル - 1 - エトキシメチル - 5 - (1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサピシクロ - [3, 2, 0]ヘプタン (アゾール誘導体 (IIIa'))、 $R^{10} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $X_m = \text{無置換}$ 、 $A = \text{N}$

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.22(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44-1.52(1H, m), 1.61(1H, dd, $J=13.2, 5.5\text{Hz}$), 1.74-1.78(1H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.42(1H, dd, $J=13.6, 3.8\text{Hz}$), 2.50(1H, dd, $J=13.6, 9.5\text{Hz}$), 3.40(1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 3.47(1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 3.49-3.51(2H, m), 4.15(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.50(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.51(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.76(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 7.12-7.19(3H, m), 7.24-7.26(2H, m), 7.94(1H, s), 8.07(1H, s).

< 製造例 5 >

アゾール誘導体 (IIIa') ($X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$) の合成：(第一製造方法の工程 1C2 および工程 1B による製造)

[第一製造方法の工程 1C2 による製造]

(cis, trans 混合) - 2 - (4-クロロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 1 - [1, 2, 4]トリアゾール - 1 - イルメチル 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5]デカン - 1 - オール (アゾール誘導体 (V'))、 $R^6 = \text{CH}_3$ 、 $R^7 = \text{CH}_3$ 、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$) 359 mg を 10% 塩化水素メタノール溶液に溶解し、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し残渣に水を加えた。この懸濁液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。結晶を濾取し、真空乾燥することで (1SR, 5RS) - 5 - (4-クロロベンジル) - 2, 2 - ビスヒドロキシメチル - 1 - [1, 2, 4]トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (アゾール誘導体 (IV'))、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$) 271.1 mg を得た。収率 84.1%。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.20-1.25(1H, m), 1.43-1.61(5H, m), 2.05-2.15(2H, m), 2.40-2.48(1H, m), 3.63(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.75(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.77(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.86(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.45(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.75(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.84(1H, brs), 6.97(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 8.24(1H, s).

40

[第一製造方法の工程 1B による製造]

アゾール誘導体 (IV') ($X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$) 30.0 mg をテトラヒドロフラン 0.9 ml に溶解し、氷浴で 0 に冷却した。この溶液に水酸化ナトリウム 8.2 mg を加え、0 で 10 分間攪拌した。さらに p-トルエンシルホニルクロライド 16.2 mg を加え、室温まで戻しながら 2.5 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、目的物を得た。

50

収率：71.6%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.46-1.58(2H,m), 1.79-1.96(3H,m), 2.61(1H,dd,J=13.7,8.3Hz), 2.67(1H,dd,J=13.7,6.4Hz), 3.45(1H,dd,J=12.9,9.6Hz), 3.94(1H,dd,J=12.9,3.1Hz), 4.14(1H,d,J=6.3Hz), 4.19(1H,d,J=6.3Hz), 4.22(1H,d,J=15.0Hz), 4.57(1H,dd,J=9.6,3.1Hz), 4.68(1H,d,J=15.0Hz), 7.01(2H,d,J=8.4Hz), 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.70(1H,s), 7.97(1H,s).

< 製造例 6 >

同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【 0 3 3 2 】

(1 S R , 4 S R , 5 S R) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ [3 , 2 , 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (I I I a ') 、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$ 、 異性体の型 C T)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.58-1.67(m, 2H), 2.09-2.19(m, 3H), 2.28(dd-like, J=13.3, 12.3Hz, 1H), 2.42(bs, 1H), 2.97(dd-like, J=13.3, 4.1Hz, 1H), 3.60(d, J=4.4Hz, 2H), 4.06(d, J=6.2Hz, 1H), 4.26(d, J=6.2Hz, 1H), 4.61(d, J=14.8Hz, 1H), 4.91(d, J=14.8Hz, 1H), 7.01(d, J=8.5Hz, 2H), 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 8.35(s, 1H).

1) (1 S R , 5 R S) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ビスヒドロキシメチル - 1 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (アゾール誘導体 (I V ') 、 $X_m = 4 - \text{F}$ 、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.19-1.28(1H,m), 1.47-1.60(3H,m), 2.05-2.14(2H,m), 2.44(1H,dd,J=13.8,10.9Hz), 2.91(1H,t-like,J=5.7Hz), 3.28(1H,dd,J=6.3,4.8Hz), 3.63(1H,dd,J=11.2,5.6Hz), 3.74-3.84(2H,m), 3.87(1H,dd,J=11.2,5.6Hz), 4.45(1H,d,J=14.3Hz), 4.75(1H,d,J=14.3Hz), 4.83(1H,s), 6.90-7.01(4H,m), 8.00(1H,s), 8.24(1H,s)

2) (1 S R , 4 S R , 5 R S) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ [3 , 2 , 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (I I I a ') 、 $X_m = 4 - \text{F}$ 、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.47-1.56(2H,m), 1.84-1.97(3H,m), 2.62(1H,dd,J=13.7,8.2Hz), 2.69(1H,dd,J=13.7,6.4Hz), 3.45(1H,dd,J=12.9,9.9Hz), 3.97(1H,dd,J=12.9,3.5Hz), 4.15(1H,d,J=6.3Hz), 4.19(1H,d,J=6.3Hz), 4.22(1H,d,J=15.0Hz), 4.67(1H,d,J=15.0Hz), 4.69(1H,dd,J=9.9,3.5Hz), 6.95-7.00(2H,m), 7.01-7.05(2H,m), 7.64(1H,s), 7.97(1H,s)

1) (1 S R , 5 R S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ビスヒドロキシメチル - 1 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチルシクロペンタノール (アゾール誘導体 (I V ') 、 $X_m =$ 無置換、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.20-1.28(1H,m), 1.47-1.61(3H,m), 2.11-2.16(1H,m), 2.20(1H,dd,J=13.4,5.3Hz), 2.48(1H,dd,J=13.4,10.5Hz), 2.98(1H,t-like,J=5.8Hz), 3.40(1H,dd,J=6.5,4.7Hz), 3.63(1H,dd,J=11.3,5.7Hz), 3.72-3.81(2H,m), 3.87(1H,dd,J=11.3,5.7Hz), 4.44(1H,d,J=14.3Hz), 4.75(1H,d,J=14.3Hz), 4.81(1H,s), 7.04-7.06(2H,m), 7.14-7.18(1H,m), 7.23-7.24(1H,m), 8.00(1H,s), 8.23(1H,s)

2) (1 S R , 4 S R , 5 R S) - 4 - ベンジル - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - 6 - オキサビシクロ [3 , 2 , 0] ヘプタン (アゾール誘導体 (I I I a ') 、 $X_m =$ 無置換、 $A = \text{N}$)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) =$

1.50-1.53(2H,m), 1.91-1.99(3H,m), 2.66(1H,dd,J=13.6,7.1Hz), 2.76(1H,dd,J=13.6,7.2Hz), 3.44(1H,dd,J=13.0,10.2Hz), 4.03(1H,dd,J=13.0,3.4Hz), 4.16(1H,d,J=6.3Hz), 4.16(1H,d,J=15.0Hz), 4.19(1H,d,J=6.3Hz), 4.63(1H,d,J=15.0Hz), 4.94(1H,dd,J=10.2,

10

20

30

40

50

3.4Hz), 7.08-7.10(2H,m), 7.22-7.30(3H,m), 7.23(1H,s), 7.93(1H,s)

< 製造例 7 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 8 , 8 - ジメチル - 1 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル - 7 , 9 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 1 - オール (化合物 V ' - a : アゾール誘導体 (V ')、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$) の合成 1 : (第一製造方法の工程 1 C 1 による製造)

[1 , 2 , 4] - トリアゾールナトリウム塩 1 . 1 4 g を N - メチルピロリジノン 6 . 4 m l に溶解し、内温 1 1 5 まで昇温した。ここに 2 - (4 - クロロベンジル) - 8 , 8 - ジメチル - 7 , 9 - ジオキサスピロ - [4 , 5] デカン - 1 - オン (アゾール誘導体 (V I I I ')、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$) 2 . 5 9 g を加え、N - メチルピロリジノン 2 . 0 m l で洗い込みを行った。内温が 1 1 5 に戻った後に、ナトリウム t - ブトキシド 7 2 5 m g および T M S O B 2 . 7 7 g を 1 2 . 5 時間かけて分割添加した後、5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的物を 7 % のトランス体を含む混合物として得た。ここで、「シス体」および「トランス体」は、アゾール誘導体 (V ') におけるシクロペンタン環に結合しているヒドロキシ基とベンジル基との立体配置に基づくものである。また、後述の製造例における「シス体」および「トランス体」に関しても、それぞれの化合物における、このヒドロキシ基に対応する基とこのベンジル基に対応する基との立体配置に基づくものである。

収率 : 5 5 . 0 %

シス体

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.22-1.32(1H,m), 1.32-1.41(1H,m), 1.39(3H,s), 1.46(3H,s), 1.46-1.62(3H,m), 2.13-2.20(1H,m), 2.25-2.33(1H,m), 3.68(1H,d,J=12.0Hz), 3.76(1H,d,J=12.6Hz), 3.87(1H,dd,J=12.6, 2.1Hz), 4.20(1H,dd,J=12.0, 2.1Hz), 4.26(1H,s), 4.60(1H,d,J=14.4Hz), 4.79(1H,d,J=14.4Hz), 6.90(2H,d,J=8.3Hz), 7.16(2H,d,J=8.3Hz), 8.02(1H,s), 8.29(1H,s).

トランス体

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.22-1.60(3H,m), 1.38(3H,s), 1.47(3H,s), 1.65-1.80(1H,m), 2.10-2.21(2H,m), 2.72-2.86(1H,m), 3.67(1H,d,J=12.0Hz), 3.75(1H,d,J=12.5Hz), 3.97(1H,dd,J=12.5, 2.5Hz), 4.25(1H,dd,J=12.0, 2.5Hz), 4.65-4.75(3H,m), 6.90(2H,d,J=8.3Hz), 7.13-7.23(2H,m), 8.00(1H,s), 8.39(1H,s).

上述した製造例 7 と同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【 0 3 3 3 】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 8 - ジメチル - 1 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル - 7 , 9 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 1 - オール (アゾール誘導体 (V ')、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - F$ 、 $A = N$)

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.24-1.29(1H,m), 1.39(3H,s), 1.35-1.42(1H,m), 1.46(3H,s), 1.46-1.61(3H,m), 2.16(1H,dd,J=13.2, 11.3Hz), 2.26-2.34(1H,m), 3.68(1H,d,J=12.0Hz), 3.76(1H,d,J=12.6Hz), 3.88(1H,dd,J=12.6, 2.2Hz), 4.20(1H,dd,J=12.0, 2.2Hz), 4.28(1H,s), 4.62(1H,d,J=14.4Hz), 4.80(1H,d,J=14.4Hz), 6.86-6.94(4H,m), 8.02(1H,s), 8.30(1H,s)

2 - ベンジル - 8 , 8 - ジメチル - 1 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル - 7 , 9 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 1 - オール (アゾール誘導体 (V ')、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m =$ 無置換、 $A = N$)

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.26-1.31(1H,m), 1.28(3H,s), 1.40-1.44(1H,m), 1.46(3H,s), 1.52-1.61(3H,m), 2.19(1H,dd,J=13.2, 11.3Hz), 2.29-2.37(1H,m), 3.67(1H,d,J=12.0Hz), 3.75(1H,d,J=12.5Hz), 3.89(1H,dd,J=12.5, 2.2Hz), 4.19(1H,dd,J=12.0, 2.2Hz), 4.26(1H,s), 4.62(1H,d,J=14.5H

z), 4.79(1H,d,J=14.5Hz), 6.97-6.98(2H,m), 7.11-7.15(H,m), 7.19-7.22(2H,m), 8.02(1H,s), 8.30(1H,s)

< 製造例 8 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 7, 9 - ジオキサスピロ - [4, 5] デカン - 1 - オン (化合物 (V I I I ')), $R^6 = CH_3$, $R^7 = CH_3$, $X_m = 4 - Cl$) の合成 1 : (第一製造方法の工程 1 D による製造)

1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチル (化合物 (X I I)), $X_m = 4 - Cl$, $R^4 = CH_3$) 13.34 g に、炭酸カリウム 3.5 g、ホルマリン (37%) 12 ml を加え、室温で 7 時間激しく攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、1 - (4 - クロロベンジル) - 3, 3 - ビス (ヒドロキシルメチル) - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチル (化合物 (X ')), $R^4 = CH_3$, $X_m = 4 - Cl$) の粗生成物を得た。これをアセトン 26 ml に溶解し、アセトンジメチルアセタール (化合物 (X I V)), $R^6 = CH_3$, $R^7 = CH_3$, $R^8 = CH_3$, $R^9 = CH_3$) 33 ml および p - トルエンスルホン酸一水和物 1.5 g を添加し、室温で 2.7 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えると白色固体が析出した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、2 - (4 - クロロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 1 - オキソ - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸メチル (化合物 (I X ')), $X^6 = CH_3$, $X^7 = CH_3$, $X_m = 4 - Cl$, $R^4 = CH_3$) の粗生成物を得た。

1H -NMR(CDCI₃) =

1.33(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.97-2.13(m, 4H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.78(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 3.04(d, J=14.6Hz, 1H), 3.20(d, J=14.6Hz, 1H), 3.55(dd, J=11.2, 2.6Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 4.06(d, J=11.2Hz, 1H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(d, J=8.4Hz, 2H).

化合物 (I X ')) ($X^6 = CH_3$, $X^7 = CH_3$, $X_m = 4 - Cl$, $R^4 = CH_3$) の粗生成物にトルエン 1.1 ml を加え、さらに 25% 水酸化ナトリウム水溶液 36 ml を加え、98 で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、水と少量の 2NHCl 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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的物を得た。

収率 : 58%

1H -NMR(CDCI₃) =

1.37(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.53-1.57(m, 1H), 1.83-1.88(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H), 2.39-2.50(m, 2H), 2.60(dd, J=14.0, 8.4Hz, 1H), 3.00(dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H), 3.24(dd, J=11.4, 2.6Hz, 1H), 3.47(dd, J=11.4, 2.6Hz, 1H), 3.78(dd, J=11.4, 2.0Hz, 1H), 4.14(d, J=11.4Hz, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H).

< 製造例 9 >

同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【0334】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 7, 9 - ジオキサスピロ - [4, 5] デカン - 1 - オン (化合物 (V I I I ')), $X^6 = CH_3$, $X^7 = CH_3$, $X_m = 4 - F$)

1H -NMR(CDCI₃) =

1.37(3H,s), 1.49(3H,s), 1.52-1.60(1H,m), 1.80-1.88(1H,m), 2.04-2.12(1H,m), 2.39-2.50(2H,m), 2.62(1H,dd, J=13.9, 8.3Hz), 3.00(1H,dd, J=13.9, 4.6Hz), 3.22(1H,dd, J=11.4, 2.6Hz), 3.47(1H,dd, J=11.4, 2.6Hz), 3.77(1H,dd, J=11.4, 1.6Hz), 4.15(1H,d, J=11.4Hz), 6.93-6.97(2H,m), 7.06-7.09(2H,m)

< 製造例 10 >

同様の方法にて、以下の化合物も合成した。

【 0 3 3 5 】

2 - ベンジル - 8 , 8 - ジメチル - 7 , 9 - ジオキサスピロ - [4 , 5] デカン - 1 -
オン (化合物 (V I I I '))、 $X^6 = CH_3$ 、 $X^7 = CH_3$ 、 $X_m =$ 無置換)

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.37(3H, s), 1.49(3H, s), 1.52-1.63(1H, m), 1.82-1.87(1H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.61(1H, dd, $J=13.7, 8.6$ Hz), 3.04(1H, dd, $J=13.7, 4.3$ Hz), 3.24(1H, dd, $J=11.4, 2.6$ Hz), 3.47(1H, dd, $J=11.4, 2.6$ Hz), 3.79(1H, dd, $J=11.4, 1.6$ Hz), 4.15(1H, d, $J=11.4$ Hz), 7.12(2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.20(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.25-7.29(2H, m).

< 製造例 1 1 >

化合物 (V I I I ') ($R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$) の合成 2

10

(1) 化合物 $X' - a$; $R^4 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ である化合物 (X') の合成

化合物 (X I I) ($R^4 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$) 79 . 98 g をテトラヒドロフラン 250 ml に加え、ここに炭酸カリウム 10 . 38 g および 37 % ホルマリン水溶液 65 ml を加え、室温下で、23 時間攪拌した。反応液に、水 250 ml および濃塩酸 51 ml を加え、さらに 7 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 $X' - a$ の粗抽出物を得た。

(2) 化合物 $I X' - a$; $R^4 = CH_3$ 、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ である化合物 ($I X'$) の合成

20

上記 (1) で得られた化合物 $X' - a$ の粗抽出物全量に、アセトンジメチルアセタール (化合物 (X I V)、 $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $R^8 = CH_3$ 、 $R^9 = CH_3$) 90 ml、トルエン 180 ml および p - トルエンスルホン酸一水和物 1 . 43 g を添加し、1 時間、55 で攪拌した後、室温下でさらに 15 時間攪拌した。反応液に重曹水およびトルエンを加え、分配した。水層をトルエンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 $I X' - a$ の粗抽出物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.33(3H, s), 1.45(3H, s), 1.97-2.13(4H, m), 2.33-2.38(1H, m), 2.78(1H, dd, $J=11.6, 2.4$ Hz), 3.04(1H, d, $J=14.6$ Hz), 3.20(1H, d, $J=14.6$ Hz), 3.55(1H, dd, $J=11.2, 2.6$ Hz), 3.71(3H, s), 4.06(1H, d, $J=11.2$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22(2H, d, $J=8.4$ Hz).

(3) 化合物 V I I I ' - a ; $R^6 = CH_3$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $X_m = 4 - Cl$ である化合物 (V I I I ') の合成 30

上記 (2) で得られた化合物 $I X' - a$ の粗抽出物にトルエン 8 ml を加え、100 に昇温し、溶解させた。ここに、25 重量 % 水酸化ナトリウム水溶液 80 . 0 g を加え、2 時間、還流下で反応させた後、放冷した。反応液に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を、塩化アンモニウム水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して化合物 V I I I ' - a を得た。

収率 : 69 . 0 % (化合物 (X I I) からの 3 工程での収率)

1H -NMR($CDCl_3$) =

1.37(3H, s), 1.49(3H, s), 1.53-1.57(1H, m), 1.83-1.88(1H, m), 2.04-2.10(1H, m), 2.39-2.50(2H, m), 2.60(1H, dd, $J=14.0, 8.4$ Hz), 3.00(1H, dd, $J=14.0, 4.4$ Hz), 3.24(1H, dd, $J=11.4, 2.6$ Hz), 3.47(1H, dd, $J=11.4, 2.6$ Hz), 3.78(1H, dd, $J=11.4, 2.0$ Hz), 4.14(1H, d, $J=11.4$ Hz), 7.02-7.10(2H, m), 7.21-7.27(2H, m).

40

< 製造例 1 2 >

化合物 V ' - a の合成 2

水素化ナトリウム 0 . 91 g を NMP 8 ml に懸濁させた後、1, 2, 4 - トリアゾール 1 . 67 g を加え、0 . 5 時間攪拌して、1, 2, 4 - トリアゾールのナトリウム塩を生成した。ここに、化合物 V I I I ' - a 5 . 00 g 加え、90 (パス温) に昇温した後、TMSOB 4 . 20 g と t - BuONa 0 . 77 g とを間欠的に 1 . 5 時間かけて添加し、その後、1 . 5 時間反応させた。反応液を 125 (パス温) に昇温し、1 時間反応させた。反応液に、塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

50

無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムで精製して、化合物 V' - a を異性体混合物（シス体：トランス体 = 93 : 7）として得た。

収率：74.3%

< 製造例 13 >

化合物 V' - a の合成 3

化合物 V I I I' - a 1.00 g、1, 2, 4 - トリアゾールナトリウム塩 0.442 g および T M S O B 0.785 g の混合物に N M P 2 m l を加え、アルゴン雰囲気下、85 に昇温した。ここに、t - B u O N a 0.157 g を間欠的に 50 分かけて添加し、その後、50 分間反応させた。

【0336】

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムで精製して、化合物 V' - a を異性体混合物（シス体：トランス体 = 94 : 6）として得た。

収率：80%

< 製造例 14 >

化合物 V' - a の合成 4

化合物 V I I I' - a 5.00 g、1, 2, 4 - トリアゾールナトリウム塩 1.92 g および T M S O B 3.36 g の混合物に N M P 8 m l を加え、アルゴン雰囲気下、85 に昇温した。ここに、t - B u O N a 0.94 g を添加し、その後、3 時間反応させた後、115 で 15 分間撹拌した。

【0337】

反応液に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムで精製して、化合物 V' - a を異性体混合物（シス体：トランス体 = 92 : 8）として得た。

収率：70%

< 製造例 15 >

5 - (4 - クロロベンジル) - 2, 2 - ビス(ヒドロキシルメチル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) シクロペンタノール(化合物 I V' - a ; X_m = 4 - C l、A = N であるアゾール誘導体 (I V')) の合成 >

化合物 V' - a 8.98 g を、メタノール 30 m l と 6 N 塩酸水溶液 40 m l との混合液に溶解し、室温下で 4 時間撹拌した。反応液に水を加えた後、炭酸ナトリウムおよび重曹で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水 100 m l で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、化合物 I V' - a を異性体混合物として得た。

収率：98.7%

なお、¹H - N M R 値はシス体のみ記載する。

¹H-NMR(CDCI₃) =

1.20-1.25(1H, m), 1.43-1.61(5H, m), 2.05-2.15(2H, m), 2.40-2.48(1H, m), 3.63(1H, d, J=11.2 Hz), 3.75(1H, d, J=14.0Hz), 3.77(1H, d, J=14.0Hz), 3.86(1H, d, J=11.2Hz), 4.45(1H, d, J=14.3 Hz), 4.75(1H, d, J=14.3Hz), 4.84(1H, brs), 6.97(2H, d, J=8.4Hz), 7.20(2H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, s), 8.24(1H, s).

< 製造例 16 >

2 - ベンジル - 8, 8 - ジメチル - 7, 9 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 1 - オン(化合物 V I I I' - b ; R⁶ = C H₃、R⁷ = C H₃、X_m = 無置換である化合物 (V I I I')) の合成 2

化合物 (X I I) (R⁴ = C H₃、X_m = 4 - C l) の代わりに 1 - ベンジル - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチル(化合物 (X I I)、R⁴ = C H₃、X_m = 無置換)を用いた以外は製造例 11 と同様にして合成を行い、化合物 V I I I' - b を得た。得られた化合物の ¹H - N M R 値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCI₃) =

10

20

30

40

50

1.37(3H, s), 1.49(3H, s), 1.52-1.63(1H, m), 1.82-1.87(1H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.61(1H, dd, J=13.7, 8.6Hz), 3.04(1H, dd, J=13.7, 4.3Hz), 3.24(1H, dd, J=11.4, 2.6Hz), 3.47(1H, dd, J=11.4, 2.6Hz), 3.79(1H, dd, J=11.4, 1.6Hz), 4.15(1H, d, J=11.4Hz), 7.12(2H, d, J=6.8Hz), 7.20(1H, t, J=7.3 Hz), 7.25-7.29(2H, m).

< 製造例 17 >

2 - ベンジル - 8, 8 - ジメチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 1 - オール (化合物 V' - b; R⁶ = CH₃, R⁷ = CH₃, X_m = 無置換, A = Nであるアゾール誘導体 (V')) の合成

1, 2, 4 - トリアゾールナトリウム塩 0.973 g を NMP 4 ml に溶解し、115 (内温) に昇温した。ここに、NMP 3 ml に溶解した化合物 V I I I' - b 1.96 g を加えた。同温度で、TMSOB 1.55 g と t - BuONa 0.363 g とを間欠的に 2 時間かけて添加した後、0.5 時間反応させた。反応液を 125 (バス温) に昇温し、1 時間反応させた。反応終了後、反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラム化合物 V' - b を異性体混合物 (シス体 : トランス = 94 : 6) として得た。

収率 : 78.9%

なお、¹H - NMR 値はシス体のみ記載する。

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.26-1.31(1H, m), 1.28(3H, s), 1.40-1.44(1H, m), 1.46(3H, s), 1.52-1.61(3H, m), 2.19(1H, dd, J=13.2, 11.3Hz), 2.29-2.37(1H, m), 3.67(1H, d, J=12.0Hz), 3.75(1H, d, J=12.5Hz), 3.89(1H, dd, J=12.5, 2.2Hz), 4.19(1H, dd, J=12.0, 2.2Hz), 4.26(1H, s), 4.62(1H, d, J=14.5Hz), 4.79(1H, d, J=14.5Hz), 6.97-6.98(2H, m), 7.11-7.15(1H, m), 7.19-7.22(2H, m), 8.02(1H, s), 8.30(1H, s)

< 製造例 18 >

5 - ベンジル - 2, 2 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)シクロペンタノール (化合物 I V' - b; X_m = 無置換, A = Nであるアゾール誘導体 (I V')) の合成 >

化合物 V' - a の代わりに化合物 V' - b を用いた以外は製造例 15 と同様にして合成を行い、5 - ベンジル - 2, 2 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)シクロペンタノール (化合物 I V' - b) を得た。得られた化合物の ¹H - NMR 値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.20-1.28(1H, m), 1.47-1.61(3H, m), 2.11-2.16(1H, m), 2.20(1H, dd, J=13.4, 5.3Hz), 2.48(1H, dd, J=13.4, 10.5Hz), 2.98(1H, t-like, J=5.8Hz), 3.40(1H, dd, J=6.5, 4.7Hz), 3.63(1H, dd, J=11.3, 5.7Hz), 3.72-3.81(2H, m), 3.87(1H, dd, J=11.3, 5.7Hz), 4.44(1H, d, J=14.3Hz), 4.75(1H, d, J=14.3Hz), 4.81(1H, s), 7.04-7.06(2H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.23-7.24 (2H, m), 8.00(1H, s), 8.23(1H, s).

< 製造例 19 >

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 1 - オン (化合物 V I I I' - c; R⁶ = CH₃, R⁷ = CH₃, X_m = 4 - Fである化合物 (V I I I')) の合成

化合物 (X I I) (R⁴ = CH₃, X_m = 4 - Cl) の代わりに 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - シクロペンタンカルボン酸メチル (化合物 (X I I), R⁴ = CH₃, X_m = 4 - F) を用いた以外は製造例 11 と同様にして合成を行い、化合物 V I I I' - c を得た。得られた化合物の ¹H - NMR 値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.37(3H, s), 1.49(3H, s), 1.52-1.60(1H, m), 1.80-1.88(1H, m), 2.04-2.12(1H, m), 2.39-2.50(2H, m), 2.62(1H, dd, J=13.9, 8.3Hz), 3.00(1H, dd, J=13.9, 4.6Hz), 3.22 (1H, dd, J=11.4,

10

20

30

40

50

2.6Hz), 3.47(1H, dd, J=11.4, 2.6Hz), 3.77(1H, dd, J=11.4, 1.6Hz), 4.15(1H, d, J=11.4Hz), 6.93-6.97(2H, m), 7.06-7.09(2H, m).

< 製造例 20 >

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 8 - ジメチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 7, 9 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 1 - オール(化合物 V' - c; R⁶ = CH₃, R⁷ = CH₃, X_m = 4 - F, A = Nであるアゾール誘導体(V'))の合成>

化合物 V I I I' - b の代わりに化合物 V I I I' - c を用いた以外は製造例 17 と同様にして合成を行い、化合物 V' - c を異性体混合物として得た。

なお、¹H - NMR 値はシス体のみ記載する。

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.24-1.29(1H, m), 1.39(3H, s), 1.35-1.42(1H, m), 1.46(3H, s), 1.46-1.61(3H, m), 2.16(1H, dd, J=13.2, 11.3Hz), 2.26-2.34(1H, m), 3.68(1H, d, J=12.0Hz), 3.76(1H, d, J=12.6Hz), 3.88(1H, dd, J=12.6, 2.2Hz), 4.20(1H, dd, J=12.0, 2.2Hz), 4.28(1H, s), 4.62(1H, d, J=14.4Hz), 4.80(1H, d, J=14.4Hz), 6.86-6.94(4H, m), 8.02(1H, s), 8.30(1H, s).

< 製造例 21 >

5 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 2 - ビス(ヒドロキシルメチル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)シクロペンタノール(化合物 I V' - c; X_m = 4 - F, A = Nであるアゾール誘導体(I V'))の合成>

化合物 V' - a の代わりに化合物 V' - c を用いた以外は製造例 15 と同様にして合成を行い、化合物 I V' - c を異性体混合物として得た。なお、¹H - NMR 値はシス体のみ記載する。

¹H-NMR(CDCl₃) =

1.19-1.28(1H, m), 1.47-1.60(3H, m), 2.05-2.14(2H, m), 2.44(1H, dd, J=13.8, 10.9Hz), 2.91(1H, t-like, J=5.7Hz), 3.28(1H, dd, J=6.3, 4.8Hz), 3.63(1H, dd, J=11.2, 5.6Hz), 3.74-3.84(2H, m), 3.87(1H, dd, J=11.2, 5.6Hz), 4.45(1H, d, J=14.3Hz), 4.75(1H, d, J=14.3Hz), 4.83(1H, s), 6.90-7.01(4H, m), 8.00(1H, s), 8.24(1H, s).

< 製造例 22 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 7, 9 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 1 - オン(化合物 V I I I' - d; R⁶ = H, R⁷ = H, X_m = 4 - Clである化合物(V I I I'))の合成

(1) 2 - (4 - クロロベンジル) - 1 - オキソ - 7, 9 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボン酸メチル(化合物 I X' - d; R⁴ = CH₃, R⁶ = H, R⁷ = H, X_m = 4 - Clである化合物(I X'))の合成

製造例 11 - (1) で調製された化合物 X' - a 1.00 g をクロロホルム 4 ml およびジメトキシメタン 4 ml に溶解し、p - トルエンスルホン酸ナトリウム 1 水和物 58.2 mg およびリチウムクロライド 53.2 mg を加えて室温で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。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後、溶媒を濃縮、真空乾燥することにより中間体粗製物(1.28 g)を得た。このうちの 100 mg をトルエン 3 ml に溶解し、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 2.7 mg を加え、100 で 9 時間撹拌した。反応終了後、溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで抽出した。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、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 I X' - d を得た(収率 74.9%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): =

1.90-2.03(2H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.32-2.39(1H, m), 3.00(1H, dd, J=11.1, 1.9Hz), 3.05(1H, d, J=13.8Hz), 3.20(1H, d, J=13.8Hz), 3.42(1H, dd, J=11.1, 1.1Hz), 3.72(3H, s), 3.77(1H, dd, J=11.1, 2.1Hz), 3.82(1H, d, J=11.1Hz), 4.61(1H, d, J=6.1Hz), 4.91(1H, d, J=6.1Hz), 7.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.23(2H, d, J=8.5Hz).

(2) 化合物 V I I I' - d の合成

10

20

30

40

50

化合物 I X ' - d 640 mg にトルエン 0.065 ml および 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 1.88 ml を加えて 2.5 時間還流した。1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 0.94 ml を加え、さらに 4 時間還流を続けた。反応終了後、トルエンで抽出し、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。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 V I I I ' - d を得た (収率 72.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : =

1.51-1.59 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=13.8, 8.3\text{Hz}$), 3.00 (1H, dd, $J=13.8, 4.4\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=11.1, 2.3\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=11.1, 1.5\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.1, 2.3\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

< 製造例 23 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 1 - オール (化合物 V ' - d ; $R^6 = H$ 、 $R^7 = H$ 、 $X_m = 4 - Cl$ 、 $A = N$ であるアゾール誘導体 (V ')) の合成 >

化合物 V I I I ' - b の代わりに化合物 V I I I ' - d を用いた以外は製造例 17 と同様にして合成を行い、化合物 V ' - d を異性体混合物として得た。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ 値はシス体のみ記載する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : =

1.10-1.14 (1H, m), 1.36-1.45 (1H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.93 (1H, dd, $J=12.7, 2.9\text{Hz}$), 2.27-2.35 (1H, m), 2.38 (1H, dd, $J=12.7, 10.9\text{Hz}$), 3.35 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 4.07 (1H, dd, $J=12.3, 2.3\text{Hz}$), 4.29 (1H, d, $J=11.1, 1.9\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.59 (1H, J=6.0Hz), 4.74 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.23 (1H, s).

< 製造例 24 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 8 - メチル - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 1 - オン (化合物 V I I I ' - e ; $R^6 = \text{CH}_3$ 、 $R^7 = H$ 、 $X_m = 4 - Cl$ である化合物 (V I I I ')) の合成

(1) 2 - (4 - クロロベンジル) - 8 - メチル - 1 - オキソ - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸メチル (化合物 I X ' - e ; $R^4 = \text{CH}_3$ 、 $R^6 = \text{CH}_3$ 、 $R^7 = H$ 、 $X_m = 4 - Cl$ である化合物 (I X ')) の合成

製造例 11 - (1) で調製された化合物 X ' - a 2.50 g をトルエン 12.5 ml に溶解し、アセトアルデヒドジエチルアセター 2.72 ml および p - トルエンスルホン酸ナトリウム 1 水和物 72.8 mg を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。さらに 60 で 2 時間、80 で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶液量が半量になるまで濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてトルエンで抽出した。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後、溶媒を濃縮、真空乾燥することにより化合物 I X ' - e を得た (収率 89.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : =

1.27 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.95-2.04 (2H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J=11.1, 2.7\text{Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.20 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=11.1, 1.3\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.78 (1H, dd, $J=11.1, 2.7\text{Hz}$), 3.84 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

(2) 化合物 V I I I ' - e の合成

化合物 I X ' - e 2.34 g にトルエン 0.234 ml および 0.5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 21.8 ml を 1 時間ごとに 3 分割して加えながら 4 時間還流した。6.25 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 0.57 ml を加え、さらに 2 時間還流を続けた。反応終了後、トルエンで抽出し、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。溶媒を留去することにより化合物 V I I I ' - e を得た (収率 72.0%)

。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : =

1.31(3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.49-1.61(1H, m), 1.84-1.93(1H, m), 2.05-2.14(1H, m), 2.40-2.51(2H, m), 2.59(1H, dd, $J=13.8, 8.3\text{Hz}$), 2.99(1H, dd, $J=13.8, 4.4\text{Hz}$), 3.46(1H, dd, $J=11.1, 2.8\text{Hz}$), 3.57(1H, dd, $J=11.1, 1.8\text{Hz}$), 3.70(1H, dd, $J=11.1, 2.8\text{Hz}$), 3.94(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 4.66(1H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

< 製造例 25 >

2 - (4 - クロロベンジル) - 8 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 7, 9 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 1 - オール (化合物 V' - e ; $R^6 = \text{CH}_3$ 、 $R^7 = \text{H}$ 、 $X_m = 4 - \text{Cl}$ 、 $A = \text{N}$ であるアゾール誘導体 (V')) の合成 >

化合物 V I I I' - b の代わりに化合物 V I I I' - e を用いた以外は製造例 17 と同様にして合成を行い、化合物 V' - e を異性体混合物として得た。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ 値はシス体のみ記載する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : =

1.03-1.10(1H, m), 1.31(3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.35-1.41(1H, m), 1.41.42-1.55(3H, m), 2.17(1H, dd, $J=13.3, 11.4\text{Hz}$), 2.30-2.39(1H, m), 3.44(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.58(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 4.09(1H, dd, $J=12.5, 2.9\text{Hz}$), 4.51(1H, s), 4.56(1H, dd, $J=11.7, 2.9\text{Hz}$), 4.59(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.67(1H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.83(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.28(1H, s).

< 製造例 26 >

化合物 I X' - a の合成

製造例 8 における反応温度を 95 (バス温度) とした以外は製造例 8 と同様にして化合物 I X' - a を得た。

収率 : 95.5%

以下に示す試験例 1 ~ 5 では、本発明に係る化合物として、上述の製造例において製造した化合物番号 I - 16、I - 170、I - 187、I - 226、I - 234、I - 198、I - 203 の化合物を用いた。また、I - 16 については、異性体の型が CC のものを I - 16 a とし、異性体の型が CT のものを I - 16 b として以下に記載する。一方、試験例 6 ~ 8 では、本発明に係る化合物として、上述の製造例において製造した化合物 V' - a を用いた。

< 製剤例 1 >

(水和剤)

化合物 (I - 16)	50部
リグニンスルホン酸塩	5部
アルキルスルホン酸塩	3部
珪藻土	42部

を粉碎混合して水和剤とし、水で希釈して使用する。

【0338】

(粉剤)

化合物 (I - 16)	3部
クレー	40部
タルク	57部

を粉碎混合し、散粉として使用する。

(粒剤)

化合物 (I - 16)	5部
ベントナイト	43部
クレー	45部
リグニンスルホン酸塩	7部

を均一に混合しさらに水を加えて練り合わせ、押し出し式造粒機で粒状に加工乾燥して粒剤とする。

10

20

30

40

50

(乳剤)

化合物 (I - 16)	20部
ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル	10部
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	3部
キシレン	67部

を均一に混合溶解して乳剤とする。

【0339】

<製剤例2>

合成した化合物 V' - a のシス体およびトランス体を用いて水和剤、粉剤、粒剤および乳剤を製剤した。以下、化合物 V' - a のシス体を化合物 V' - a - c i s と表記し、化合物 V' - a のトランス体を化合物 V' - a - t r a n s と表記する。説明の便宜上、ここでは化合物 V' - a - c i s を用いた配合についてのみ示すが、化合物 V' - a - t r a n s についても同様の配合で製剤した。なお、各製剤例の「部」は重量部を表している。

10

(水和剤)

化合物 V' - a - c i s	50部
リグニンスルホン酸塩	5部
アルキルスルホン酸塩	3部
珪藻土	42部

を粉碎混合して水和剤とし、水で希釈した。

20

(粉剤)

化合物 V' - a - c i s	3部
クレー	40部
タルク	57部

を粉碎混合し、散粉とした。

(粒剤)

化合物 V' - a - c i s	5部
ベントナイト	43部
クレー	45部
リグニンスルホン酸塩	7部

を均一に混合しさらに水を加えて練り合わせ、押し出し式造粒機で粒状に加工乾燥して粒剤とした。

30

(乳剤)

化合物 V' - a - c i s	20部
ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル	10部
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	3部
キシレン	67部

を均一に混合溶解して乳剤とした。

<試験例1：コムギ葉枯病菌に対する抗菌性試験>

本試験例においては、本発明に係る化合物のコムギ葉枯病菌に対する抗菌性を試験し、比較化合物(1)と抗菌性を比較した。

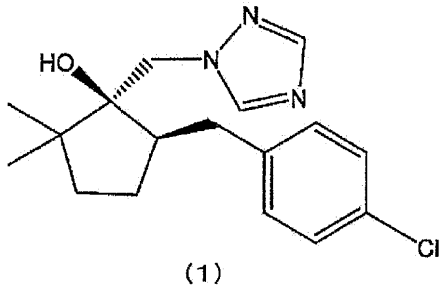
40

【0340】

比較化合物(1)：(1RS, 5SR) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 2 - メチルエトキシメチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) シクロペンタノール

【0341】

【化 3 5】



【 0 3 4 2】

10

本発明に係る化合物を含むジメチルスルホキシド溶液 0.6 ml を 60 前後の PDA 培地 (ポテト - デキストロース - アガー培地) 60 ml に加え、100 ml 三角フラスコ内でよく混合し、シャーレ内に流し固化させた。そして、濃度 1.25 mg/L になるように本発明に係る化合物を含む平板培地を作製した。

【 0 3 4 3】

一方、予め平板培地上で培養した供試菌を直径 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上にコムギ葉枯病菌を接種した。接種後、25 にて 14 日間培養し、菌そう直径で測定した。下記式により菌系伸長抑制率を求めた。

【 0 3 4 4】

20

$$R = 100 (d_c - d_t) / d_c$$

(式中、R = 菌系伸長抑制率 (%), d_c = 無処理平板上菌そう直径, d_t = 薬剤処理平板上菌そう直径をそれぞれ示す。)

上記により得られた結果を、次の基準にしたがって 5 段階評価した。

< 生育阻害度 >

- 5 : 菌系伸長抑制率が 80 % 以上のもの
- 4 : 菌系伸長抑制率が 80 未満 ~ 60 % 以上のもの
- 3 : 菌系伸長抑制率が 60 未満 ~ 40 % 以上のもの
- 2 : 菌系伸長抑制率が 40 未満 ~ 20 % 以上のもの
- 1 : 菌系伸長抑制率が 20 % 未満のもの

【 0 3 4 5】

30

【表 1】

化合物番号	濃度 (mg/L)	生育阻害度
I-16a	1.25	5
I-170	1.25	5
I-187	1.25	5
I-226	1.25	5
I-234	1.25	5
I-198	1.25	5
I-203	1.25	4
V'-a-cis	1.25	5
V'-e	1.25	5
化合物(1)	1.25	4

40

【 0 3 4 6】

< 試験例 2 : コムギ赤さび病に対する防除効果試験 >

50

角型プラスチックポット(6cm×6cm)を用いて栽培した第2葉期のコムギ(品種：農林61号)に、製剤例1のような水和剤形態のものを、水で濃度1mg/Lに希釈懸濁し、1,000L/haの割合で散布した。散布葉を風乾した後、コムギ赤さび病菌の孢子(200個/視野に調整、60ppmとなるようにグラミンSを添加)を噴霧接種し、25℃高湿度条件下に48時間保った。その後は温室内で管理した。接種後、9~14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。

防除価(%)=(1-散布区の平均罹病度/無散布区の平均罹病度)×100

【0347】

【表2】

罹病度	発病面積率
0	無発病のもの
0.5	発病面積率1%未満のもの
1	発病面積率1%以上5%未満のもの
2	発病面積率5%以上10%未満のもの
3	発病面積率10%以上30%未満のもの
4	発病面積率30%以上50%未満のもの
5	発病面積率50%以上のもの

10

【0348】

【表3】

赤さび病防除指数	
防除価	
1	0から20
2	21から40
3	41から60
4	61から80
5	81から100

20

30

【0349】

【表4】

化合物番号	濃度 (mg/L)	防除価
I-16a	1	4
I-170	1	4
I-187	1	4
I-226	1	4
I-234	1	4
I-198	1	4
I-203	1	4
V'-d	1	4
化合物(1)	1	3

40

【0350】

<試験例3：各種病原菌、有害微生物に対する抗菌性試験>

50

本試験例においては、試験例 1 で説明した方法により、濃度が 5 m g / L、または 1 . 2 5 m g / L になるように本発明に係る化合物を含む平板培地を作製し、本発明に係る化合物の各種植物病原性糸状菌および工業用材料有害微生物に対する抗菌性を試験した。

【 0 3 5 1 】

上記により得られた結果を、次の基準にしたがって 5 段階評価した。

【 0 3 5 2 】

< 生育阻害度 >

- 5 : 菌糸伸長抑制率が 8 0 % 以上のもの
- 4 : 菌糸伸長抑制率が 8 0 未満 ~ 6 0 % 以上のもの
- 3 : 菌糸伸長抑制率が 6 0 未満 ~ 4 0 % 以上のもの
- 2 : 菌糸伸長抑制率が 4 0 未満 ~ 2 0 % 以上のもの
- 1 : 菌糸伸長抑制率が 2 0 % 未満のもの

【 0 3 5 3 】

【表 5】

化合物番号	濃度 (mg/L)	P.n	P.h	F.g	U.n	P.o	G.f	A.m	S.s	B.c	F.c	R.sec	M.n	R.o
I-16a	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	5	4	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
I-170	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
I-187	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
I-226	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	5	4	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
I-234	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	5	4	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
I-198	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	4	4	4	4	5	5	4	5	5	5	5	4	5
I-203	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.25	4	4	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	4
I-16b	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5
	1.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5
化合物(1)	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5
	1.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4

10

20

30

40

50

コムギふ枯病菌 (Phaeosphaeria nodorum) P.n
 コムギ眼紋病菌 (Pseudocercoporella herpotrichoides) P.h
 コムギ赤かび病菌 (Fusarium graminearum) F.g
 オオムギ裸黒穂病菌 (Ustilago nuda) U.n
 イネいもち病菌 (Pyricularia oryzae) P.o
 イネばか苗病菌 (Gibberella fujikuroi) G.f
 リンゴ斑点落葉病菌 (Alternaria alternata) A.m
 菌核病菌 (Sclerotinia sclerotiorum) S.s
 灰色かび病菌 (Botritis cinerea) B.c
 キュウリつる割れ病菌 (Fusarium oxysporum) F.c
 オオムギ雲形病菌 (Rhynchosporium secalis) R.sec
 コムギ紅色雪腐病菌 (Microdochium nivale) M.n
 イネ苗立枯病 (Rhizopus oryzae) R.o

【0354】

< 試験例 4 : 種子処理によるコムギ赤さび病に対する防除効果試験 >

ポット試験によりコムギ赤さび病に対する防除効果を評価した。本発明の化合物および比較化合物を各 2 mg 秤量し、DMSO (18 μl) に溶解した。コムギ種子 1 g に、調製した薬剤をバイアル内で塗抹した後、80 cm² ポットに 8 粒のコムギ種子を播種した。温室内で下部給水管理し、播種 21 日後にコムギ赤さび病菌を接種し、湿箱に 2 日間保管した。再び温室内で下部給水管理し、接種 14 日後に罹病度を調査し防除価を算出した。

【0355】

下記式により防除価を算出し、コムギ赤さび病防除価とした。

【0356】

$$\text{防除価} = (1 - \text{処理区罹病度} / \text{無処理区罹病度}) \times 100 \quad (\%)$$

結果、化合物 I - 16 a、化合物 V' - d、および化合物 V' - e は防除価 100 であり、化合物 (1) は防除価 95 であった。

< 試験例 5 : 種子処理によるコムギに対する生育抑制試験 >

ポット試験によりコムギに対する薬害 (生育抑制) を評価した。本発明の化合物および比較化合物を各 0.2 mg 秤量し、DMSO (18 μ l) に溶解した。コムギ種子 1 g に、調製した薬剤をバイアル内で塗抹した後、80 cm² ポットに 8 粒のコムギ種子を播種した。温室内で下部給水管理し、播種 36 日後に薬害 (生育抑制) を調査した。

【0357】

結果、化合物 (1) を処理した場合は薬害指数が 2 であったのに対し、化合物 I - 16 a、化合物 V' - d、化合物 V' - e、化合物 V' - a - c i s、または化合物 V' - a - t r a n s を処理した場合は薬害指数 4 であった。

10

【0358】

薬害指数 (生育抑制) は下表に示す基準から算出した。生育抑制指数が大きいほど、薬剤処理による生育抑制の薬害が小さいことを示している。

【0359】

【表 6】

生育程度(対無処理区)	薬害指数(生育抑制)
80%以上	0
80%未満 60%以上	1
60%未満 40%以上	2
40%未満 20%以上	3
20%未満 1%以上	4
生育抑制なし	5

20

【0360】

< 試験例 6 : コムギ種子に対する種子処理によるネクロシスの薬害 >

30

ポット試験によりコムギに対する薬害 (生育抑制) を評価した。本発明の化合物および比較化合物を各 2 mg 秤量し、DMSO (18 μ l) に溶解した。コムギ種子 1 g に、調製した薬剤をバイアル内で塗抹した後、80 cm² ポットに 8 粒のコムギ種子を播種した。温室内で下部給水管理し、播種 31 日後にコムギのネクロシスの度合い (ネクロシス面積率) を調査した。表 7 に示す基準を用いて、ネクロシス面積率からネクロシス指数を算出した。

【0361】

結果、化合物 (1) を処理した場合はネクロシス指数が 1 であったのに対し、化合物 V' - d、V' - e、V' - a - c i s または化合物 V' - a - t r a n s を処理した場合はネクロシス指数が 0 であった。なお、ネクロシス指数が小さいほど、薬剤処理によるネクロシスの薬害が小さいことを示している。

40

【0362】

【表 7】

初回面積率	初回指数
1%未満	0
1%以上5%未満	1
5%以上20%未満	2
20%以上	3

【0363】

10

< 試験例 7 : コムギ赤さび病防除効果試験 >

角型プラスチックポット (6 cm × 6 cm) を用いて栽培した第 2 葉期のコムギ (品種 : 農林 61 号) に、上記製剤例 2 に示す水和剤形態の化合物 V' - a - c i s または化合物 V' - e を、水で所定濃度 (100 mg / L) に希釈懸濁し、1,000 L / ha の割合で散布した。散布葉を風乾した後、コムギ赤さび病菌の孢子 (200 個 / 視野に調整、60 ppm となるようにグラミン S を添加) を噴霧接種し、25℃ 高湿度条件下に 48 時間保った。その後は温室内で管理した。接種後、9 ~ 14 日目に、試験例 2 と同様にして、コムギ赤さび病の罹病度を調査して、防除価を算出した。

【0364】

20

試験の結果、化合物 V' - a - c i s、および化合物 V' - e は防除価 90% 以上を示した。

< 試験例 8 : 各種病原菌、有害微生物に対する抗菌性試験 >

本試験例では、化合物 V' - d、化合物 V' - e、化合物 V' - a - c i s および化合物 V' - a - t r a n s の各種植物病原性菌に対する抗菌性を試験した。

【0365】

30

化合物 V' - d、化合物 V' - e、化合物 V' - a - c i s または化合物 V' - a - t r a n s をジメチルスルホキシド 2 ml に溶解した。この溶液 0.6 ml を 60℃ 前後の PDA 培地 (ポテト - デキストロース - アガー培地) 60 ml に加え、100 ml 三角フラスコ内でよく混合し、シャーレ内に流し固化させ、濃度 5 mg / L になるように化合物 V' - d、化合物 V' - e、化合物 V' - a - c i s または化合物 V' - a - t r a n s を含む平板培地を作製した。

【0366】

一方、予め平板培地上で培養した供試菌を直径 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上に接種した。接種後、各菌の生育適温 (この生育適温については、例えば、文献 LIST OF CULTURES 1996 microorganisms 10th edition 財団法人 発酵研究所 を参照することができる) にて 1 ~ 14 日間培養し、菌の生育を菌そう直径で測定した。このようにして薬剤含有平板培地上で得られた菌の生育程度を、薬剤無添加区における菌の生育程度と比較して、試験例 1 と同様にして、菌糸伸長抑制率を求めた。得られた結果を、試験例 1 と同様にして 5 段階評価した。結果を表 8 に示す。

【0367】

40

【表 8】

化合物	各菌種における抗菌性指数							
	P. n	G. g	P. g	P. o	S. t	R. sec	M. n	R. o
V'-a-cis	5	5	5	5	5	5	5	5
V'-a-trans	5	5	5	5	5	5	5	5
V'-d	5	5	5	5	4	5	3	5
V'-e	5	5	5	5	5	5	5	5

10

P. n : コムギふ枯病菌 (Phaeosphaeria nodorum)

G. g : コムギ立枯れ病菌 (Gaeumannomyces graminis)

P. g : オオムギ斑葉病菌 (Pyrenophora graminea)

P. o : イネいもち病菌 (Pyricularia oryzae)

S. t : コムギ葉枯れ病菌 (Septoria tritici)

R. sec : オオムギ雲形病菌 (Rhynchosporium secalis)

M. n : コムギ紅色雪腐病菌 (Microdochium nivale)

R. o : イネ苗立枯病 (Rhizopus oryzae)

20

【産業上の利用可能性】

【0368】

本発明は、農園芸用の殺菌剤の有効成分として利用することができる化合物の製造に好適に利用することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2012/064605
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/06(2006.01)i, A01N43/653(2006.01)i, A01P3/00(2006.01)i, C07D249/08(2006.01)i, C07D319/08(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D405/06, A01N43/653, A01P3/00, C07D249/08, C07D319/08 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-93574 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 12 April 1989 (12.04.1989), entire text & JP 5-65243 A & US 4938792 A & US 5028254 A & US 5414105 A & US 5239089 A & US 5159118 A & EP 267778 A2 & KR 10-1990-0003269 B1 & CN 1030232 A & CN 1059825 A	1-12
A	WO 2009/88070 A1 (Kureha Corp.), 16 July 2009 (16.07.2009), entire text (Family: none)	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 July, 2012 (23.07.12)		Date of mailing of the international search report 31 July, 2012 (31.07.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064605

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/23862 A1 (Kureha Corp.), 04 March 2010 (04.03.2010), entire text & JP 2012-501294 A & US 2011/0124877 A1 & EP 2315752 A1 & CN 102131786 A & KR 10-2011-0036766 A	1-12
A	JP 5-271197 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 19 October 1993 (19.10.1993), entire text (Family: none)	1-12
A	JP 2-42003 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 13 February 1990 (13.02.1990), entire text & US 5292764 A & US 5504096 A & EP 341954 A1 & KR 10-1992-0005561 B	1-12
A	DE 3902031 A1 (HOECHST AG.), 26 July 1990 (26.07.1990), entire text (Family: none)	1-12
P,A	WO 2011/70771 A1 (KUREHA CORP.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text (Family: none)	1-12

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 6 4 6 0 5	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D405/06(2006.01)i, A01N43/653(2006.01)i, A01P3/00(2006.01)i, C07D249/08(2006.01)i, C07D319/08(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D405/06, A01N43/653, A01P3/00, C07D249/08, C07D319/08			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2012年 日本国実用新案登録公報 1996-2012年 日本国登録実用新案公報 1994-2012年			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 1-93574 A (呉羽化学工業株式会社) 1989.04.12, 全文 & JP 5-65243 A & US 4938792 A & US 5028254 A & US 5414105 A & US 5239089 A & US 5159118 A & EP 267778 A2 & KR 10-1990-0003269 B1 & CN 1030232 A & CN 1059825 A	1-12	
A	WO 2009/88070 A1 (株式会社クレハ) 2009.07.16, 全文 (ファミリーなし)	1-12	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 23.07.2012		国際調査報告の発送日 31.07.2012	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 明子	4 P 3230
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 6 4 6 0 5
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/23862 A1 (株式会社クレハ) 2010.03.04, 全文 & JP 2012-501294 A & US 2011/0124877 A1 & EP 2315752 A1 & CN 102131786 A & KR 10-2011-0036766 A	1-12
A	JP 5-271197 A (呉羽化学工業株式会社) 1993.10.19, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 2-42003 A (呉羽化学工業株式会社) 1990.02.13, 全文 & US 5292764 A & US 5504096 A & EP 341954 A1 & KR 10-1992-0005561 B	1-12
A	DE 3902031 A1 (HOECHST AG) 1990.07.26, 全文 (ファミリーなし)	1-12
PA	WO 2011/70771 A1 (KUREHA CORPORATION) 2011.06.16, 全文 (ファミリーなし)	1-12

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 0 1 P 3/00 (2006.01)	A 0 1 P 3/00	
A 0 1 C 1/06 (2006.01)	A 0 1 C 1/06	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72) 発明者 三宅 泰司

日本国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 菅野 久

日本国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

F ターム (参考) 2B051 AB01 BA09 BB01 BB14

4C022 HA04

4C063 AA01 BB03 CC82 DD25 DD41 EE03

4H011 AA01 BB09 DA02 DA15 DA16 DD03

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。