

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4709148号
(P4709148)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 249/08	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 2 1
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C O 7 D 249/12	(2006.01)	C O 7 D 249/12	5 0 5
C O 7 D 403/06	(2006.01)	C O 7 D 403/06	
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	

請求項の数 3 (全 45 頁)

(21) 出願番号	特願2006-523125 (P2006-523125)	(73) 特許権者	591199338
(86) (22) 出願日	平成16年8月9日(2004.8.9)		コリア リサーチ インスティテュート
(65) 公表番号	特表2007-502268 (P2007-502268A)		オブ ケミカル テクノロジー
(43) 公表日	平成19年2月8日(2007.2.8)		KOREA RESEARCH INST
(86) 国際出願番号	PCT/KR2004/001996		ITUTE OF CHEMICAL T
(87) 国際公開番号	W02005/014583		ECHNOLOGY
(87) 国際公開日	平成17年2月17日(2005.2.17)		大韓民国、ダエジオンーシ、ユセーク、
審査請求日	平成18年3月13日(2006.3.13)		ジャンードン、100
(31) 優先権主張番号	10-2003-0055590	(74) 代理人	100091351
(32) 優先日	平成15年8月12日(2003.8.12)		弁理士 河野 哲
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(74) 代理人	100088683
			弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100108855
			弁理士 蔵田 昌俊

最終頁に続く

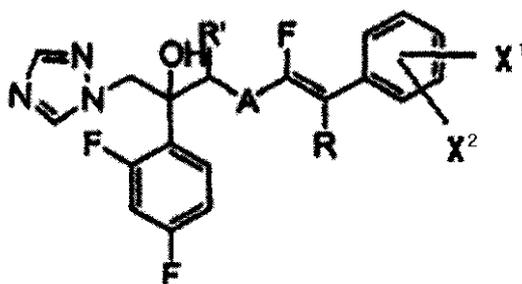
(54) 【発明の名称】 フルオロビニル基を有する抗真菌性アゾール誘導体及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(1)のアゾール誘導体、又はその薬剤学的に許容可能な塩、又はその立体異性体

【化 1】

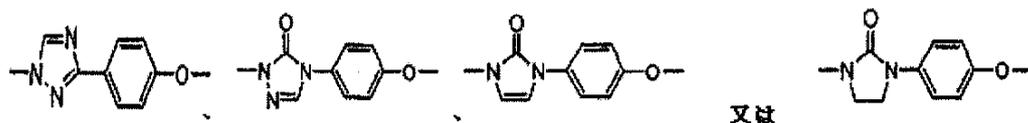


(1)

式中、

A は酸素 (O)、

【化2】



であり；

R は水素又は CF_3 であり；

R' は水素又は C_{1-4} アルキルであり；

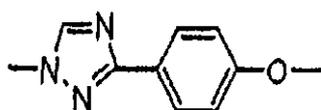
X^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_1 ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ
又はフェノキシであり、 X^2 は、水素であるか；あるいは X^1 および X^2 が一緒に環を形
成した $C_{1-3, 4}$ -ジオキシアルキレンである。

10

【請求項2】

A が酸素又は

【化3】



20

であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】

活性成分として請求項1又は請求項2記載の化合物、及び担体を含む抗真菌用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フルオロビニル基を有する新規な抗真菌性アゾール誘導体、その製造方法、及びこれを活性成分として含む抗真菌性組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

多くのアゾール誘導体、例えばファイザー (Pfizer) 社のフルコナゾール (イギリス特許第 2, 099, 818 号及び米国特許第 404, 216 号)、ヤンセン (Janssen) 社のイトラコナゾール (itraconazole) (米国特許第 4, 267, 179 号及びヨーロッパ特許公開第 6, 711 号) 及びファイザー社のボリコナゾール (voriconazole) (ヨーロッパ特許公開第 440, 372 号及び米国特許第 5, 278, 175 号) などが現在真菌感染によって発生する疾病の治療のために用いられている。しかし、前記薬剤の長期服用は、肝毒性誘発のような副作用を起こす恐れがあるため、このような副作用を最小化しつつ抗真菌活性に優れた新規薬剤の開発が望まれている。従って、低い毒性を有する多くの新規アゾール誘導体が開発されている (Chem, Pharm, Bull., 48, 1947-1953, 2000; Chem, Pharm, Bull., 48, 1935-1946, 2000; 米国特許第 6, 153, 616 号; 日本国特許公開第 2000-169473 号、第 2000-063364 号及び第 2000-044547 号; 国際特許公開第 WO98/33, 778 号; 及び米国特許第 6, 319, 933 号及び第 6, 407, 129 号)。

30

40

【0003】

本発明者らは、広範囲な病原性真菌に対して優れた抗真菌活性を有する化合物を開発するために鋭意研究したところ、フルオロビニル基を有する新規アゾール誘導体が優れた抗真菌活性及び低い毒性を示すことを見出した。

【0004】

【特許文献1】イギリス特許第 2, 099, 818 号

50

【特許文献2】米国特許第404,216号

【特許文献3】米国特許第4,267,179号

【特許文献4】ヨーロッパ特許公開第6,711号

【特許文献5】ヨーロッパ特許公開第440,372号

【特許文献6】米国特許第5,278,175号

【特許文献7】米国特許第6,153,616号

【特許文献8】日本国特許公開第2000-169473号

【特許文献9】日本国特許公開第2000-063364号

【特許文献10】日本国特許公開第2000-044547号

【特許文献11】国際特許公開第WO98/33,778号

【特許文献12】米国特許第6,319,933号

【特許文献13】米国特許第6,407,129号

【非特許文献1】Chem, Pharm, Bull., 48, 1947-1953, 2000

【非特許文献2】Chem, Pharm, Bull., 48, 1935-1946, 2000

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の目的は、既存の抗真菌剤と比べてカンジダアルビカンス(Candida albicans)、トルロプシス(Torulopsis)、クリプトコッカス(Cryptococcus)、アスペルギルス(Aspergillus)、トリコフィトン(Trichophyton)及びフルコナゾール(Fluconazole)-耐性カンジダアルビカンス属菌株を含む広範囲な病原性真菌に対して抗真菌及び殺菌活性に優れた新規化合物を提供することである。

【0006】

本発明の他の目的は、前記化合物の製造方法を提供することである。

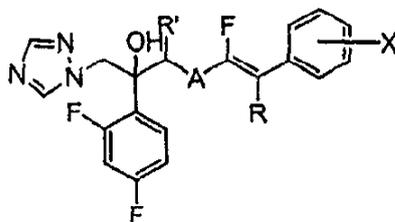
本発明のさらに他の目的は、前記化合物を含む抗真菌性組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記目的によって、本発明は下記式(I)の新規アゾール誘導体又はその薬剤学的に許容可能な塩を提供する:

【化4】



(I)

式中、

Aは酸素(O)、

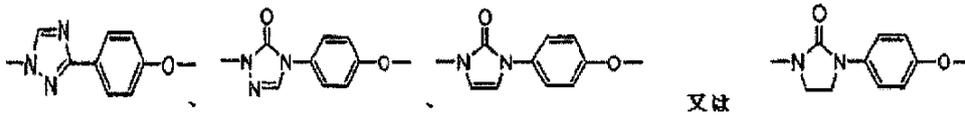
10

20

30

40

【化5】



であり；

R は水素又は CF_3 であり；

R' は水素又は C_{1-4} アルキルであり；

X は水素、又はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又は 3, 4 - ジオキシアルキレンである。 10

【発明の効果】

【0008】

フルオロビニル基を有する式(1)のアゾール誘導体又はその薬剤学的に許容可能な塩は、通常の抗真菌性薬剤に比べて広範囲な病原性真菌類に対し優れた抗真菌活性を示し、実用に可能な低い毒性を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の式(1)の化合物は S 光学異性体より R 異性体が好ましい二つのキラル (chiral) 炭素を有する。 20

また、式(1)の化合物は Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体又はこれらの混合物であってもよい。

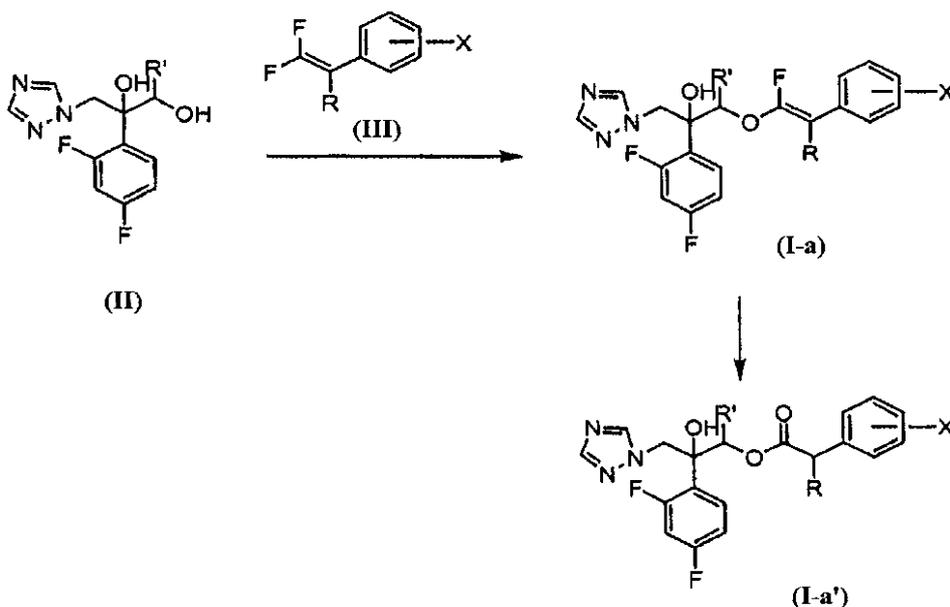
【0010】

本発明の式(1)の化合物において A が酸素である場合は、例えば、下記反応式(1)に示すように製造できる。

【0011】

【化6】

【反応式1】



式中、R、R' 及び X は式(1)に定義された通りである。

【0012】

前記反応式(1)で、式(I-a)の化合物は、式(II)のアルカンジオール誘導体と式(III) 50

)のフッ素化スチレン (fluorinated styrene) を溶媒中で塩基の存在下で反応させて製造できる。

【 0 0 1 3 】

前記反応に用いられ得る溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4 - シオキサン、ジエチルエーテル、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 又はジメチルスルホキシド (DMSO)、好ましくはアセトニトリル (CH₃CN)、テトラヒドロフラン (THF) 又は 1, 4 - シオキサン (1, 4 - dioxane) であり、塩としては水素化ナトリウム (NaH)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、炭酸ナトリウム (Na₂CO₃) 又はソジウムメトキシド (CH₃ONa) を使用し得る。

【 0 0 1 4 】

前記反応は室温 ~ 70 又は用いられる溶媒の沸点で 1 ~ 24 時間行われ得る。式 (I - a ') の化合物は精製工程中に生成する式 (I - a) の化合物の自動酸化エステル化反応によって得られる。

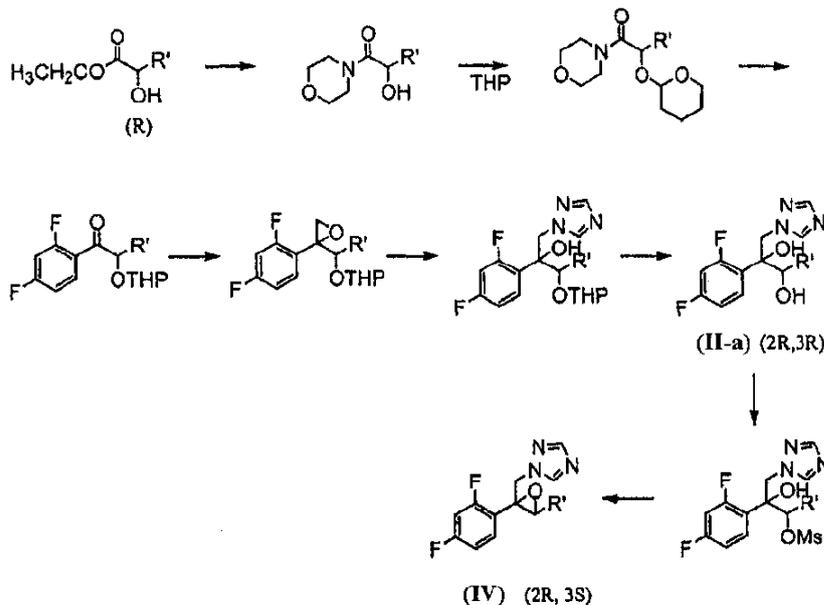
【 0 0 1 5 】

前記式 (III) のフッ素化スチレンは、韓国特許公開第 1999 - 15785 号、同第 2001 - 17960 号及び同第 2001 - 17962 号に記載された方法によって製造でき、前記式 (II) の化合物は、下記反応式 (2) に示すように、Chem, Pharm, Bull., 39, 2241 - 2246, 1991; Chem, Pharm, Bull., 41, 1035 - 1042, 1993; 及び Chem, Pharm, Bull., 43, 441 - 449, 1993 に記載された方法によって製造し得る。

【 0 0 1 6 】

【 化 7 】

[反応式 2]



式中、R' は前記で定義された通りである。

【 0 0 1 7 】

前記式 (II) の化合物及び前記式 (IV) の化合物は 2 個のキラル炭素を有するので、光学活性エポキシドを用いて特定の立体異性体を製造できる。前記反応式 (2) は出発物質として R - ラクテートを用いる方法を示したものである。

【 0 0 1 8 】

式 (I - b) の化合物、即ち A が置換されたフェノキシ (4 - (1, 2, 4 - トリアゾー

10

20

30

40

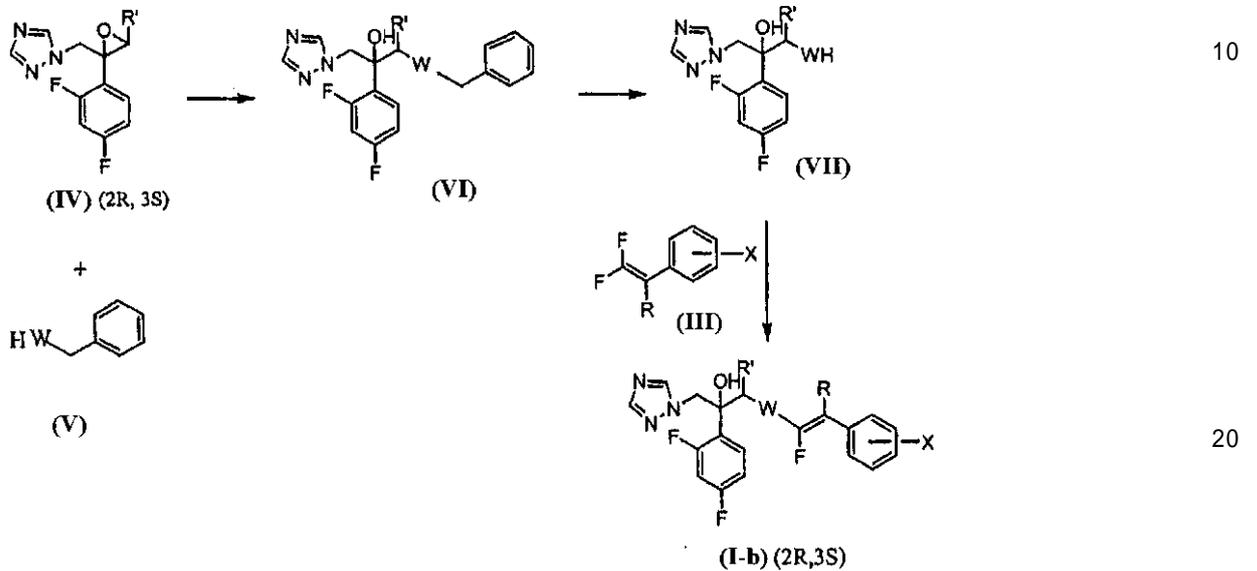
50

ル - 3 - イル) フェノキシ: 即ち、4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン - 4 - イル) フェノキシ、4 - (イミダゾール - 2 - オン - 3 - イル) フェノキシ又は4 - (イミダゾリジン - 2 - オン - 3 - イル) フェノキシ) である式(I)の化合物である場合、下記反応式(3)に示すように、式(IV)の化合物を出発物質として用いて製造できる。

【0019】

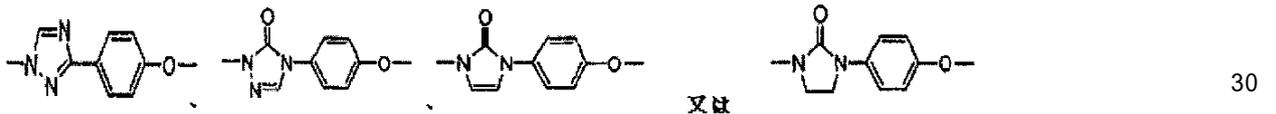
【化8】

[反応式3]



式中、R、R' 及びXは前記で定義された通りであり、Wは

【化9】



である。

【0020】

前記反応式(3)において、式(I-b)の化合物は(i)式(IV)の化合物を式(V)の化合物と共に塩基の存在下で反応させて式(VI)の化合物を得る段階、(ii)式(VI)の化合物を脱ベンジル化して式(VII)のジオール化合物を形成する段階、及び(iii)式(VII)の化合物を式(III)のフッ素化スチレンと反応させる段階からなる方法によって製造できる。

【0021】

前記段階(i)の反応に用いられ得る溶媒としてはDMF、DMSO、THF及びCH₃CNなど、好ましくはDMF及びDMSOがあり、段階(i)の反応は30~150℃で6~24時間、好ましくは60~85℃で6~12時間行われる。段階(ii)の反応で、式(V)の化合物のヒドロ-脱ベンジル化は、エタノール/酢酸エチルの混合溶媒(20~50%)中で触媒の存在下で行われ得、段階(iii)の反応は前記反応式(1)の場合と同じように行われ得る。

【0022】

本発明による式(I-b)の化合物はラセミ体の形態で得られる。例えば、式(I-b-1)及び(I-b-1')の化合物、即ちWが

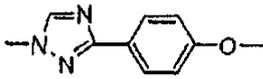
10

20

30

40

【化10】



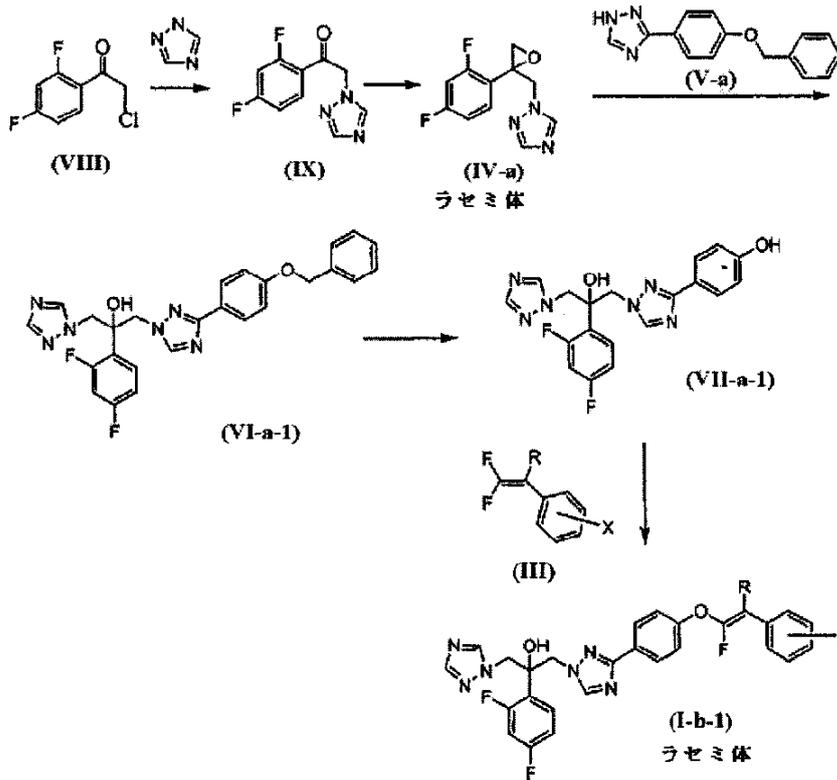
である式(I-b)の化合物は、下記反応式4a (R' = H) 及び下記反応式4b (R' = メチル) にそれぞれ示すように、製造し得る。

【0023】

【化11】

10

[反応式4a]



20

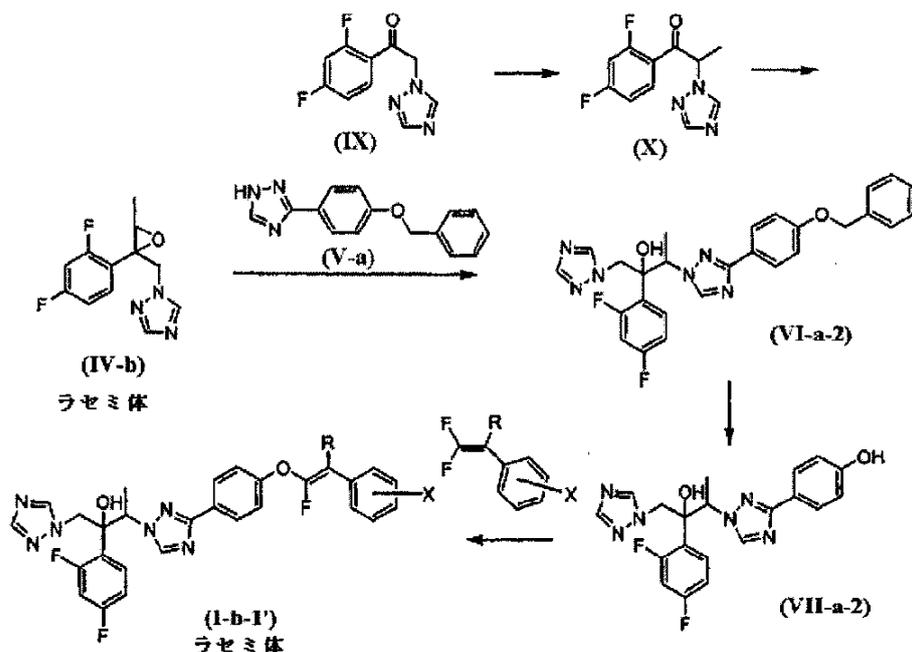
30

式中、R及びXは前記で定義された通りである。

【0024】

【化 1 2】

[反応式 4 b]



10

20

式中、X及びRは前記で定義された通りである。

【0025】

前記反応式(4a)では、式(IV-a)の化合物のラセミ体、即ちR'が水素である式(IV)の化合物は(i)式(VIII)の化合物を1,2,4-トリアゾールと共にDMF、DMSO又はアセトンなどの溶媒中で炭酸カリウム(K_2CO_3)又は水素化ナトリウム(NaH)のような塩基の存在下で反応させて式(IX)の化合物を得る段階、及び(ii)通常の方法(JACS, 87, 1353, 1965; Tetrahedron, 49, 5067, 1993; 及び米国特許第4,992,454号参照)によって式(IX)の化合物をヨウ化トリメチルスルホキシニウムと共にDMSO中で反応させる段階からなる方法によって製造できる。

30

【0026】

前記反応式(4b)においては、式(IV-b)の化合物のラセミ体、即ちR'が CH_3 である式(IV)の化合物は(i)式(IX)の化合物を CH_3I と共に無水THF、DMF又はアセトニトリルなどの溶媒中で水素化ナトリウム(NaH)の存在下で反応させて式(X)の化合物を得る段階、及び(ii)前記反応式(4a)の段階(ii)と同様に式(X)の化合物のエポキシ化反応を行う段階からなる方法によって製造できる。

40

【0027】

その後、式(I-b-1)又は(I-b-1')のラセミ体は前記反応式(3)に示す方法によって式(IV-a)又は(IV-b)のラセミ体をそれぞれ出発物質として用いて製造できる。

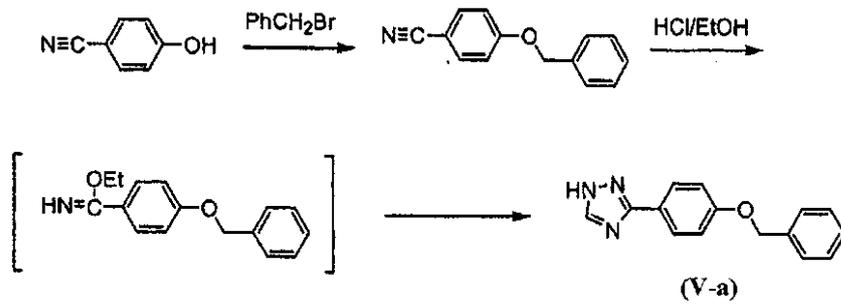
【0028】

前記式(V-a)の化合物は、下記反応式(5)に示すように、米国特許第4,625,036号に記載された方法によって製造し得る。

【0029】

【化13】

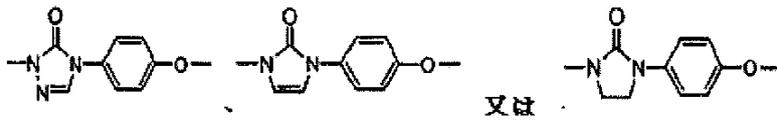
【反応式5】



【0030】

また、Wが

【化14】

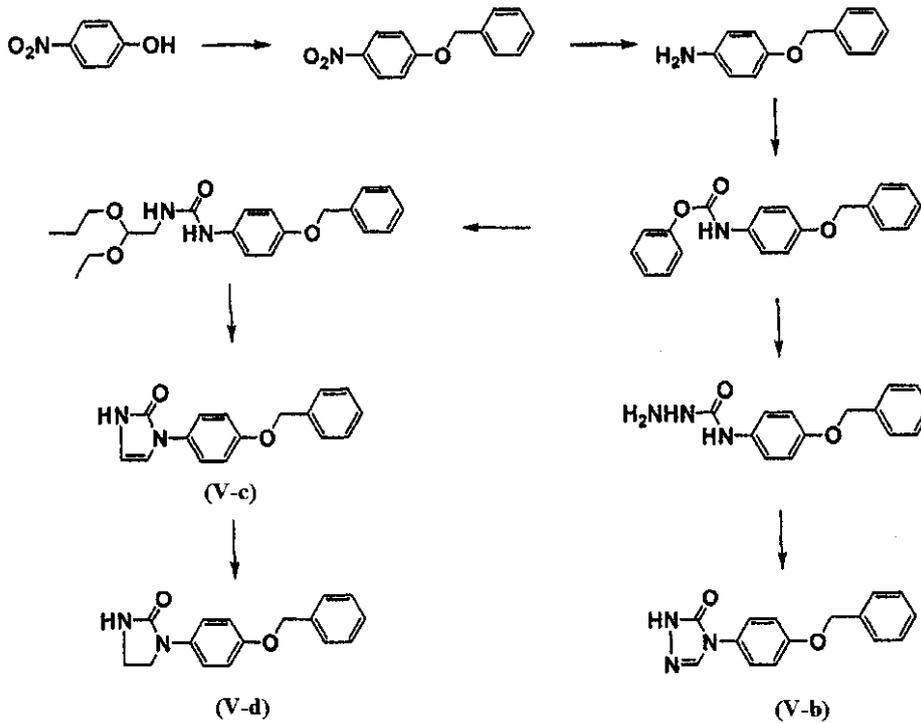


である式(1-b)の化合物は、下記反応式(6)に示す方法によって製造された式(V-b)、(V-c)又は(V-d)の化合物をそれぞれ用いて前記反応式(3)の製造方法によって製造できる。

【0031】

【化15】

【反応式6】



【0032】

前記反応式(6)において、式(V-b)、(V-c)及び(V-d)の化合物はそれぞれChem, Pharm, Bull., 44(2)、314-327(1996)に記載された方法によって4-ニトロフェノールのヒドロキシ基をベンジル基で保護することによって製造し得る。

【0033】

式(I-a')の化合物と同様に、本発明による式(I-b)の化合物のエステル誘導体は自動酸化反応によって容易に得られる。

【0034】

本発明による式(I)の化合物はカンジダ(Candida)種、クリプトコッカス(Cryptococcus)種、アスペルギルス(Aspergillus)種、ムコル(Mucor)種、ヒストプラズマ(Histoplasma)種、ブラストミセス(Blastomyces)種、コクシジオイデス(Coccidioides)種、パラコクシジオイデス(Paracoccidioides)種、トリコフィトン(Trichophyton)種、エルデルモフィトン(Epidermophyton)種、ミクロスポラム(Microsporum)種、マラセジア(Malassezia)種、シュードアレシェリア(Pseudallescheria)種、スポロトリックス(Sporothrix)種、ライノスポリディウム(Rhinosporidium)種、アルテルナリア(Alternaria)種、オーレオバシジウム(Aureobasidium)種、ケトミウム(Chaetomium)種及びカーブラリア(Curvularia)種などを含む広範囲な病原性真菌類に対して優れた抗真菌活性を示す。

【0035】

本発明は、さらに必要によって薬剤学的に許容可能な担体、賦形剤又はその他の添加剤と共に活性成分として一つ以上の式(I)の新規アゾール誘導体を含む抗真菌組成物を発明の範囲に含む。

【0036】

10

20

30

40

50

本発明による医薬組成物は経口、直腸内、経皮内又は静脈内投与のために剤型化され得る。経口投与用組成物は錠剤、コーティング錠剤、粉末、硬質又は軟質ゼラチンカプセル、溶液、乳剤又は懸濁液の形態に剤型化でき、直腸内投与用組成物は座薬形態で剤型化され得る。局部的又は経皮的投与の場合、本発明の組成物は軟膏、クリーム、ゲル又は溶液のような多様な形態に剤型化でき、静脈内注射用組成物は注射用溶液の形態であり得る。

【0037】

成人対象の活性成分の適正一日投与量は、経口投与の場合1～2000mg、好ましくは5～1000mgの範囲であり、静脈内注射の場合0.1～600mg、好ましくは0.5～500mgの範囲である。しかし、実際投与される活性成分の量は治療状態、投与方法、患者の年齢及び体重、及び患者症状の重症度などの関連因子を考慮して決定すべき

10

【0038】

本発明の組成物を一つ以上の抗菌剤、鎮痛剤、抗癌剤及び抗ウイルス製剤と共に投与でき、経口剤型及び注射剤を同時に用い得る。

【0039】

下記実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。但し、下記実施例は本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲がこれらに限定されない。

下記実施例で得られた化合物は、E-及びZ-異性体の混合物であってもよく、これは¹H-NMR分析を通じて確認でき、両異性体はNMR結果で示す。

【実施例】

20

【0040】

[製造例1]:(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)オキシランの製造

段階1)4-[(1R)-2-ヒドロキシプロピオニル]モルホリンの製造

モルホリン(morpholine)188g(2.16mol,3eq)をメチル(R)-ラクテート75g(0.72mol,1eq)と混合し、この混合物を塩化カルシウムチューブで80～90℃で約60時間処理した。反応生成物を減圧濃縮して得た残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:9)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物97.3g(収率85%)を得た。

【0041】

30

¹H-NMR:1.32(3H,d,J=6.6Hz),3.41-3.43(2H,m),3.59-3.69(6H,m),3.77(1H,d),4.43-4.46(1H,m);

MS:159(M⁺,11),115(91),114(78),70(100),44(77)

【0042】

段階2)4-[(2R)-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)プロピオニル]モルホリンの製造

前記段階1で得た化合物97.3g及びp-トルエンスルホン酸1.2g(6mmol,0.01eq)を窒素雰囲気下で乾燥塩化メチレン400mlに順次溶解した。この混合物を-5℃に冷却し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(DHP)77.4g(0.92mol,1.5eq)を滴下した後、0℃から徐々に室温に上げて約4時間程反応させた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液30mlで2回洗浄した後、塩化メチレン200mlで3回抽出した。抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:4)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物142.3g(収率96%)を得た。

40

【0043】

¹H-NMR:1.39,1.44(3H,d,eachJ=6.8Hz),1.40-1.82(6H,m),3.41-3.88(10H,m),4.49-4.71(2H,m);

50

MS : 243 (M⁺, 1), 84 (100), 57 (18)

【0044】

段階3) (2R) - 2', 4' - ジフルオロ - 2 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イロキシ) プロピオフェノンの製造

乾燥 Mg 8.17 g (0.336 mol, 1.2 eq)、乾燥 THF 200 ml 及び 1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンゼン 64.85 g (0.336 mol, 1.2 eq) を窒素雰囲気下で還流凝縮器、攪拌器及びゴム栓が装着された三つ口丸底フラスコに入れた後、加熱した。これに乾燥 THF 400 ml を十分な量添加した後、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンゼンを徐々に滴下し、室温で2時間反応させた。反応生成物を -20 に冷却した後、前記段階2で得た化合物 68.04 g (0.28 mol, 1 eq) を滴下して室温で約3~4時間反応させた。反応終了のため、反応混合物に NH₄Cl を添加し、酢酸エチル 100 ml で3回抽出した。抽出有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した後、蒸留して得た残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 4) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 67.8 g (収率 89.6%) を得た。

10

【0045】

¹H - NMR : 1.47 - 1.84 (9H, m), 3.26 - 3.98 (2H, m), 4.64, 4.75 (1H, t, each), 4.85 - 4.89, 5.08 - 5.12 (1H, m, each), 6.82 - 7.03 (2H, m), 7.85 - 7.97 (1H, m);

20

MS : 271 (M⁺ + 1, 14), 140 (98), 129 (79), 84 (96), 42 (100)

【0046】

段階4) 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(1R) - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イロキシ) - エチル] オキシランの製造

窒素雰囲気下で三つ口丸底フラスコに入れた乾燥 DMSO 350 ml を 0 に冷却した後、60% 水酸化ナトリウム 6.5 g (0.3 mol, 1.2 eq) を添加した。これにヨウ化トリメチルスルホキシニウム 60.02 g (0.3 mol, 1.2 eq) を少しずつ添加して室温で1時間反応させた。前記段階3で得た化合物 67.8 g (0.25 mol, 1 eq) を DMSO に溶かして前記反応液に滴下した後、室温で4時間反応させた。反応生成物を冷却した後、酢酸エチル 200 ml で3回抽出した。抽出有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した後、蒸留し、残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (9 : 1) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 60.74 g (収率 79%) を得た。

30

【0047】

¹H - NMR : 1.19 - 1.25 (3H, m), 1.40 - 1.81 (6H, m), 2.81 - 2.85 (1H, m), 3.03, 3.33 (1H, d, each J = 5.2 Hz), 3.49 - 3.54 (1H, m), 3.76 - 4.14 (2H, m), 4.75 - 4.97 (2H, m), 6.79 - 6.97 (2H, m), 7.27 - 7.92 (1H, m);

40

MS : 284 (M⁺, 1), 140 (31), 85 (100), 42 (32)

【0048】

段階5) (3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イロキシ) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノールの製造

窒素雰囲気下で乾燥 DMF 200 ml と 60% NaH 13.65 g (0.63 mol, 3 eq) を三つ口丸底フラスコに入れて混合して 0 に冷却した。これに 1, 2, 4 - トリアゾール 43.51 g (0.63 mol, 3 eq) を添加して室温で30分間反応させた。これに前記段階4で得た化合物 60.74 g (0.21 mol) を添加して 80 で12時間反応させた。反応混合物を冷却した後、酢酸エチル 200 ml で3回抽出した

50

。抽出有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した後、蒸留して得た残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:1)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物43.87g(収率59.2%)を合成した。

【0049】

¹H-NMR: 0.97, 1.32 (3H, d, each J = 6.4 Hz), 1.40 - 2.03 (6H, m), 3.40 - 3.65 (1H, m), 3.80 - 4.06 (1H, m), 4.25 - 4.45 (1H, m), 4.34 (1H, s), 4.62 (1H, d), 4.62 - 4.78 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.65 - 6.85 (2H, m), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.07, 7.95 (1H, s, each), 7.98, 8.08 (1H, s, each);

MS: 354 (M⁺ + 1, 1), 85 (100), 69 (46)

【0050】

段階6)(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ブタンジオールの製造

前記段階5で得た化合物43.87g(0.124mol、1eq)及びピリミジン-p-トルエンスルホン酸塩(pyrimidium p-toluene sulfonic acid)9.34g(0.3eq)をエタノール150mlに加えて60℃で4時間反応させた。反応生成物を減圧蒸留してエタノールを除去した後、水を添加してから酢酸エチル100mlで3回抽出した。抽出有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トルエン30mlと共に共蒸留(co-evaporation)して得た溶液をろ過し、エーテルで再結晶して白色結晶を得た。このろ過物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:4)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物の(2S、3R)異性体6.42g及び(2R、3R)異性体21.13gを得た(収率82.6%)。

【0051】

(2R、3R)異性体:

¹H-NMR: 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.8 (1H, br), 4.25 - 4.40 (1H, m), 4.77 - 4.81 (3H, m), 6.70 - 6.81 (2H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, s);

MS: 269 (M⁺, 1), 140 (69), 126 (76), 81 (90), 69 (73) 42 (100)

【0052】

段階7)(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル - メチル) オキシランの製造

前記段階6で得た化合物21.13g(0.1mol、1eq)及びトリエチルアミン12.14g(0.12mol、1.2eq)を乾燥酢酸エチル300mlと混合して室温で10分間反応させた。反応混合物を0℃に冷却し、これにCH₃SO₂Cl(methyl sulfonyl chloride)13.75g(0.12mol、1.2eq)を添加した。反応混合物に水を添加し、酢酸エチル100mlで3回抽出した。抽出有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した後、蒸留して得た残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:1)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して化合物31.29g(収率90.2%)を得た。

【0053】

この化合物をメタノール100mlに溶かした後、0℃に冷却し、メトキシ化ナトリウム5.4g(FW.54.02、0.10mol、1.1eq)を添加した。この混合物31.29g(0.09mol、1eq)を室温で30分反応させた後、蒸留してメタノールを除去した。反応生成物に水を添加して酢酸エチル100mlで3回抽出した。抽出有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、蒸留して得た残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:4)の混合物を溶離液として用いるカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 16.31 g (収率 72.2%) を得た。

【0054】

$^1\text{H-NMR}$: 1.64 (3H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 3.19 (1H, q, $J = 5.6\text{ Hz}$), 4.41 - 4.48 (1H, m), 4.85 - 4.92 (1H, m), 6.69 - 6.83 (2H, m), 6.96 - 7.07 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, s);

MS: 251 (M^+ , 10), 140 (100), 96 (84), 69 (89)

【0055】

[製造例 2]: 2 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ヒドロキシ)フェニル] - 3 (1H) - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造
段階 1) 4 - ベンジルオキシベンゾニトリルの製造

三口フラスコ中で、4 - シアノフェノール 59.56 g (0.5 mol)、ベンジルプロミド 88.94 g (0.52 mol) 及び炭酸カリウム 51.8 g (0.375 mol) をアセトン 500 ml と混合して 12 時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却した後、ろ過して固形物を除去し、ろ液を減圧蒸留して溶媒を除去した。反応生成物を水と混合した後、酢酸エチル 400 ml で 3 回抽出した。抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して蒸留し、得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 4) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 95.1 g (収率 91%) を得た。

【0056】

段階 2) 4 - ベンジルオキシフェニル - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造

4 - ベンジルオキシベンゾニトリル 10 g、ジエチルエーテル 30 ml 及びエタノール 15 ml を混合した後、攪拌しながら 0 に冷却し、同一温度で塩化水素 (HCl) 雰囲気下で 1.5 時間反応させた。反応生成物を 5 で 16 時間放置した後、ろ過し、得られた白色固体をエタノール 50 ml に溶解した。これにトリエチルアミン 10 ml を添加した後、エタノール 30 ml にホルムヒドラジド 4 g を溶解したものをさらに添加して得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、1 時間加熱還流した。反応生成物を室温に冷却した後、減圧蒸留した。得られた残留物を、酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 9 g (収率 75%) を得た。

【0057】

段階 3) 2 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ベンジルオキシ)フェニル] - 3 (1H) - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造

三口丸底フラスコ中で窒素雰囲気下で乾燥 DMF 20 ml を NaH 0.416 g (0.019 mol, 1.2 eq) と混合して 0 に冷却し、これを前記段階 2 で得た化合物 4.77 g (0.019 mol, 1.2 eq) と室温で 30 分間反応させた。これに前記製造例 1 で製造した化合物 4.09 g (0.016 mol, 1 eq) を添加して 80 で 12 時間反応させた後、冷却した。反応生成物を酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、抽出有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、蒸留した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して、標題化合物 4.75 g (収率 59.2%) を得た。

【0058】

$^1\text{H-NMR}$: 1.39 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 3.82 - 3.89 (1H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 5.13 - 5.24 (3H, m), 5.60 (1H, s), 6.76 - 6.85 (2H, m), 7.06 (1H, d), 7.26 - 7.56 (6H, m), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.07 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s);

MS: 502 (M^+ , 2), 264 (17), 91 (100)

【0059】

段階4) 2 - [(1 R , 2 R) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ヒドロキシ) フェニル] - 3 (1 H) - 1 , 2 , 4 - トリアゾールの製造

水素化反応器において、前記段階3で得た化合物4.75g (9.5mmol、1eq) 及び10% Pd/C 0.01g (0.01eq) をメタノールと酢酸エチル(1:1) の混合溶液に添加し、水素ガスを導入して12時間反応させた。反応混合物をろ過してPd/Cを除去した後、ろ液を酢酸エチル200mlで洗浄して、蒸留した。得られた残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:4)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物3.4g (収率87.12%) を合成した。

10

【0060】

¹H-NMR: 1.40 (3H, d), 3.85 - 3.92 (1H, m), 4.88 - 4.91 (1H, m), 5.17 - 5.20 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.78 - 6.93 (4H, m), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.00 (2H, d), 8.39 (1H, s);

MS: 412 (M⁺, 3), 189 (57), 141 (56), 120 (100)

【0061】

[製造例3]: (±) 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 H) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オールの製造

20

段階1) 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノンの製造

2 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロアセトフェノン5g (26.2mmol)、3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール6.585g (26.2mmol)、メタノール40ml及びトリメチルアミン4ml (28.8mmol) を混合して12時間加熱還流した後、反応生成物を蒸留し、水と混合した後、酢酸エチルで抽出した。抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濃縮し、濃縮生成物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:2)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して白色固体の標題化合物4.76g (収率44.8%) を得た(融点142~143)。

30

【0062】

¹H-NMR (CDCl₃): 5.12 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 6.95 - 7.09 (m, 4H), 7.32 - 7.44 (m, 5H), 8.01 - 8.09 (m, 3H), 8.19 (s, 1H):

GC-MS m/z (relative intensity): 405 (13, M⁺), 140 (21), 112 (8), 90 (100), 64 (17)

【0063】

段階2) 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - オールの製造

NaH (60%) 0.517g (12.92mmol) を乾燥DMF30mlに懸濁した後、前記段階1で得た化合物4.86g (12mmol) を乾燥DMF30mlに溶かして前記懸濁液に添加して0で1時間攪拌した。これにヨウ化メチル2.0gを添加して室温で2.5時間反応させた。反応生成物を水と混合した後、酢酸エチルで抽出した。抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濃縮し、n-ヘキサン及び酢酸エチル(1:2)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して出発物質を除去した後、さらに酢酸エチルを溶離液として用いて白色固体の標題化合物3.9g (収率79.2%) を得た(融点80~97)。

40

【0064】

¹H-NMR (CDCl₃): 1.84 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.94 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 7.03 (m, 4H)

50

, 7.31 - 7.45 (m, 5H), 8.89 - 8.02 (m, 3H), 8.28 (s, 1H)

GC-MS m/z (relative intensity): 419 (100, M⁺), 292 (10), 141 (53), 113 (19), 90 (83), 65 (31), 56 (39)

【0065】

段階3) (±) 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - メチル) オキシランの製造

NaH (60%) 0.756 g (18.9 mmol) を乾燥 DMSO 30 ml に加えた後、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム 4.161 g (18.9 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。これに前記段階2で得た化合物 3.95 g (9.42 mmol) を乾燥 DMSO 20 ml に溶かして添加し、室温で3時間攪拌した。この反応生成物を水と混合して酢酸エチルで抽出して得られた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した後、減圧濃縮した。

10

【0066】

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.68 - 3.22 (m, 2H), 4.80 - 5.10 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.70 - 7.45 (m, 10H), 7.95 - 8.06 (m, 3H)

GC-MS m/z (relative intensity): 433 (70, M⁺), 140 (34), 127 (32), 90 (100), 65 (21)

20

【0067】

段階4) (±) 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ベンジルオキシ) フェニル] - 3 (1H) - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造

NaH (60%) 0.454 g (11.34 mmol)、1, 2, 4 - トリアゾール 0.783 g (11.34 mmol) 及び乾燥 DMF 10 ml を混合し、室温で1時間攪拌した。前記段階3で得た化合物 4.91 g (11.34 mmol) を乾燥 DMF 15 ml に溶かしてから前記反応液に滴加して50 で12時間攪拌した。反応生成物を水及び酢酸エチルと混合し、有機層を分離して無水 MgSO₄ で乾燥した後濃縮した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して出発物質を除去した後、さらに酢酸エチル及びメタノール (19 : 1) の混合物を溶離液として用いて白色固体のラセミ体である標題化合物 1.742 g (収率 36.7%) を製造した (融点 80 ~ 97)。

30

【0068】

¹H-NMR (DMSO - d₆): 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.59 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.12 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.52 ~ 6.75 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 ~ 7.21 (m, 1H), 7.31 ~ 7.45 (m, 6H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H);

MS (m/z): 502 (8, M⁺), 420 (2), 264 (61), 223 (15), 140 (4), 126 (8), 90 (100)

40

【0069】

段階5) (±) 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ヒドロキシ) フェニル] - 3 (1H) - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造

水素化反応器に前記段階4で得た化合物 4.573 g (9.36 mmol)、メタノール 100 ml、酢酸エチル 70 ml 及び 10% Pd (C) 触媒量を投入した後、水素ガスを導入して12時間反応させた。反応生成物をセライト (Celite) 545 でろ過し、ろ液を減圧蒸留した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 19) の

50

混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して白色固体の標題化合物 3.653 g (収率 97%) を得た (融点 120 ~ 127)。

【0070】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.49 (dd, $J = 14.4, 22.2$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.69 - 6.85 (m, 4H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.796 - 7.86 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.36 (brs, 1H)

MS m/z (相対強度) : 398 (12, M^+), 316 (23), 224 (69), 174 (100), 141 (27), 126 (44), 119 (75), 82 (36), 55 (13)

10

【0071】

[製造例 4] : 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1H) 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オールの製造

段階 1) 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - エタノンの製造

1 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロアセトフェノン 65 g (0.341 mol)、1, 2, 4 - トリアゾール 24.3 g (0.344 mol)、メタノール 450 ml 及びトリエチルアミン 48 ml (0.344 mol) を混合し、14 時間還流した。これを濃縮して水と混合した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧蒸留し、残留物を *n* - ヘキサン及び酢酸エチル (2 : 1) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 46.17 g (収率 60.6%) を得た (融点 : 100 ~ 102)。

20

【0072】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 6.90 - 7.16 (m, 2H), 7.95 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H);

GC - MS m/z (相対強度) : 223 (34, M^+), 140 (100), 112 (70), 62 (48)

【0073】

段階 2) 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチルオキシランの製造

三口丸底フラスコに NaH (60%) 2.509 g (62.7 mmol)、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (trimethylsulfoxonium iodide) 13.81 g (62.7 mmol) 及び乾燥 DMSO 150 ml を投入して混合し、室温で 1 時間攪拌した。前記段階 1 で得た化合物 7 g (31.36 mmol) を乾燥 DMSO 50 ml に溶かして前記反応液に滴加し、室温で 12 時間攪拌した。反応生成物を水と混合して酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し蒸留して標題化合物を得た。

30

【0074】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.86 - 3.93 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.76 - 7.51 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H);

MS m/z (相対強度) : 237 (5, M^+), 168 (8), 140 (100), 126 (33), 82 (19)

40

【0075】

段階 3) 1 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - [(1H) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オールの製造

NaH (60%) 1.5053 g (37.6 mmol)、3 - (4 - ベンジルオキシフ

50

エニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] - トリアゾール 8 . 2 6 5 g (3 2 . 9 m m o l) 及び乾燥 DMF 8 0 m l を混合して室温で 1 時間攪拌した。前記段階 2 で得た化合物を乾燥された DMF 1 5 m l に溶かして前記反応液に滴加し、5 0 で 1 4 時間攪拌した。これに水を添加した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水 M g S O ₄ で乾燥して濃縮した。得られた濃縮物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して出発物質を除去した後、さらに酢酸エチル及びメタノール (1 9 : 1) の混合液を溶離液として用いて白色固体の標題化合物 4 . 9 g (収率 3 2 %) を得た (融点 1 4 4 ~ 1 4 7) 。

【 0 0 7 6 】

¹ H - NMR (D M S O - d ₆) : 4 . 4 8 (d d , J = 1 4 . 2 , 2 4 H z , 2 H) , 4 . 7 4 (d d , J = 1 4 . 4 , 6 H z , 2 H) , 5 . 1 1 (s , 2 H) , 5 . 6 2 (s , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 8 5 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 8 (m , 6 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 9 2 - 8 . 1 0 (m , 4 H) ;

M S m / z (相対強度) : 4 8 8 (2 , M ⁺) , 2 6 4 (7) , 1 4 0 (4) , 1 2 6 (9) , 1 1 9 (2) , 9 0 (1 0 0)

【 0 0 7 7 】

段階 4) 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 H) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オールの製造

水素化反応器に前記段階 3 で得られた化合物 4 . 5 7 3 g (9 . 3 6 m m o l) 、メタノール 1 0 0 m l 、酢酸エチル 7 0 m l 及び 1 0 % P d (C) 触媒量を投入した後、水素ガスを導入して 1 2 時間反応させた。反応生成物をセライト 5 4 5 でろ過した後、ろ液を減圧蒸留した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 1 9) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して白色固体の標題化合物 3 . 6 5 3 g (収率 9 7 %) を得た (融点 1 2 0 ~ 1 2 7) 。

【 0 0 7 8 】

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 4 . 4 9 (d d , J = 1 4 . 4 , 2 2 . 2 H z , 2 H) , 4 . 7 2 (d , J = 1 2 . 4 H z , 2 H) , 5 . 7 4 (s , 1 H) , 6 . 6 9 - 6 . 8 5 (m , 4 H) , 7 . 4 7 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 7 9 6 - 7 . 8 6 (m , 3 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) , 9 . 3 6 (b r s , 1 H)

M S m / z (相対強度) : 3 9 8 (1 2 , M ⁺) , 3 1 6 (2 3) , 2 2 4 (6 9) , 1 7 4 (1 0 0) , 1 4 1 (2 7) , 1 2 6 (4 4) , 1 1 9 (7 5) , 8 2 (3 6) , 5 5 (1 3)

【 0 0 7 9 】

[製造例 5] : (1 R , 2 R) - 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オンの製造

段階 1) 4 - ベンジルオキシニトロベンゼンの製造

4 - ニトロフェノール 7 0 g (0 . 5 0 3 m o l) 、アセトン 7 0 0 m l 、ベンジルプロミド 8 6 . 0 7 g (0 . 5 0 3 m o l) 及び炭酸カリウム 3 4 . 2 2 g (0 . 2 5 1 5 m o l) を混合して 6 時間還流した。これをろ過して得たる液を減圧蒸留し、水と混合した後、酢酸エチルで抽出した。抽出有機層を塩水で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥した後濃縮して得た残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (4 : 1) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 1 1 1 . 8 8 g (収率 9 7 %) を得た (融点 1 0 2) 。

【 0 0 8 0 】

¹ H - NMR (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) : 5 . 1 6 (s , 2 H) , 7 . 0 3 (m , 2 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 4 (m , 5 H) , 8 . 2 (m , 2 H) ;

M S (m / z) : 2 2 9 (2 2 , M ⁺) , 1 5 2 (3) , 1 1 4 (3) , 1 0 5 (3)

10

20

30

40

50

, 91 (100), 77 (9), 65 (90)

【0081】

段階2) 4 - ベンジルオキシフェニルアミンの製造

1 L 丸底フラスコにおいて、前記段階1で得た化合物 20.18 g (0.088 mol) 及び塩化錫 (Tin chloride(II)) 75.1 g (0.396 mol, 4.5 eq) をエタノール 300 ml に加え、65 で90分間攪拌した。これを減圧蒸留した後、氷及び 0.5 N Na₂CO₃ 溶液と混合し、ろ過して得た固体をエタノールに溶かしてろ過した後、減圧濃縮して標題化合物 16.66 g (収率 95%) を得た。

【0082】

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz): 3.35 (br. s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.61 - 6.83 (m, 4H), 7.24 - 7.43 (m, 5H); MS (m/z): 199 (100, M⁺), 108 (93), 91 (85), 80 (77), 65 (57)

【0083】

段階3) (4 - ベンジルオキシフェニル) カーバメートフェニルエステルの製造

前記段階2で得た化合物 16.66 g (0.0836 mol) 及びピリジン 7 g (0.0877 mol) を酢酸エチル 500 ml に加えた。フェニルクロロホルメート 13.75 g (0.0877 mol) を酢酸エチル 30 ml に溶かして前記反応液に滴加して室温で2時間反応させた。反応生成物を水と混合して酢酸エチルで抽出した後、5%リン酸で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。これをろ過した後、ろ液を50 ml に濃縮し、室温に放置し、生成した沈殿物をろ過し、乾燥して標題化合物 21.263 g (収率 79.6%) を得た。

【0084】

¹H - NMR (CDCl₃, 200 MHz): 5.05 (s, 2H), 6.92 - 6.97 (m, 15H); MS (m/z): 228 (27, M⁺ - 91), 225 (80), 94 (74), 90 (100), 77 (55), 65 (71)

【0085】

段階4) (4 - ベンジルオキシ) フェニルセミカルバジドの製造

前記段階3で得た化合物 10.63 g (0.03328 mol)、THF 60 ml、エタノール 60 ml 及びヒドラジン水和物 3.33 g (0.066 mol) を混合して80で2時間反応させた。これを濃縮した後、水を添加して生成した沈殿物を冷たいエタノールで洗浄した後、乾燥して標題化合物 7.89 g (収率 92.2%) を得た (融点 215 ~ 217)。

【0086】

¹H - NMR (CDCl₃, DMSO - d₆, 200 MHz): 4.37 (s, 2H), 6.18 - 6.23 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.67 - 6.78 (m, 9H), 7.67 (s, 1H); MS (m/z): 257 (22, M⁺), 225 (2), 199 (11), 166 (26), 135 (2), 108 (91), 91 (100), 80 (20), 65 (19)

【0087】

段階5) 3 - (4 - ベンジルオキシ) フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オンの製造

前記段階4で得た化合物 7.895 g (0.03069 mol)、酢酸ホルムアミジン 15.97 g (0.153 mol)、DMF 70 ml 及び酢酸 8.8 ml (0.153 mol) を混合して80で7時間反応させた。これを減圧濃縮した後、水を添加して生成した沈殿物を再結晶して標題化合物 5.198 g (収率 63.4%) を得た (融点 196 ~ 198)。

【0088】

¹H - NMR (DMSO - d₆, 200 MHz): 5.15 (s, 2H), 7.09

- 7.56 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 11.87 (s, 1H);
MS (m/z): 267 (9, M⁺), 176 (1), 108 (2), 91 (100), 65 (17)

【0089】

段階6) (1R, 2R) - 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール) - 1 - イル - プロピル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンの製造

前記段階5で得た化合物8.2g (0.03067mol) 及び水素化ナトリウム (NaH) 1.227g を無水DMSO 250ml に加えて50℃ で1時間反応させた後、室温に冷却した。前記製造例1で得た化合物7g (0.02788mol) を無水DMSO 50ml に溶かして前記反応液に徐々に滴加し、80℃ で30時間反応させた。反応混合物を室温に冷却し、氷水と混合した後、酢酸エチルで抽出した。この抽出液をNaCl水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した後、濃縮した。得られた残留物をn - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 1) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物得た。

10

【0090】

¹H - NMR (CDCl₃, DMSO - d₆, 200MHz): 1.17 (d, J = 7.0Hz, 3H), 4.44 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.92 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.81 (br. s, 1H), 6.83 - 7.67 (m, 13H), 8.33 (s, 1H), 8.53 (s, 1H);

MS (m/z): 518 (2, M⁺), 294 (46), 280 (14), 224 (100), 203 (4), 176 (6), 141 (12), 127 (10)

20

【0091】

段階7) (1R, 2R) - 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンの製造

水素化反応器に前記段階6で得た化合物6.25g、メタノール80ml、酢酸エチル80ml 及び触媒量の10% Pd (C) を充填し、水素ガスを注入して12時間反応させた。反応生成物を減圧濃縮し、残留物をn - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 9) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物2.424gを得た (融点242℃)。

30

【0092】

¹H - NMR (DMSO - d₆, 200MHz): 1.16 (d, J = 7.0Hz, 3H), 4.39 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.86 (d, J = 14.4Hz, 1H), 5.77 (br. s, 1H), 6.85 - 7.59 (m, 8H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.74 (s, 1H);

MS (m/z): 428 (0.8, M⁺), 346 (9), 294 (2), 273 (1), 224 (100), 204 (57), 190 (16), 178 (7), 141 (22)

【0093】

[製造例6]: (1R, 2R) - 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - イミダゾール - 2 - オンの製造

段階1) 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - (2, 2 - エトキシエチル) ウレアの製造

前記製造例5の段階3で得た化合物10.603g (0.0332mol) を2, 2 - ジエトキシエチルアミン5.31g (0.03984mol) 及びピリジン2.63g (0.03984mol) と混合して50℃ で3時間反応させた。反応液を冷却し、生成した沈殿物をろ過し、ジソプロピルエーテル及びペトロリウムエーテル (1 : 1) の混合溶液で洗浄した後、乾燥して標題化合物11.1401g (収率93.61%) を得た (

40

50

融点 90.5)。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.16 (dd, $J = 5.40, 5.40$ Hz, 2H), 3.41 - 3.99 (m, 4H), 4.47 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.97 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H), 6.86 - 7.44 (m, 9H), 8.38 (s, 1H);

MS (m/z): 358 (12, M^+), 313 (3), 224 (14), 21 (99), 183 (39), 141 (13), 108 (86), 103 (100), 91 (80), 75 (46)

10

【0095】

段階2) 3 - (4 - ベンジルオキシ)フェニル - イミダゾール - 2 - オンの製造

前記段階1で得た化合物 11.14 g (0.0311 mol)、MeOH 170 ml、水 70 ml 及び 0.48 N 塩化水素溶液 78 ml (1.2 eq) を混合し、室温で 8 時間反応させた。生成した固体をろ過し、メタノールで洗浄した後、乾燥して標題化合物 6.61 g (収率 79.8%) を得た (融点 164 ~ 166)。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 1.01 (br. s, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.53 - 7.59 (m, 11H)

MS (m/z): 266 (40, M^+), 175 (50), 148 (9), 119 (8), 91 (100), 65 (19)

20

【0097】

段階3) (1R, 2R) - 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル - イミダゾール - 2 - オンの製造

前記段階2で得た化合物 5.73 g (0.0215 mol) を無水 DMSO 120 ml と混合し、NaH 0.86 g (1.2 eq) を少量ずつ添加して室温で 1 時間攪拌した。前記製造例1で得た化合物 4.5 g (0.0179 mol) を無水 DMSO 30 ml に溶かして前記反応液に徐々に加えて 80 で 30 時間反応させた。反応生成物を冷却した後、水と混合して酢酸エチルで抽出した。抽出液を NaCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1:1) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 3.52 g を得た (融点 60 ~ 64)。

30

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.22 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.75 (br. s, 1H), 6.58 - 7.53 (m, 14H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H);

MS (m/z): 517 (3, M^+), 435 (3), 293 (35), 127 (12), 91 (100)

40

【0099】

段階4) (1R, 2R) - 1 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - イミダゾール - 2 - オンの製造

水素化反応器に前記段階3で得られた化合物 3.52 g、メタノール 40 ml、酢酸エチル 40 ml 及び触媒量の 10% Pd (C) を入れ、水素ガスを注入して 12 時間反応させた。反応生成物を減圧濃縮し、得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1:9) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 1.703 g を得た (融点 96 ~ 103)。

50

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.61 - 3.79 (m, 4H), 4.19 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 6.45 - 7.45 (m, 9H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H);

MS (m/z): 427 (5, M^+), 347 (4), 345 (7), 272 (2), 224 (13), 206 (13), 205 (100), 204 (70), 203 (97), 191 (9), 489 (4), 176 (7), 160 (3), 147 (2), 134 (3), 120 (18), 107 (4), 90 (100)

10

【0101】

[実施例1~24]: ジオール化合物とビニルフルオリドの反応による式(I-a)の化合物の製造

乾燥された2つ口丸底フラスコ中で、窒素雰囲気下で前記製造例1の段階6で得た化合物0.27 g (1 mmol)、アセトニトリル20 ml及び60% NaH 0.08 g (2.0 mmol)を30分間混合した。この溶液にビニルフルオリド0.14 g (1 mmol)を添加し、室温で4時間反応させた。反応生成物に水を添加した後、酢酸エチル50 mlで2回抽出し、抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧蒸留した。得られた残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:2)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物0.21 g (収率54%)を得た。

20

【0102】

$^1\text{H-NMR}$: 1.07 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, isomer), 4.63 - 4.85 (2H, m), 5.1, 4 - 5.23 (1H, m, $J = 6.4$ Hz), 6.89 - 7.53 (7H, m), 7.83 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.62 (1H, s, isomer), 7.78 (1H, s, isomer),

MS: 234 ($\text{M}^+ - 257, 89$), 219 (93), 191 (60), 165 (100), 140 (85), 126 (70), 54 (60)

【0103】

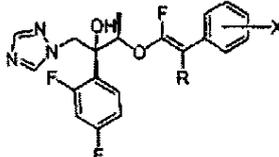
適宜な出発物質、即ち式(II)に担当するジオール化合物及び式(III)のフルオロビニル化合物を用いることを除いては、前記工程と同一の工程を行って下記表Iに示す化合物を製造した。

30

【0104】

【表 1 - 1】

【表 I】

				
実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
1	CF ₃	4-Cl	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.6Hz), 1.16(3H, d, J=6.6Hz, isomer), 4.63-4.85(2H, m), 5.14-5.23(1H, m, J=6.4Hz), 6.89-7.53(7H, m), 7.83(1H, s), 8.17(1H, s), 7.62(1H, s, isomer), 7.78(1H, s, isomer), MS: 234(M ⁺ -257, 89), 219(93), 191(60), 165(100), 140(85), 126(70), 54(60)	
2	CF ₃	4-Cl	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 4.54-4.77(2H, m), 5.26-5.31(1H, m), 6.85-7.41(7H, m), 7.61(1H, s), 7.77(1H, s), 7.82(1H, s, isomer), 8.16(1H, s, isomer), MS: 234(M ⁺ -257, 83), 219(100), 191(68), 165(77), 156(76), 137(59), 126(73), 54(88)	
3	CF ₃	4-CF ₃	¹ H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.6Hz), 4.64-4.87(2H, m), 5.21-5.26(1H, m, J=6.6Hz), 6.91-7.01(2H, m), 7.25-7.33(3H, m), 7.55-7.59(2H, m), 7.84(1H, s), 8.17(1H, s) MS: 505(M ⁺ -20, 56), 254(100), 235(51), 226(51), 166(89)	110-121
4	CF ₃	4-CF ₃	¹ H-NMR: 1.16(3H, d, 6.4Hz), 4.55-4.83(2H, m), 5.30-5.37(1H, m), 6.85-7.15, 7.55-7.70(7H, m), 7.62(1H, s), 7.82(1H, s) MS: 505(M ⁺ -20, 1), 253(66), 165(67), 137(100)	
5	CF ₃	H	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 4.65-4.83(2H, m), 5.12-5.18(1H, m), 6.89-6.98, 7.21-7.51(8H, m), 7.81(1H, s), 8.19(1H, s), 7.60(1H, s), 7.72(1H, s) MS: 457(M ⁺ , 1), 186(100), 168(55), 157(52), 140(58)	
6	CF ₃	4-CH ₃	¹ H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 2.34(3H, s), 4.65-4.83(2H, m), 5.07-5.18(1H, m, J=6.4Hz), 6.87-7.46(7H, m), 7.80(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 471(M ⁺ , 1), 199(100), 166(64)	
7	CF ₃	3,4-(C H ₅) ₂	¹ H-NMR: 1.12(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 2.22-2.26(6H, s), 4.45-4.73(2H, m), 5.56-5.59(1H, m), 6.71-6.80(2H, m), 7.16-7.27(3H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.69-7.84(2H, s, s) MS: 483(M ⁺ , 63), 224(98), 186(100), 83(75)	
8	CF ₃	4-OEt	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.40(3H, t, J=7Hz), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 4.65-4.83(2H, m), 5.11-5.15(1H, m, J=6.4Hz), 6.83-6.98(4H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.39-7.51(1H, m), 7.81(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 501(M ⁺ , 1), 481(87), 234(96.03), 166(100)	
9	CF ₃	4-tBu	¹ H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.4Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.31-1.32(9H, s), 4.65-4.83(2H, m), 5.11-5.15(1H, m, J=6.2Hz), 6.89-7.18, 7.33-7.50(7H, m), 7.80(1H, s, isomer), 7.63(1H, s, isomer), 7.74(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 495(M ⁺ -5, 2), 492(58), 234(65), 226(84), 168(55), 165(100), 140(69)	120-134
10	CF ₃	4-Br	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 4.63-4.84(2H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=6.2Hz), 6.89-7.09(4H, m), 7.41-7.53(3H, m), 7.83(1H, s), 8.16(1H, s) MS: 536(M ⁺ , 1), 165(100)	142

10

20

30

【表 1 - 2】

【表 I】 (続き)

実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
11	CF ₃	4-CH ₃	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.6Hz), 2.33(3H, s), 4.64-4.82(2H, M), 5.10-5.14(1H, m), 6.89-6.97(2H, m), 7.13-7.51(5H, m), 7.79(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 471(M ⁺ , 1), 450(78), 234(56), 199(100), 165(78), 140(50)	126-130
12	CF ₃	4-CH ₃	¹ H-NMR: 1.07H, d, J=6.2Hz, isomer), 1.168(3H, d, J=6.2Hz), 2.33(3H, s, isomer), 2.39(3H, s), 4.65-4.68(2H, m), 5.20-5.25(1H, m, J=6.6Hz), 6.80-7.62(7H, m), 7.63(1H, s), 7.71(1H, s), 7.79(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 470(M ⁺ -1, 1), 199(100), 165(12)	
13	CF ₃	3-OCH ₃	¹ H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 4.6-4.8(2H, m), 5.13-5.16(1H, m), 6.76-6.98(5H, m), 7.21-7.73(2H, m), 7.81(1H, s), 8.19(1H, s) MS 487(M ⁺ , 2), 168(56), 140(100)	82-104
14	CF ₃	3-CF ₃	¹ H-NMR: 1.67(3H, d, J=6.8Hz), 4.72-4.99(3H, m), 9.79-9.96(2H, m), 7.11-7.22(1H, m), 7.26-7.63(5H, m), 7.67(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 507(M ⁺ -18, 1), 43(100)	
15	H	4-OPh	¹ H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.14(3H, d, J=6.4Hz), 4.71-4.75(2H, m), 4.95-5.12(2H, m), 6.82-7.12(7H, m), 7.24-7.39(5H, m), 7.71(1H, s), 8.06(1H, s), 7.73(1H, s, isomer), 7.91(1H, s, isomer) MS: 481(M ⁺ , 1), 210(100), 183(64.36)	
16	H	4-OCH ₃	¹ H-NMR: 1.06(3H, d, J=6.4Hz), 3.62(2H, s), 3.76(3H, s), 4.32-4.25(1H, m), 4.57(1H, s), 4.79-4.72(1H, m), 5.49-5.39(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 6.84-6.88(2H, d, J=8Hz), 7.21-7.25(2H, d, J=8Hz), 7.36-7.48(1H, m), 7.75(1H, s), 7.76(1H, s) MS: 417(M ⁺ , 1), 399(100), 234(50), 147(72), 119(56)	
17	H	3,5-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 2.21(3H, s), 2.23(3H, s), 3.61(2H, s), 4.22-4.29(1H, m), 4.53(1H, s), 4.71-4.78(1H, m), 5.40-5.50(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.76(2H, m), 7.01-7.11(3H, m), 7.26-7.47(1H, m), 7.69(1H, s), 7.72(1H, s) MS: 415(M ⁺ , 26), 414(53), 145(77), 118(100)	
18	H	4-Et	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.17(3H, t, J=8Hz), 2.60(2H, q, J=8Hz), 3.65(2H, s), 4.19-4.26(1H, m), 4.54(1H, s), 4.69-4.76(1H, m), 5.43-5.46(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.14-7.26(4H, m), 7.35-7.48(1H, m), 7.70(1H, s), 7.72(1H, s) M ⁺ : 415(M ⁺ , 1), 145(100)	
19	H	4-n-Bu	¹ H-NMR: 0.88(3H, d, J=7.2Hz), 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.24-1.35(2H, m), 1.40-1.57(2H, m), 2.58(2H, t), 3.65(2H, s), 4.19-4.26(1H, m), 4.54(1H, s), 4.69-4.76(1H, m), 5.43-5.47(1H, m), 6.86-6.79(2H, m), 7.12-7.26(4H, m), 7.36-7.48(1H, m), 7.74(2H, s,s); MS: 442(M ⁺ -1, 7), 223(51), 174(70), 146(100)	66-72
20	H	4-CH ₃	¹ H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 2.31(3H, s), 3.65(2H, s), 4.23-4.30(1H, m), 4.54(1H, s), 4.72-4.79(1H, m), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.12-7.26(4H, m), 7.36-7.45(1H, m), 7.75(1H, s), 7.75(1H, s); MS: 401(M ⁺ , 2), 383(100), 131(81)	

10

20

30

【 0 1 0 6 】

【表 1 - 3】

【表 I】 (続き)

実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
21	H	4-F	¹ H-NMR: 1.15-1.19(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 3.66(2H, s), 4.39-4.39(1H, d), 4.71(1H, s), 4.76-4.83(1H, d), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.67-6.82(2H, m), 6.99-7.07(2H, m), 7.25-7.39(2H, m), 7.42-7.51(1H, m), 7.78(1H, s), 7.80(1H, s), 7.86(1H, s, isomer), 8.12(1H, s, isomer) MS: 405(M ⁺ , 1), 140(100)	
22	H	3,4-OCH ₂ O	¹ H-NMR: 1.05(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.27(3H, d, J=6.4Hz), 3.39(2H, s), 4.38-4.45(1H, m), 4.87-4.92(2H, m), 5.28-5.38(1H, m, J=6.4Hz), 5.93(2H, s), 6.53-6.85(5H, m), 7.38-7.47(1H, m), 7.76(1H, s), 7.89(1H, s), 7.84, 7.89(1H, s, isomer), 8.06, 7.89(1H, s, isomer); MS: 430(M ⁺ -1, 9), 161(100), 138(81)	
23	H	4-OPh	¹ H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.4Hz) 3.67(2H, s), 4.28-4.35(1H, d), 4.65(1H, s), 4.75-4.82(1H, d), 5.42-5.52(1H, m, J=6.2Hz), 6.67-6.80(2H, m), 6.81-7.09(4H, m), 7.12-7.13(1H, m), 7.26-7.39(4H, m), 7.42-7.51(1H, m), 7.78(1H, s), 7.79(1H, s) MS: 479(M ⁺ , 3), 210(100), 183(68)	78-82
24	H	4-t-Bu	¹ H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 1.26(9H, s), 3.66(2H, s), 4.17-4.24(1H, m), 4.62(1H, s), 4.68-4.75(1H, m), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.23-7.48(5H, m), 7.73(1H, s), 7.76(1H, s); MS: 443(M ⁺ , 14), 224(49), 147(100.00)	

10

20

【 0 1 0 7 】

【実施例 25 ~ 51】：トリアゾール誘導体及びビニルフルオリドの反応による式(I-b)の化合物の製造

乾燥された2つ口丸底フラスコ中で、窒素雰囲気下で前記製造例2で得た2-[(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ヒドロキシ) フェニル] - 3 (1H) - 1, 2, 4 - トリアゾール 0.412 g (1 mmol) 及び 60% NaH 44 mg (1.1 mmol) をアセトニトリル 10 ml に添加して 30 分間反応させた。その後、トリフルオロメチル - ジフルオロ - 4 - メチルスチレン 222 mg (1 mmol) を添加し、室温で 4 時間反応させた。反応生成物を水と混合して酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出し、抽出有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧蒸留した。得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 0.38 g (収率 62%) を得た。

30

【 0 1 0 8 】

¹H - NMR : 1.39 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 3.80 - 3.87 (1H, m), 4.89 - 4.96 (1H, m), 5.1, 4 - 5.24 (1H, m, J = 7.2 Hz), 5.53 (1H, s), 6.76 - 6.85 (2H, m), 7.10 (2H, d), 7.17 - 7.32 (4H, m), 7.43 - 7.55 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.8 Hz, isomer), 8.41 (1H, s), 8.43 (1H, s, isomer);
MS : 614 (M⁺, 4), 391 (48), 376 (59), 224 (100)

40

【 0 1 0 9 】

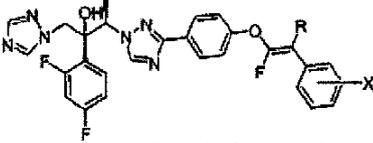
適宜な出発物質、即ち式(VII)のトリアゾールに担当する誘導体及び式(III)のフルオリドビニル化合物を用いることを除いては、前記工程と同一の工程を行って下記表IIに示す化合物を製造した。

50

【 0 1 1 0 】

【 表 2 - 1 】

【表 II】

				
実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
25	CF ₃	4-CH ₃	¹ H-NMR : 1.39(3H, d, J=7.2Hz), 2.38(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.10(2H, d), 7.17-7.32(4H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS : 614(M ⁺ , 4), 391(48), 376(59), 224(100)	136-142
26	CF ₃	4-Cl	¹ H-NMR : 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.07-7.12(2H, d, J=9Hz), 7.09(4H, m), 7.43-7.56(1H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.19(1H, d, J=8.6Hz), 8.18(2H, d, J=8.6Hz, isomer), 8.11-8.22(2H, d, J=9Hz), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer); MS: 634(M ⁺ , 1), 224(100), 141(49), 127(51)	112-114
27	CF ₃	4-F	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=6.6Hz), 5.54(1H, s), 6.76-6.89(2H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.23-7.39(3H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.13(2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer) MS: 580(M ⁺ -38, 1), 224(100), 141(59), 127(59)	114-116
28	CF ₃	3,4-OCH ₂ O-	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7.2Hz), 5.95(1H, s), 5.98(2H, d), 6.75-6.87(4H, m), 7.10(1H, d), 7.24(1H, d), 7.48-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 644(M ⁺ , 5), 224(100), 127(76), 141(57)	114-118
29	CF ₃	3-CF ₃	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 1.42(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.903-4.975(1H, m), 5.18-5.214(1H, m), 5.53(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.09(2H, d), 7.10(2H, d, J=9Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.44-7.67(4H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.13(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer); MS: 668(M ⁺ , 1), 224(100)	114-120
30	CF ₃	3-F	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=9Hz), 3.80-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m), 5.54(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.08-7.38(6H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.13(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.443(1H, s, isomer); MS: 618(M ⁺ , 1), 224(100), 127(59, 21)	122-124
31	CF ₃	3,5-Cl ₂	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.14-5.25(1H, m, J=7.2Hz), 3.76-6.85(2H, m), 7.08-7.55(6H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.14(1H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.43, 8.44(1H, each s); MS: 587(M ⁺ -82, 1), 224(83), 140(79), 127(100), 82(65), 42(90)	132-136
32	CF ₃	4-OCH ₃	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.77(3H, s), 3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m), 5.55(1H, s), 6.76-6.89(4H, m), 7.10(2H, d), 7.24-7.28(2H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 630(M ⁺ , 1), 224(56), 141(75), 127(89), 82(58), 42(100)	110-113
33	CF ₃	3-OCH ₃	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=9Hz), 3.75(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.17-5.21(1H, m), 5.54(1H, s), 6.76-7.01(4H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.13-7.38(2H, m), 7.43-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 8.44(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 630(M ⁺ , 1), 224(100), 82(56), 42(55)	114-118

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 2 - 2】

【表 II】 (続き)

実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
34	CF ₃	3,4-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.23, 2.03(6H, each s), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.22(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.10-7.18(4H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.13(2H, d, J= 8.8Hz), 8.20(2H, d, J= 8.8Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer) MS: 628(M ⁺ , 1), 224(58), 141(80), 127(93), 82(58), 42(100)	122-127
35	CF ₃	3,5-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 2.28(6H, s), 2.36(6H, s, isomer), 3.8(1H, m), 4.9(1H, m), 5.2(1H, m), 5.55(1H, s), 6.81-6.95(2H, m), 7.03-7.19(3H, m), 7.2-7.35(1H, m), 7.49-7.53(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.08Hz), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 628(M ⁺ , 1), 224(77), 141(55), 127(55), 42(100)	148-154
36	CF ₃	4-t-Bu	¹ H-NMR: 1.29, 1.34(9H, s), 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.11(1H, d), 7.23-7.35(6H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 7.62(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 656(M ⁺ , 2), 433(99), 224(100)	132-134
37	H	4-OPh	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=6.4Hz), 5.57(1H, s), 5.71-5.74(1H, d), 6.59-7.55(13H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 624(M ⁺ , 37), 368(64), 224(100), 141(54), 127(52), 82(60)	106-112
38	H	3-CH ₃	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.29(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.572(1H, s), 5.72(1H, d), 6.76-6.85(2H, m), 7.08(2H, d), 7.21-7.35(4H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.14(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 546(M ⁺ , 31), 308(100), 224(86), 82(46)	118-123
39	CF ₃	4-OEt	¹ H-NMR: 1.25-1.46(6H, m), 3.80-3.87(1H, m), 4.04(2H, q), 4.90-4.97(1H, m), 5.17-5.22(1H, m), 5.53(1H, s), 6.76-6.96(4H, m), 7.07-7.12(1H, m), 7.22-7.34(3H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.11(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 644(M ⁺ , 8), 406(82), 224(100.00)	118-123
40	H	4-Cl	¹ H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.88-4.96(1H, m), 5.13-5.23(1H, m, J=7.2Hz), 5.55(1H, s), 5.68(1H, d), 6.75-6.84(2H, m), 7.19-7.35(5H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 565(M ⁺ , 3), 224(100), 140(60), 128(60), 82(64)	118-127
41	H	4-F	¹ H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.88-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 5.69-5.72(1H, d), 6.74-6.84(2H, m), 6.91-7.02(2H, m), 7.23(2H, d), 7.33-7.40(2H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 550(M ⁺ , 3), 312(52), 223(93), 140(61), 126(00), 82(52)	106-108
42	H	4-CF ₃	¹ H-NMR: 1.41(3H, d, J=7.2Hz), 3.81-3.88(2H, m), 4.90-4.97(2H, m), 5.18-5.28(1H, m), 5.54(1H, s), 5.76(1H, d), 6.77-6.86(4H, m), 7.24(2H, d), 7.44-7.61(3H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.16(2H, d, J=8.8Hz), 8.18(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer) MS: 581(M ⁺ , 1), 224(100)	

10

20

30

40

【表 2 - 3】

【表 11】 (続き)

実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
43	H	H	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=6.8Hz), 5.57(1H, s), 5.74(1H, d), 6.76-6.85(2H, m), 7.14-7.55(8H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d), 8.17(1H, s, isomer), 8.41(1H, s); MS: 532(M ⁺ , 5), 293(100), 223(92), 140(49)	118-120
44	H	3-Cl	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.80-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.21(1H, m), 5.56(1H, s), 5.66(1H, d), 6.76-6.84(2H, m), 7.12-7.27(5H, m), 7.41-7.55(2H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d), 8.16(2H, d, isomer), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 568(M ⁺ , 1), 224(100), 140(54), 127(55), 82(54)	116-118
45	H	3-OCH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR: 1.26(6H, d, J=6.2Hz), 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.42-4.48(1H, m, J=6.2Hz), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=7.2Hz), 5.56(1H, s), 5.71(1H, d), 6.69-6.85(3H, m), 6.94-7.12(2H, m), 7.17-7.26(3H, m), 7.47-7.51(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 590(M ⁺ , 7), 224(100), 141(57), 127(57), 82(63)	112-117
46	H	3-OCH ₃	¹ H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.71(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.88-4.96(1H, m), 5.17-5.20(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 5.71(1H, d), 6.70-6.84(3H, m), 6.98-7.14(2H, m), 7.18-7.26(3H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.70(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.41(1H, s, isomer); MS: 562(M ⁺ , 13), 324(81), 224(100), 140(74)	118-120
47	H	4-Et	¹ H-NMR: 1.18(3H, t, J=7.6Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 2.60(2H q, J=7.6Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=7Hz), 5.58(1H, s), 5.73(1H, d), 6.79-6.85(2H, m), 7.08-7.34(6H, m), 7.46-7.51(1H, m), 7.70(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=9Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 560(M ⁺ , 28), 559(64), 337(53), 321(78), 224(100), 140(71)	112-114
48	H	3,5-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.12-2.32(6H, s,s), 3.88(1H, m), 4.90(1H, m), 5.2(1H, m), 5.55(1H, s), 5.68(1H, d), 6.76-6.86(2H, m), 7.03-7.28(5H, m), 7.46-7.51(1H, m), 7.71(1H, s), 7.79(1H, s), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.42(1H, s); MS: 560(M ⁺ , 15), 224(96), 127(50), 32(100)	
49	CF ₃	3-CH ₃	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 2.382(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.97(1H, m), 5.17-5.25(1H, m, J=7.4Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.88(2H, m), 7.08-7.32(6H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.6Hz), 8.19(2H, d, J=8.6Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS: 614(M ⁺ , 1), 224(100)	130-133
50	CF ₃	4-n-Bu	¹ H-NMR: 0.92(2H, q), 1.38-1.66(8H, m), 2.58-2.68(2H, m), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.08-7.33(6H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS: 656(M ⁺ , 17), 418(52), 224(100)	124-126
51	CF ₃	4-OPh	¹ H-NMR: 1.40(3H, d, J=8.8Hz), 3.79-3.89(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.25(1H, m), 5.53(1H, s), 6.76-7.40(13H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.76(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS: 693(M ⁺ , 1), 224(100)	120-123

【 0 1 1 3 】

[実施例 5 2 ~ 5 9] : (±) 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - [(4 - ヒドロキシ) フェニル] - 3 (1 H) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール及びビニ

10

20

30

40

50

ルフルオリドの反応による式(I - b)の化合物の製造

60% NaH 13.3 mg (0.331 mmol) 及び前記製造例3で得た1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[(1H)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロパン-2-オール 110 mg (0.276 mmol) を乾燥アセトニトリル 20 ml に添加して室温で1時間攪拌した。これに式(III)のビニルフルオリド1当量を加えて50 で12時間攪拌した。反応生成物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機物を無水MgSO₄で乾燥した。得られた残留物をn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:2)の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物得た。

【0114】

¹H-NMR (CDCl₃): 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.76 - 7.68 (m, 9H), 7.72 - 8.43 (m, 5H)

MS (m/z): 546 (28, M⁺), 323 (69), 308 (100), 224 (37), 141 (30), 127 (48), 103 (28), 82 (26)

【0115】

適宜な式(III)のビニルフルオリド化合物を用いることを除いては、前記工程と同一の工程を行って下記表IIIに示す化合物を製造した。

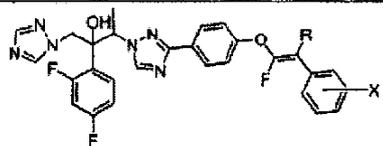
【0116】

10

20

【表 3】

【表 III】



実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
52	H	3-CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 3.84(d, J = 14Hz, 1H), 4.93(d, J = 14Hz, 1H), 5.19(q, J = 7Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.71(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.34(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.76-7.68(m, 9H), 7.72-8.43(m, 5H); MS (m/z): 546(28, M ⁺), 323(69), 308(100), 224(37), 141(30), 127(48), 103(28), 82(26)	126~127
53	H	3-Cl	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 7Hz, 3H), 3.86(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.6Hz, 1H), 5.20(q, J = 6.6Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 5.68(d, J = 5.6Hz, 1H), 6.76-8.43(m, 14H); MS (m/z): 378(1, M ⁺ -88), 328(4), 224(31), 141(29), 127(33), 103(27), 82(55), 55(31), 42(100)	119~121
54	H	H	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.40(d, J = 7Hz, 3H), 3.84(d, J = 14Hz, 1H), 4.93(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.19(q, J = 7Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.75(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.38(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.76-7.56(m, 10H), 7.71(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(s, 1H); MS (m/z): 532(32, M ⁺), 450(16), 309(83), 294(100), 240(25), 224(82), 141(81), 127(81), 109(43), 82(31)	116~117
55	CF ₃	H	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.39(d, J = 7Hz, 3H), 3.83(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.92(d, J = 14Hz, 1H), 5.18(q, J = 7Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 6.76 ~ 7.55(m, 10H), 7.71-8.43(m, 5H); MS (m/z): 602(4, M ⁺ +2), 601(14), 600(5), 518(10), 377(54), 362(50), 308(16), 224(100), 141(23), 127(23), 103(8), 82(8)	128~129
56	H	4-P	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.93(d, J = 14Hz, 1H), 5.20(q, J = 7Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.72(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.37(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.76-7.56(m, 9H), 7.71(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(s, 1H); MS (m/z): 550(14, M ⁺), 327(62), 312(82), 224(46), 154(10), 141(56), 127(100), 103(28), 82(18)	129~130
57	CF ₃	3,4-(OCH ₂ O)-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.94(d, J = 14Hz, 1H), 5.20(q, J = 6.8Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.95(s, 2H), {6.00(s, 2H)}, 6.73-7.56(m, 8H), 7.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.15(s, 1H), {8.21(s, 1H)}, 8.42(s, 1H), {8.44(s, 1H)}; MS (m/z): 644(100, M ⁺), 562(19), 420(57), 406(53), 224(47), 141(49), 127(49), 103(16)	113~114
58	CF ₃	3-OCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 7.4Hz, 3H), 3.76(s, 3H), {3.84(s, 3H)}, 3.84(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.20(q, J = 7.4Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 6.77-7.52(m, 9H), 7.73(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.10(s, 1H), {8.17(s, 1H)}, 8.15(s, 1H), {8.22(s, 1H)}, 8.42(s, 1H), {8.44(s, 1H)}; MS (m/z): 630(0.6, M ⁺), 548(5), 407(54), 338(16), 224(100), 141(23), 127(26), 82(27)	122
59	CF ₃	3,5-Cl ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.41(d, J = 7Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.20(q, J = 7.4Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 6.77-7.52(m, 8H), 7.72-8.44(m, 5H); MS (m/z): 669(0.4, M ⁺), 586(3), 429(18), 376(11), 224(100), 141(33), 127(28), 103(17), 82(33)	139~141

10

20

30

40

【0117】

【実施例 60 ~ 83】: 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 H) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール及びビニルフルオリドの反応による

50

式(I - b)の化合物の製造

1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 H) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール 110 mg (0 . 276 mmol) 及び 60% NaH 13 . 3 mg (0 . 331 mmol) を乾燥アセトニトリル 20 ml に添加し、室温で 1 時間攪拌した。これにビニルフルオリド 1 当量を添加して 50 (X が水素である場合) 又は室温 (X が CF₃ である場合) で一晩中反応させた。反応生成物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物を得た。

10

【 0 1 1 8 】

¹H - NMR (CDCl₃) : 2 . 27 (s , 3 H) , 2 . 32 (s , 3 H) , 4 . 48 ~ 4 . 61 (m , 2 H) , 4 . 83 (d , J = 14 . 4 Hz , 2 H) , 5 . 56 (s , 1 H) , 5 . 69 (d , J = 6 Hz , 1 H) , 5 . 34 (d , J = 28 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 71 - 7 . 48 (m , 9 H) , 7 . 83 (s , 1 H) , 7 . 97 - 8 . 06 (m , 4 H)

MS (m / z) : 532 (31 , M⁺) , 449 (8) , 308 (22) , 253 (18) , 224 (100) , 159 (26) , 141 (25) , 127 (60) , 82 (43)

【 0 1 1 9 】

適宜な式(III)のビニルフルオリド化合物を用いることを除いては、前記工程と同一の工程を行って下記表IVに示す化合物を製造した。

20

【 0 1 2 0 】

【表 4 - 2】

【表 IV】 (続き)

実施例	R	X	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
71	CF ₃	3-CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 2.32(s, 3H), {2.39(s, 3H)}, 4.51 ~ 4.73(m, 4H), 5.52(s, 1H), {5.54(s, 1H)}, 6.77 ~ 7.49(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.97 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z): 600(10, M ⁺), 517(3), 376(17), 223(100), 140(32), 126(54), 81(62)	
72	CF ₃	3-Cl	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.45 ~ 4.56(m, 2H), 4.71 ~ 4.81(m, 2H), 5.48(s, 1H), 6.77 ~ 7.47(m, 9H), 7.87 ~ 8.10(m, 5H) GC-MS (m/z): 620(1, M ⁺), 223(38), 140(12), 127(14), 81(23), 43(100)	
73	CF ₃	3-F	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.60(dd, J = 14.2, 5.8Hz, 2H), 4.76(dd, J = 14.4, 6.8Hz, 2H), 5.58(s, 1H), {5.60(s, 1H)}, 6.75 ~ 7.47(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.98 ~ 8.09(m, 4H) GC-MS (m/z): 604(1, M ⁺), 521(3), 380(5), 325(4), 223(100), 140(18), 126(35), 81(43)	87-89
74	CF ₃	3-OCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 3.75(s, 3H), {3.83(s, 3H)}, 4.49(dd, J = 14.2, 7Hz, 2H), 4.70(dd, J = 14.4, 6.2Hz, 2H), 5.52(s, 1H), {5.54(s, 1H)}, 6.73 ~ 7.47(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.97 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z): 616(3, M ⁺), 595(16), 391(11), 372(19), 223(100), 168(16), 140(37), 126(66), 81(84), 54(38)	79-80
75	H	3,5-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 2.25(s, 6H), {2.32(s, 6H)}, 4.43 ~ 4.79(m, 4H), 5.55(s, 1H), 5.67(d, J = 6Hz, 1H), {5.32(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.74 ~ 7.47(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.99 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z): 546(15, M ⁺), 463(12), 322(64), 266(13), 223(100), 140(44), 138(61), 126(69), 103(14), 81(91), 55(50)	92-93
76	H	3-OCH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.26(d, J = 6Hz, 6H), {1.24(d, J = 6.2Hz, 6H)}, 4.37 ~ 4.78(m, 5H), 5.55(s, 1H), 5.70(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.32(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.69 ~ 7.43(m, 9H), 7.84 ~ 8.07(m, 5H) GC-MS (m/z): 576(6, M ⁺), 555(18), 444(8), 310(18), 290(48), 223(92), 140(62), 126(73), 81(100)	85-86
77	H	4-F	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.43-4.79(m, 4H), 5.57(s, 1H), 5.71(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.33(d, J = 30Hz, 1H)}, 6.76-7.47(m, 9H), 7.86(s, 1H), 8.03 ~ 8.08(m, 4H); MS (m/z): 536(24, M ⁺), 454(8), 312(23), 224(100), 140(15), 127(60), 81(48)	97-98
78	H	3-Cl	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.42-4.80(m, 4H), 5.53(s, 1H), 5.68(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.29(d, J = 30Hz, 1H)}, 6.78-7.60(m, 9H), 7.87(s, 1H), 8.01-8.08(m, 4H); MS (m/z): 552(11, M ⁺), 470(4), 328(9), 224(100), 141(14), 127(26), 82(30)	100-101
79	H	3-CH ₃ , 4-Cl	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 2.31(s, 3H), {2.37(s, 3H)}, 4.43-4.79(m, 4H), 5.54(s, 1H), 5.66(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.28(d, J = 24Hz, 1H)}, 6.78-7.47(m, 9H), 7.87(s, 1H), 8.01-8.08(m, 4H); MS (m/z): 566(20, M ⁺), 484(4), 343(9), 287(6), 224(100), 157(17), 141(14), 127(35), 103(16), 82(42), 55(52)	98-99
80	H	3,4-(OCH ₃) ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.42-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.68(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.33(d, J = 30Hz, 1H)}, 5.91(s, 1H), 5.91(s, 1H), {5.96(s, 1H)}, 5.97(s, 1H)}, 6.71-7.51(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.89-8.09(m, 4H); MS (m/z): 562(90, M ⁺), 515(10), 224(100), 181(33), 153(45), 140(37), 127(60), 82(47), 57(40), 55(46)	89-90
81	CF ₃	3,5-(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 2.28(s, 6H), 4.44 ~ 4.86(m, 4H), 5.55(s, 1H), {5.57(s, 1H)}, 6.77 ~ 7.48(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.98 ~ 8.09(m, 4H); MS (m/z): 614(14, M ⁺), 532(5), 391(18), 224(100), 140(22), 127(48), 81(13), 55(53)	83-84
82	H	4-n-Bu	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.89(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.22 ~ 1.60(m, 4H), 2.55(t, J = 7.4Hz, 2H), 4.42-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.72(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.37(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.77-7.33(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.99-8.09(m, 4H) MS (m/z): 574(27, M ⁺), 492(3), 351(4), 224(53), 141(18), 131(40), 126(95), 103(26), 81(100), 55(57)	87-89
83	H	(Thiophene)	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4.49-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 6.08(d, J = 3.2Hz, 1H), {5.64(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.77-7.26(m, 8H), 7.86(s, 1H), 8.00-8.08(m, 4H); MS (m/z): 524(22, M ⁺), 442(2), 224(51), 140(12), 126(69), 114(70), 103(25), 95(27), 82(100), 75(30), 55(58)	84-85

【 0 1 2 2 】

【実施例 84 ~ 131】: ヒドロキシフェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン又はヒドロキシフェニル - イミダゾール - 2 - オン化合物及びビニルスチレンの反応を通じた式(I - b)の化合物の製造

60% NaH 11.2 mg (0.280 mmol) 及び前記製造例 5 で得た (1R, 2R) - 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン 100 mg (0.233 mmol) を乾燥 DMF 10 ml に加え、室温で 1 時間攪拌した。3 - メチル - , - ジフルオロスチレン 43 mg (0.28 mmol) を DMF 1 ml に溶かして前記反応液に加え、50 で 12 時間反応させた。反応生成物に水を添加して酢酸エチルで抽出した後、NaCl 水溶液で洗浄した。抽出有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した後減圧濃縮し、得られた残留物を n - ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 2) の混合物を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィで分離して標題化合物 36.6 mg を得た。

10

【0123】

¹H - NMR (CDCl₃, 200 MHz) : 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.36 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.98 - 5.10 (m, 2H), 5.46 (br. s, 1H), 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 35.62 Hz, 1H), 6.80 - 7.96 (m, 14H); MS (m/z) : 562 (2, M⁺), 480 (5), 338 (35), 224 (100), 206 (1), 169 (4), 141 (10)

【0124】

前記製造例 5 又は 6 と同様な工程で得られた化合物を用いることを除いては、前記工程と同一の工程を行って下記表 V に示す化合物を製造した。

20

【0125】

【表5 - 1】

【表V】

実施例	R	X	A=B	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
84	H	3-CH ₃	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200MHz) : δ 1.29(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 4.36(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.98-5.10(m, 2H), 5.46(br. s, 1H), 5.73(d, J = 5.8Hz, 1H), (5.22(d, J = 35.62Hz, 1H)), 6.80 ~ 7.96(m, 14H) GC-MS (m/z) : 562(2, M ⁺), 480(5), 338(35), 224(100), 206(1), 169(4), 141(10)	
85	H	4-OCH ₃	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.12(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.69(3.73)(s, 3H), 4.11(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.87(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.52(br. s, 1H), 5.61(d, J = 5.4Hz, 1H), (5.24(d, J = 28.8Hz, 1H)), 6.51 ~ 7.54(m, 13H), 7.64(s, 1H), 7.78(s, 1H) GC-MS (m/z) : 577(18, M ⁺), 496(?), 421(3), 354(100), 224(44), 167(17), 139(31), 82(10)	
86	H	4-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.06(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.77(s, 3H), 3.65-3.92(m, 4H), 4.34(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.09(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.55(br. s, 1H), 5.64(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.22(d, J = 34Hz, 1H)), 6.73 ~ 7.71(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.87(s, 1H)	
87	CF ₃	4-CH ₃	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.13(1.14)(d, J = 6.0Hz, 3H), 2.26(2.31)(s, 3H), 4.11(4.12)(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.88(m, 1H), 5.01(5.02)(d, J = 15.0Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.51 ~ 7.58(m, 13H), 7.65(s, 1H), 7.77(s, 1H) GC-MS (m/z) : 630(3, M ⁺), 629(9), 547(6), 474(1), 405(75), 385(10), 224(100), 186(29), 141(14)	
88	CF ₃	4-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.05(1.06)(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.34(2.38)(s, 3H), 3.66-3.95(m, 4H), 4.49(4.50)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 5.07(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.73 ~ 7.60(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.86(s, 1H) GC-MS (m/z) : 631(1, M ⁺), 549(2), 407(100), 387(1), 359(1), 224(12), 203(9), 188(13), 141(15), 127(10)	
89	H	4-OCF ₃	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.30(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.77(3.81)(s, 3H), 4.36(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.19(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.48(br. s, 1H), 5.73(d, J = 6.0Hz, 1H), (5.39(d, J = 30.0Hz, 1H)), 6.77 ~ 7.60(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 578(5, M ⁺), 496(6), 354(31), 285(3), 224(100), 187(2), 177(2), 167(8), 139(14)	
90	CF ₃	4-CH ₃	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.29(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.34(2.39)(s, 3H), 4.36(4.38)(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.00(5.02)(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.11(m, 1H), 5.43(5.45)(s, 1H), 6.78 ~ 7.62(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.94(s, 1H) GC-MS (m/z) : 631(1, M ⁺), 549(6), 407(6), 392(5), 366(2), 224(100), 203(2)	
91	CF ₃	3,5-Cl ₂	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200MHz) : δ 1.12(1.17)(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.17(4.19)(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.08(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.52(br. s, 1H), 6.59 ~ 7.73(m, 13H), 7.83(s, 1H) GC-MS (m/z) : 460(34, M ⁺ -224), 224(100), 158(21), 141(21), 127(16)	

10

20

30

40

【表5 - 2】

【表V】(続き)

実施例	R	X	A=B	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
92	CF ₃	3,5-Cl ₂	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.06(1.07(d, J = 6.9Hz, 3H))(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.71~4.01(m, 4H), 4.49(4.51)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.47(br. s, 1H), 6.73 ~ 7.62(m, 10H), 7.75(s, 1H), 7.83(s, 1H) GC-MS (m/z): 487(7, M ⁺ -199), 463(80), 461(100), 224(31), 204(11), 197(5), 194(10), 188(21), 141(56), 127(24)	
93	CF ₃	3-Cl	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.20(1.21)(d, J = 9.0Hz, 3H), 4.19(4.21)(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.25(5.10)(d, J = 15.0Hz, 1H), 5.40(br. s, 1H), 6.61 ~ 7.73(m, 14H), 7.84(s, 1H) GC-MS (m/z): 650(9, M ⁺), 568(3), 425(38), 411(3), 224(100), 186(8), 158(14), 141(28)	10
94	CF ₃	3,4-(OCH ₂ O)-	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.06(1.05)(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.69 ~ 3.96(m, 4H), 4.50(4.49)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 5.80(d, J = 14.7Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 5.97(6.00)(s, 2H), 6.73 ~ 7.61(m, 10H), 7.74(s, 1H), 7.86(s, 1H) GC-MS (m/z): 661(2, M ⁺), 437(100), 397(6), 224(20), 219(29), 188(11)	
95	H	H	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.30(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(q, J = 7.2Hz, 1H), 5.46(br. s, 1H), 5.77(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.41(d, J = 28.8Hz, 1H)), 6.78 ~ 7.56(m, 12H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z): 548(1, M ⁺), 466(5), 324(20), 310(8), 224(100), 141(11), 127(13)	20
96	H	4-CH ₂ CH ₃	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.18 ~ 1.31(m, 6H), 2.61(q, J = 7.5Hz, 2H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.46(br. s, 1H), 5.75(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.41(d, J = 30.0Hz, 1H)), 6.78 ~ 7.60(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z): 578(3, M ⁺), 494(3), 421(0.4), 352(28), 338(8), 224(100), 141(6), 127(11)	164-168
97	H	4-Cl	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.30(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(m, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.72(d, J = 5.4Hz, 1H), (5.42(d, J = 27.0Hz, 1H)), 6.77 ~ 7.60(m, 11H), 7.69(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z): 582(1, M ⁺), 500(3), 358(13), 344(5), 224(100), 141(13), 127(14)	30
98	H	3-Cl	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.27(d, J = 10.9Hz, 3H), 4.38(4.37)(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.09(m, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.70(d, J = 5.4Hz, 1H), (5.33(d, J = 28.1Hz, 1H)), 6.78 ~ 7.79(m, 13H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z): 582(0.3, M ⁺), 500(2), 392(2), 358(9), 344(4), 224(100), 206(2), 187(3), 141(17), 127(19)	
99	H	H	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.20(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.19(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.95(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.80(br. s, 1H), 5.72(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.33(d, J = 28.9Hz, 1H)), 6.61 ~ 7.63(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(s, 1H) GC-MS (m/z): 547(8, M ⁺), 465(5), 324(46), 323(100), 288(7), 224(59), 186(47)	
100	CF ₃	3,4-OCH ₂ O-	-N=CH-	¹ H-NMR: 1.21(3H, d, J=7Hz), 4.33-4.40(1H, m), 4.96-5.11(2H, m), 5.42(1H, s), 5.44(1H, s, isomer), 5.97, 6.00(2H, s, isomer), 6.76-8.86(5H, m), 7.13-7.31(2H, m), 7.50-7.68(4H, m), 7.77-7.80(1H, m), 7.94(1H, s), 7.95(1H, s, isomer) MS: 660(M ⁺ , 1), 224(100), 42(55)	40

【表5 - 3】

【表V】(続き)

実施例	R	X	A=B	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
101	CF ₃	4-Cl	-N=CH-	¹ H-NMR: 1.29(3H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=6.51, isomer), 4.33-4.40(1H, m), 4.97-5.14(2H, m), 5.39, 5.41(1H, s, isomer), 6.76-6.86(2H, m), 7.12-7.21(1H, m), 7.24-7.44(5H, m), 7.51-7.78(5H, m), 7.93, 7.94(1H, s, isomer); MS: 224(M ⁺ -426, 100), 42(57)	
102	H	3,4-Cl ₂	-N=CH-	¹ H-NMR: 1.29(3H, d, J=6.9Hz), 4.32-4.39(1H, m), 4.97-5.10(2H, m), 5.47(1H, s), 5.72-5.75(1H, d), 6.75-6.85(2H, m), 7.07-7.18(2H, d), 7.25-7.29(3H, m), 7.49-7.59(4H, m), 7.67(1H, s), 7.76(1H, s), 7.94(1H, s); MS: 562(M ⁺ -55, 1), 338(26), 223(100), 42(33)	
103	H	3-CH ₃	-CH=CH-	¹ H-NMR: 1.19(3H, d, J=6.5Hz), 2.29(3H, s), 4.05-4.21(1H, m), 4.92-5.23(2H, m), 5.61-5.70(2H, m), 5.58-8.81(4H, m), 7.05-7.49(6H, m), 7.53-7.59(1H, m), 7.61-7.63(2H, m), 7.71(1H, s), 7.84(1H, s); MS: 561(M ⁺ , 20), 338(79), 337(88), 224(100), 186(57), 141(53), 127(63), 123(93), 82(51)	
104	CF ₃	4-OCH ₃	-CH=CH-	¹ H-NMR: 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 3.79, 3.83(3H, s, isomer), 4.06-4.23(2H, m), 4.93-5.11(2H, m), 5.6(1H, br), 6.58-6.63(1H, m), 6.74-6.97(5H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.45-7.59(1H, m), 7.62-7.72(3H, m), 7.84(1H, s); MS: 645(M ⁺ +19, 35), 224(100), 157(57), 141(57), 127(87), 82(68), 55(48)	
105	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.06(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.69 ~ 3.93(m, 4H), 4.37(4.5)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.53(m, 1H), 5.07(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.67(d, J = 6.0Hz, 1H), (5.22(d, J = 29.1Hz, 1H)), 6.72-7.58(m, 12H), 7.73(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z): 549(2, M ⁺), 467(2), 326(100), 293(1), 224(5), 188(13)	
106	H	4-CH ₂ CH ₃	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.17-1.26(m, 6H), 2.60(q, J = 7.5Hz, 2H), 4.19(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.09(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.71(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.35(d, J = 27.0Hz, 1H)), 6.59-7.63(m, 13H), 7.72(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z): 575(13, M ⁺), 493(6), 352(88), 351(100), 316(3), 224(35), 185(20)	
107	H	4-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.16(d, J = 6.9Hz, 3H), 1.20(t, J = 7.5Hz, 3H), 2.60(q, J = 7.5Hz, 2H), 3.67-3.93(m, 4H), 4.50(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.08(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.68(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.26(d, J = 27.0Hz, 1H)), 6.72-7.56(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z): 577(2, M ⁺), 495(1), 353(100), 317(2), 268(3), 224(3), 188(20), 169(16), 141(19)	
108	H	4-Cl	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.20(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.19(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.09(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.59(br. s, 1H), 5.68(d, J = 5.5Hz, 1H), (5.26(d, J = 28.5Hz, 1H)), 6.61 ~ 7.68(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z): 581(8, M ⁺), 499(6), 358(100), 274(5), 224(89), 186(28), 142(12)	
109	H	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.07(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.68 ~ 3.96(m, 4H), 4.51(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.64(m, 1H), 5.09(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.50(br. s, 1H), 5.62(d, J = 5.0Hz, 1H), (5.159(d, J = 28.8Hz, 1H)), 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z): 584(1, M ⁺), 501(2), 393(8), 353(100), 224(15), 188(18), 179(10)	
110	H	3-Cl	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 1.21(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.20(4.19)(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.10(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.67(br. s, 1H), 5.65(d, J = 5.4Hz, 1H), (5.24(d, J = 28.2Hz, 1H)), 6.61-7.67(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z): 582(8, M ⁺), 499(6), 392(15), 358(80), 273(4), 224(100), 186(26), 157(17)	154-161

10

20

30

40

【表 5 - 4】

【表 V】(続き)

実施例	R	X	A=B	Data (¹ H-NMR, MS)	mp(°C)
111	H	3-Cl	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.07(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.69 ~ 3.96(m, 4H), 4.52(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.09(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.48(br. s, 1H), 5.60(d, J = 5.0Hz, 1H), (5.41(d, J = 28.6Hz, 1H)), 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.88(s, 1H) MS (m/z) : 583(1, M ⁺), 393(15), 359(100), 224(15), 188(27), 180(8)	
112	H	3-F	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.21(d, J = 7.2Hz, 3H), 4.20(4.19)(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.96(m, 1H), 5.10(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.58(br. s, 1H), 5.69(d, J = 5.7Hz, 1H), (5.27(d, J = 28.2Hz, 1H)), 6.62-7.73(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 565(12, M ⁺), 483(8), 410(18), 341(100), 258(6), 224(88), 186(25)	10
113	H	3-F	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.07(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.68 ~ 3.95(m, 4H), 4.51(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 5.08(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.63(d, J = 5.6Hz, 1H), (5.15(d, J = 28.6Hz, 1H)), 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.88(s, 1H) MS (m/z) : 567(1, M ⁺), 485(1), 343(100), 224(7), 188(15)	
114	CF ₃	H	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.24(d, J = 7.2Hz, 3H), 4.38(m, 1H), 4.88-5.11(m, 2H), 5.46(br. s, 1H), 6.81-7.77(m, 15H) MS (m/z) : 617(2, M ⁺), 534(10), 392(11), 378(3), 303(2), 224(89), 168(2), 141(20)	20
115	CF ₃	3-CH ₃	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.27(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.35(2.40)(s, 3H), 4.36(m, 1H), 5.05 ~ 5.12(m, 2H), 5.44(br. s, 1H), 6.81-7.98(m, 14H); MS (m/z) : 630(0.2, M ⁺), 548(1), 406(8), 366(1), 294(8), 224(100), 141(11), 127(10)	20
116	CF ₃	3-Cl	-N=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.29(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.38(4.36)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.97-5.11(m, 2H), 5.42(5.40)(br. s, 1H), 6.81-7.94(m, 14H); MS (m/z) : 569(2, M ⁺ -82), 428(7), 412(1), 378(1), 296(1), 224(100), 155(3), 141(7)	
117	CF ₃	H	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.19(1.21)(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.20(4.18)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.96(m, 1H), 5.08(5.10)(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.56(br. s, 1H), 6.58-7.70(m, 14H), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 615(6, M ⁺), 533(5), 408(2), 391(41), 371(2), 351(6), 224(100), 186(45), 158(21), 141(21)	
118	CF ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.05(0.99)(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.67-3.96(m, 4H), 4.50(4.45)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.61(m, 1H), 5.09(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.40(br. s, 1H), 6.73-7.71(m, 12H), 7.75(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z) : 617(1, M ⁺), 536(2), 423(1), 393(100), 373(2), 360(3), 224(18), 188(7), 141(10)	30
119	CF ₃	3,4-(OCH ₂ O)-	-CH=CH-	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.20(1.10)(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.61(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.54(br. s, 1H), 5.975(6.012)(s, 2H), 6.59-7.84(m, 14H) MS (m/z) : 659(3, M ⁺), 577(4), 452(3), 435(38), 398(5), 249(3), 224(100), 186(15), 159(7), 141(10)	
120	CF ₃	3-Cl	-CH ₂ CH ₂ -	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) : δ 1.06(1.07)(d, J = 9.0Hz, 3H), 3.65-4.02(m, 4H), 4.48(4.51)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 5.80(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.73-7.61(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 652(1, M ⁺), 569(2), 447(4), 427(100), 387(2), 224(22), 187(18), 141(13), 127(11)	40

【表5 - 5】

【表V】(続き)

実施例	R	X	A = B	Data (¹ H-NMR, MS)
121	CF ₃	4-Cl	CH=CH	1.20 (3H, d, J=6Hz), 4.18 (1H, d, J=12Hz), 4.95-4.97 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=12Hz), 5.54 (1H, br), 6.59-7.64 (13H, m), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s) MS (m/z): 649 (M ⁺ , 5), 425 (69), 224 (100)
122	CF ₃	3-OCH ₃	CH=CH	1.20 (3H, d, J=6Hz), 3.78 (3H, s) {3.84 (3H, s)}, 4.20 (1H, d, J=15Hz), 4.94-4.96 (1H, m), 5.09 (1H, d, 15Hz), 5.54 (1H, br), 6.59-7.70 (13H, m), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s) MS (m/z): 645 (M ⁺ , 8), 421 (17), 224 (100)
123	H	3-OCH ₃	CH=CH	1.20 (3H, d, J=6Hz), 3.75 (3H, s, E) {3.82 (3H, s, Z)}, 4.19 (1H, d, J=12Hz), 4.94-4.96 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12Hz), 5.29 (1H, d, J=27, Z) {5.69 (1H, d, J=6Hz, E)}, 5.54 (1H, br), 6.60-7.63 (13H, m), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s) MS (m/z): 577 (M ⁺ , 10), 353 (100)
124	H	3,4-OCH ₂ O	CH=CH	1.20 (3H, d, J=6Hz), 4.20 (1H, d, J=15Hz), 4.94-4.96 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12Hz), 5.27 (1H, d, J=27Hz, Z) {5.93 (1H, d, J=15Hz, E)}, 5.54 (1H, br), 5.90 (2H, s, E) {5.95 (2H, s, Z)}, 6.60-7.63 (12H, m), 7.72 (1H, s), 7.87 (1H, s) MS (m/z): 591 (M ⁺ , 25), 367 (100), 224 (67)
125	H	4-CH ₃	CH=CH	1.20 (3H, d, J=6Hz), 2.30 (3H, s, E) {2.34 (3H, s, Z)}, 4.19 (1H, d, J=12Hz), 4.94-4.96 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=15Hz), 5.32 (1H, d, J=27Hz, Z) {5.70 (1H, d, J=6Hz, E)}, 5.54 (1H, br), 6.59-7.62 (13H, m), 7.72 (1H, s), 7.86 (1H, s) MS (m/z): 561 (M ⁺ , 11), 337 (100), 224 (53), 186 (71)
126	CF ₃	4-Cl	CH ₂ -CH ₂	1.05 (3H, d, J=6Hz), 3.67-3.97 (5H, m), 4.47 (1H, d, J=4Hz), 4.52 (1H, br), 5.07 (1H, d, J=14Hz), 6.73-7.58 (11H, m), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s) MS (m/z): 651 (M ⁺ , 2), 427 (100)
127	CF ₃	3-OCH ₃	CH ₂ -CH ₂	1.06 (3H, d, J=6Hz), 3.66-3.94 (8H, m), 4.47 (1H, d, J=15Hz), 4.52 (1H, br), 5.07 (1H, d, J=14Hz), 6.73-7.60 (11H, m), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s) MS (m/z): 647 (M ⁺ , 1), 449 (7), 423 (100)
128	H	3-OCH ₃	CH ₂ -CH ₂	1.06 (3H, d, J=6Hz), 3.64-3.90 (8H, m), 4.52 (1H, d, J=15Hz), 4.53 (1H, br), 5.10 (1H, d, J=15Hz), 5.12 (1H, d, J=27Hz, Z) {5.64 (1H, d, 6Hz, E)}, 6.73-7.55 (11H, m), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s) MS (m/z): 579 (M ⁺ , 3), 355 (100), 188 (14)
129	H	3,4-OCH ₂ O	CH ₂ -CH ₂	1.06 (3H, d, J=6Hz), 3.69-3.94 (5H, m), 4.51 (1H, d, J=15Hz), 4.60 (1H, br), 5.94 (1H, d, J=12Hz), 5.12 (1H, d, J=27Hz, Z) {5.61 (1H, d, J=6Hz, E)}, 5.92 (2H, s, E) {5.96 (2H, s, Z)}, 6.72-7.55 (10H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s) MS (m/z): 593 (M ⁺ , 6), 369 (100), 153 (27)
130	CF ₃	4-CH ₃	CH ₂ -CH ₂	1.05 (3H, d, J=6Hz), 2.33 (3H, s) {2.34 (3H, s)}, 3.62-3.93 (5H, m), 4.49 (1H, d, J=12Hz), 4.60 (1H, br), 5.07 (1H, d, J=15Hz), 6.72-7.60 (11H, m), 7.73 (1H, s), 7.87 (1H, s) MS: 563 (M ⁺ , 3), 407 (38), 339 (100)
131	H	4-CH ₃	CH ₂ -CH ₂	1.06 (3H, d, J=6Hz), 2.30 (3H, s, E) {2.34 (3H, s, Z)}, 3.67-3.93 (5H, m), 4.51 (1H, d, J=15Hz), 4.60 (1H, br), 5.08 (1H, d, J=15Hz), 5.22 (1H, d, J=27Hz, Z) {5.65 (1H, d, J=6Hz, E)}, 6.73-7.54 (11H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s) MS (m/z): 563 (M ⁺ , 3), 389 (3), 339 (100)

10

20

30

40

【0130】

【試験例1】: 試験管内 (in vitro) 抗真菌活性試験

本発明の抗真菌化合物の試験管内抗真菌活性は、表VIに示す試験菌株を用いてNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) によって公認されたプロ

50

スミクロ希釈法 (Broth micro-dilution procedure) によって測定した。

【0131】

A T C C (The American Type Culture Collection) 情報に基づいてサブローブドウ糖寒天培地 (Sabouraud dextrose agar, Difco)、Y M 寒天又はじゃがいも糖寒天を培地に用い、R P M I 1640 ブロス (broth) (Sigma 社、w / L - グルタミン、w o / N a H C O ₃) (0.165 M M O P S、p H 7.0) を希釈培地として用いた。

【0132】

各試験菌株はサブローブドウ糖寒天培地を用いて 35 °C で 2 ~ 3 日間継代培養し、培養した菌株のうち優れたコロニーを採取して滅菌生理食塩水に懸濁させた。酵母の場合、530 nm における透過度 (吸光度) が 0.108 になるように補正し、補正された懸濁液を R P M I 1640 培養液で 1000 倍希釈して菌密度が 1.0103 ~ 5.0103 C F U / m l になるようにした。かび類の場合には、530 nm における透過度が 80 ~ 82 % になるように補正し、補正された懸濁液を 50 倍に希釈して菌密度が 0.4102 ~ 0.5104 C F U / m l になるようにした。

10

【0133】

下記表 VI に記載された試験物質、及び対照物質であるアンホテリシン B 及びフルコナゾール (F C Z) はいずれも D M S O に溶解して 25.6 mg / m l の濃度を有する標準溶液 (stock solution) を得、これらをそれぞれ R P M I 1640 培地で順次希釈して最終的に 0.5 ~ 256 μ g / m l 濃度の試験試料を得た。

20

【0134】

各試験試料を 0.1 ml ずつ滅菌された 96 - ウェル (well) プレートの各ウェルに入れた後、試験菌株の懸濁液を 0.1 ml ずつ各ウェルに添加し、プレートを 35 °C で 4 ~ 48 時間培養した。

【0135】

試験物質で処理しなかった対照菌株と比べて 80 % の成長が抑制される各試験物質の最少濃度 (最小生育抑制濃度 (M I C ₈₀)) を測定し、その結果を下記表 6 に示す。

【0136】

【表6】

【表VI】

実施例番号	MIC ₈₀ (μg/ml)				
	カンジダ アルビカンス	カンジダ クルセイ	シ. ネボルマンズ	エイ. フミカダス	カンジダ アルビカンス
	ATCC 10231	ATCC 6258	ATCC 36556	ATCC 16424	MYA-573
アンホテリシン B	0.5~1	1	0.25~1	0.5~1	1~2
フルコナゾール	2~4	32~64	16~32	256~>256	>256
1	>64	>64	>64	>64	-
2	>16	>16	>16	>16	-
5	2~4	>16	4	>16	>256
9	>64	>64	>64	>64	-
13	>64	>64	16	>64	-
14	>64	>64	>64	>64	-
15	1	4	0.5	>256	1
16	4	8	2	32	16
17	1	4	2	32	16
18	1	16	4	32	16
19	1	16	2	64	>256
20	0.5	8	2	32	64
21	64	8	2	32	-
22	8	>64	>64	>64	-
23	0.125>	2	0.125>	32	8
24	0.125>	1	0.5	16	16

【0137】

[試験例2]: 生体内(in vivo) 抗真菌活性試験

ICR系雄マウス77匹をそれぞれ7匹ずつ11群に分け、各群のマウスを 5×10^6 CFUのカンジダアルビカンス(Candida albicans)の静脈内注射で接種した。各試験群は下記表VIIに記載する。

【0138】

10

20

30

40

【表 7】

[表 VII]

群 (マウス番号)	総投与量 (ml/kg)	KAF-200207 の 投与量(mg/kg)
G1(V.C.) (1~7)	10	0
G2(P.C.) (11~17)	10	500
G3(21~27)	10	60
G4(31~37)	10	180
G5(41~47)	10	540
G6(51~57)	10	60
G7(61~67)	10	180
G8(71~77)	10	540
G9(81~87)	10	60
G10(91~97)	10	180
G11(101~107)	10	540
V.C.: 賦形剤投与対照群		
P.C.: 陽性対照群(フルコナゾール投与群)		

10

20

【0139】

前記表VIIに示すように、本発明の実施例40の化合物(KAF-200207)又は比較薬物であるフルコナゾールは賦形剤である10% DMSOを生理食塩水に希釈して投与した。この際、KAF-200207溶液は体重当り化合物の各投与量が60, 180及び540になるようにそれぞれ該当群に経口投与した(体重当り試料体積は10ml)。また、賦形剤投与対照群には賦形剤のみを投与し、陽性対照群にはフルコナゾールを500mg/kgの容量で投与した。

30

【0140】

その後、試験マウスの副作用又は生存率を1ヶ月間2日ごとに観察し、その結果を図1に示す。

【0141】

[試験例3]: 肝毒性試験

肝毒性試験は、下記表VIIIに記載されたように、ヒトの肝ミクロゾームであるシトクロム(CYP450)ファミリーを対象に行われた。各肝ミクロゾームを2mM NADPH及び50mMリン酸の緩衝溶液(pH7.4)で希釈してそれぞれ0.5mg/ml濃度を有するようにした後、これに各試験化合物(実施例40(KAF-200207)、32(KAF-200223)、111(KAF-200244)及び121(KAF-200301)の化合物)及び比較化合物(ケトコナゾール及びフルコナゾール)を0.1~50µM濃度で処理した。この物に処理されたミクロゾームを37℃で20分間培養した後、各反応液を200µlずつアセトニトリル100µlと混合し、これを対象に0.1%ギ酸を含む5%メタノール水溶液を溶離液として用いるLC-MS(LCカラム: Lu

40

50

na2 C8、2×100mm、流速:0.2ml/分、MS system:Quattro LC(micromass))で活性抑制濃度 IC_{50} (μM) を分析した。その結果を下記表VIIIに示す。

【0142】

【表8】

【表VIII】

酵素名	CYP	IC_{50} (μM)					
		ケトコナゾール	フルコナゾール	KAF-200207	KAF-200223	KAF-200244	KAF-200301
フェナセチン O-シ・エチルラーゼ*	1A2	8.3	-	-	-	-	-
クマリン 7-ヒト・ロキシラーゼ*	2A6	-	-	-	-	-	-
パ・クリタケル 6 α -ヒト・ロキシラーゼ*	2C8	4.1	-	30.1	19.9	-	41.2
シ・クロフェナック 4'-ヒト・ロキシラーゼ*	2C9	15.2	46.4	-	-	-	-
メフェニトイン 4-ヒト・ロキシラーゼ*	2C19	-	7.1	-	-	-	-
ブ・フラロール 1'-ヒト・ロキシラーゼ*	2D6	8.7	44.2	-	-	-	-
ミダゾラム 1'-ヒト・ロキシラーゼ*	3A4	0.49	49.7	-	-	-	-

【0143】

前記表中、「-」は、試験化合物100 μM で如何なる化合物も処理しない対照群に比べて90%以上の活性を示すことを意味する。

【0144】

〔試験例4〕：急性経口毒性試験

試験化合物の各投与量に対して雌雄各2匹の特定病原菌 - 不在ICRマウスを対象に毒性試験を行った。本発明による実施例40の化合物(KAF-200207)をDMSOに溶解した後、得られた溶液をそれぞれ62、125、250、500、1,000及び2,000mg/kgの容量(10mlの試料量/kg体重)で前記マウスに経口投与した。投与は一日1回行われ、投与2週間後の死亡率、一般症状、体重変化及び剖検所見を観察した。

【0145】

その結果、実施例40の化合物の半数致死量(LD₅₀)は雌雄とも約1,750mg/kgであり、致死量は1,000~2,000mg/kgと確認された。

【0146】

本発明を前記特定実施態様と関連して記述したが、添付した特許請求範囲によって定義される本発明の範囲内で、当該分野の熟練者が本発明を多様に変形および変化させ得るこ

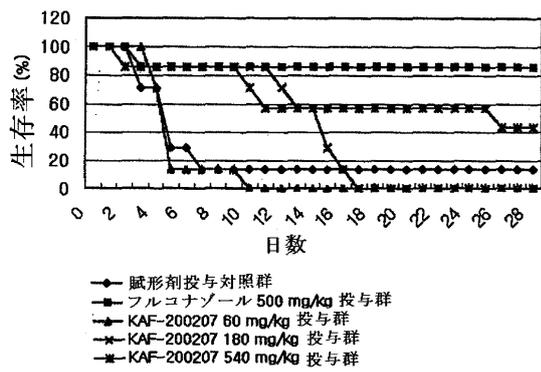
とは勿論である。

【図面の簡単な説明】

【0147】

【図1】試験例2の生体内(in vivo)抗真菌活性試験において試験マウスの副作用又は生存率を観察した結果を示すグラフ。

【図1】



フロントページの続き

- (74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司
- (74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 キム、ブン・テ
大韓民国、デジョン 305-761、ユソン-グ、ジョンミン-ドン、ナンバー464-1、エクスボ・アパートメント 102-505
- (72)発明者 ミン、ヨン・キ
大韓民国、デジョン 302-280、ソ-グ、ウォルピュン-ドン、ヌリ・アパートメント 109-804
- (72)発明者 リ、ヨン・ソ
大韓民国、デジョン 302-773、ソ-グ、ダウンサン-ドン、ハンマル・アパートメント 7-302
- (72)発明者 パーク、ノ・キュン
大韓民国、デジョン 302-162、ソ-グ、ドマ-2-ドン、ナンバー193、キュンナム・アパートメント 111-302
- (72)発明者 キム、ウォ・ジュン
大韓民国、キュンサンブク-ド 769-803、ウイソン-グン、ウイソン-ユプ、ジュンリ-1-リ、ナンバー810-2

審査官 守安 智

- (56)参考文献 特開2000-063364(JP,A)
国際公開第01/079196(WO,A1)
国際公開第02/090350(WO,A1)
特開平08-333350(JP,A)
特開平06-049033(JP,A)
特開昭61-072767(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/4196,A61P31/10,C07D249/08,249/12,403/06
CAPLUS(STN),REGISTRY(STN)