

CAVELIER

ABOGADOS

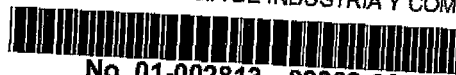
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

561 580
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-002813- -00009-0000

Fecha: 2007-05-31 16:20:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 199

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01.002.813
Asunto : Solicitud de patente para **ARILCETONAS SUSTITUIDAS**
Solicitante : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT AND NIHON BAYER AGROCHEM K.K.
Fecha de solicitud : 16 de enero de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, doy respuesta al oficio No.2747, notificado por fijación en lista de fecha 1 de marzo de 2007.

2. Mediante el oficio No.2747 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de búsqueda de anterioridades realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar las siguientes publicaciones:

1. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN, 22 November 1994; MORITA TAKESHI ET AL: "Preparation of 2-3-(1,3-diolo-xan-4-ylmethoxy)benzoyl-1,3-cyclohexanedione derivatives as herbicides"
2. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN; 27. September 1994; MORITA, TAKESHI ET AL: "Preparation of dioxane and dioloxane derivatives as herbicides".
3. AGRO-KANESCO CO., LTD., JAPAN; TOSOH CORP.; 1 November 1998; SOMEYA, SHINZO ET AL: "Pyrazole derivatives as herbicides and process of their preparation".
4. CHEM. LETT. 1997, VAZ, ROY J. ET AL: "Use of CoMFA in validating the conformation used in designing 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with H1/NK1 receptor antagonist activity"1997.
5. MED. CHEM. LETT. 1997, MAYNARD, GEORGE D. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with

- dual histamine H1/tachykinin NK1 receptor antagonist activity"
6. CHIM. ACTA, 1995, WALTON, PAUL H. ET AL: "Stereognostic coordination chemistry 4. The design and synthesis of a selective uranyl ion complexant"
 7. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN. 8 august 1995, MORITA, TAKESHI ET AL "Cyclohexanediones and herbicides containing them"
 8. MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO, JAPAN, 13 September 1994, NAOHARA, KAZUO ET AL: "Synergistic herbicides containing phenoxymethylpyrimidine derivatives"
 9. KONISHIROKU PHOTO IND, JAPAN. 21 january 1994, OONISHI, AKIRA ET AL: "Silver halide photographic photosensitive material containing diffusion-resistant dyes."
 10. MED. CHEM., 1993, DAINES, ROBERT A. ET AL: "Trisubstituted pyridine leukotriene B4 receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships"
 11. KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., JAPAN; IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., 25 October 1988; WADA, NOBUHIDE ET AL: "Preparation of 2-phenoxypyrimidines as herbicides"

Presento junto con este escrito la copia completa de las publicaciones requeridas por su Despacho, así como también las respectivas traducciones al español y al inglés de la portada y del resumen de los documentos mencionados anteriormente.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

562
563

AN 1995:397293 CAPLUS
 DN 122:155301
 ED Entered STN: 08 Mar 1995
 TI Preparation of 2-[3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl]-1,3-cyclohexanedione derivatives as herbicides
 IN Morita, Takeshi; Oono, Toshiji; Kido, Yasuhiro; Maehara, Shinya; Ishikawa, Hiromichi; Yoshizawa, Hirokazu; Takeuchi, Takashi
 PA Hokko Chem Ind Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 12 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07D317-22
 ICS A01N043-28
 CC 8-5 (Radiation Biochemistry)
 Section cross-reference(s): 5

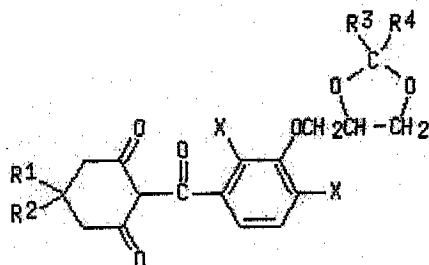
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 06321932	A	19941122	JP 1993-130075	19930507
PRAI JP 1993-130075		19930507		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 06321932	ICM	C07D317-22
	ICS	A01N043-28
	IPCI	C07D0317-22 [ICM,5]; C07D0317-00 [ICM,5,C*]; A01N0043-28 [ICS,5]; A01N0043-02 [ICS,5,C*]
	IPCR	A01N0043-02 [I,C*]; A01N0043-28 [I,A]; C07D0317-00 [I,C*]; C07D0317-22 [I,A]

OS MARPAT 122:155301
 GI



I

AB The title compds. (I; R1 - R4 = H, lower alkyl; X = Cl, Br), which show excellent herbicidal activity for weeds in rice paddy and upland fields, gives no damage to useful crops, and show no toxicity to humans, livestock, and fish, are prepd. Thus, 20.0 g 2,4-dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride was added to a mixt. of 6.1 g 1,3-cyclohexanedione, 6.6 g Et3N, and 70 mL CHCl3 under ice-cooling and stirred at room temp. for 1 h to give a crude enol ether which was dissolved in ClCH2CH2Cl and after adding 10.1 g Et3N and 0.3 g acetone cyanohydrin, stirred at 40° for 1 h to give 68% I (R1 - R4 = H, X = Br) (II). II at 0.32 g/are preemergence completely controlled Echinochloa crus-galli, Scirpus juncoides, and broad leave weeds and gave no damage to

567
564

- rice seedlings.
- ST dioxolanylmethoxybenzoylcyclohexanedione prepn herbicide;
benzoylcyclohexanedione dioxolanylmethoxy prepn herbicide;
cyclohexanedione dioxolanylmethoxy benzoyl prepn herbicide
- IT Herbicides
(prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)
- IT 129788-07-4P, Ethyl 2,4-dibromo-3-hydroxybenzoate 129788-29-0P, Ethyl 2,4-dichloro-3-hydroxybenzoate 161367-62-0P, 2,4-Dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride 161367-63-1P, Ethyl 2,4-dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoate 161367-64-2P, 2,4-Dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoic acid 161367-65-3P, 2,4-Dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride 161367-66-4P, Ethyl 2,4-dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoate 161367-67-5P, 2,4-Dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoic acid
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
(intermediate for prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)
- IT 161367-41-5P 161367-42-6P 161367-43-7P 161367-44-8P 161367-45-9P
161367-46-0P 161367-47-1P 161367-48-2P 161367-49-3P 161367-50-6P
161367-51-7P 161367-52-8P 161367-53-9P 161367-54-0P 161367-55-1P
161367-56-2P 161367-57-3P 161367-58-4P 161367-59-5P 161367-60-8P
161367-61-9P
RL: AGR (Agricultural use); BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)
- IT 504-02-9, 1,3-Cyclohexanedione 7781-98-8, Ethyl 3-hydroxybenzoate 30831-24-4, 1,3-Dioxolan-4-ylmethyl bromide
RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction in prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)



564
565

P557 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes

TOKU-KAI-HEI 6-321932

Fecha publicación Nov 22, 1994

(51)Int.Cl5 No.archivo interno F1

C07D 317/22

A01N 43/28

9159-4H

aun no solicitada la revision



FD total 12 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 5-130075

(22) Fecha de solicitud Mayo 7, 1993 (71)solicitante 000242002

Hokkou Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

4-4-20, Hongoku-Cho. Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokio

(72) inventor Takeshi Morita

16-708, Takamura-Danchi, No.203, Takamura, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Toshiharu Ohno

No.105, Yamazaki-Hatsu, 2500-1, Ohkami, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Yasuhiro Kido

(505)1-11-1, Tsurumaki-Kita, Hatano-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Nobuya Maebara

Apto de Hokkou Kagaku, 2385, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(continua a la ultima pagina)

(54)titulo del invento; derivado de Ciclohexandiono e herbicida

(57)resumen hay correccion

[objetivo] Ofrecer la herbicida que contiene el derivado de Ciclohexandion o el derivado de Ciclohexandiono como el contenido efectivo que puede demostrar en la formula (1) como la sustancia efectiva.

(1)



(En esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo)

p558

[area solicitada] [item solicitado 1] formula general

565
566

[Formula 1]

La herbicida que se caracteriza con su contenido efectivo el derivado de Ciclohexandiono que es mostrado como (Dentro de esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo.

[item solicitado] formula general

[Formula 2]

Es la herbicida caracterizada en contener como la sustancia activa el derivado de ciclohexandiono que se expresa como (en esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo.)

[detalladas]

[0001]

[objetivo del invento] [Aplicación industrial]

Sobre la herbicida que se caracteriza con su contenido novedoso derivado de Ciclohexandiono 0 contiene el derivado del mismo como el contenido efectivo.

[0002] Por lo tanto, El invento es util en los campos de la industria quimica o agricola, en especial en el ramo de manufactura agroquimica.

[0003] [La tecnica convencional] Los siguientes componentes son conocidos por tener la capacidad como herbicida, y son componentes quimicamente similares al derivado de Ciclohexandiono, de este invento.

[0004] ① Publicación de patente Toku-Hyo-Hei 4-501726 Formula general

{Formula 3}

En esta formula, R significa el atomo del cloro o del bromo; R1, R2 y R3 significan el atomo del hidrogeno o la base alquil C1~C4; cuando R1, R2, R5 y R6 sean todos sea la base alquil, R3 y R4 significan la base carbomil; R5 significa el atomo del hidrogeno o la base alquil C1 ~C4; R6 significa el atomo del hidrogeno, la base alquil C1 ~C4, o C1 ~C4 base alquil-sulfonil; R7 significa la base metálica o etilica; X significa el atomo del oxigeno o del azufre.

Formula general [Formula 4]

En esta formula, R1 a R3 significan el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~C4; R4 significa la base hidroxi, el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~C4; R5 significa el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~C4; R7 significa la

567
568

Como ejemplo podran ser las bases metálica, etilica, n-propilica, isopropilica, n-butilica, isobutilica, sec-butilica, t-butilica, pentilica, neopentilica, iso-pentilica, hexilica, isohexilica,.

[0013] El segundo objetivo del invento es obtener la herbicida que contiene el componente que se muestra en la formula (1)

[0014] Vea la Tabla 1 donde se muestra los ejemplos concretos de los componentes representativos de la formula general (1) del invento.

[0016] la formula general (1)

[Formula 8]

P560

[0018] [accion]

El componente de la formula general (1) del invento es un nuevo componente, y acciona como la sustancia eficaz para eliminar o prevenir a las hierbas en las huertas o arrozales.

Formula 3

El derivado de Cicloheandiono que puede expresarse como (en la formula. R1 y R2 tienen los significados expresados anteriormente) y la formula general (3) (2)

P561

Hacer reaccionar con el derivado de benzoilhalogeno que se explica como (en esta formula, R2, R4 y X significan los mencionados mientras Y es el atomo halogeno), la formula general (4)

Formula 4

Se obtiene un componente intermedio que se explica como (En esta formula, R1 a R4 y X tienen los significados expresados anteriormente) y al hacer (1)

reaccionarlo con un cianigeno como catalizador, se obtiene el componente del invento que describe la formula general (1) (en esta formula, Ra a R4 y

X tienen significados expresados anteriormente)

[0020] Como el proceso reactivo entre el componente de la formula (1) con el componente de la formula (3) se utiliza las cantidades equivalentes de cada parte, y bajo existencia de la sustancia hidrogeno deshalogenador de 1 equivalente o mas, hacer reaccionar. La temperatura adecuada para la reaccion es entre 0 a 50 gradosC, y denen estar batiendolo hasta que prácticamente se concluya el proceso reactivo.

568
569

[0021] Para la sustancia hidrogeno deshalogenizador, podra utilizarse las bases organicas como Tri-etilamino, Piridina, N,N-Dietilanilina, o las bases inorganicas como hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de sodio.

[0022] Para disolvente, podra utilizarse los carbonohidratos halogenizadores como Benceno, Tolueno, Xileno, o eteres como Dietileter, Tetrahidrofrano, Dioxisano, o ketones como Acetona, Metiletiketona, tambien Acetonitril.

[0023] Para refinar el liquido reaccionado, puede agregar agua y extraer con el disolvente organico y luego concentrarlo. Y si es necesario podra repetirse el proceso evaluandose con la cromatografia.

[0024] Como el proceso reactivo de reacomodación del componente de la formula (4), es decir la sustancia intermedia enol-ester, debe hacer reaccionar bajo la existencia excesiva (Aprox 2 equivalentes es deseable) de la base o cantidad catalitica de cianogeno (0.01~0.1 equivalente es deseable)

y con el disolvente adecuado. La temperatura deseable es cercana al punto de ebullición, es decir 20 a 40 gradosC. Deben seguir batiendo hasta que se concluya el proceso de la reaccion.

[0025] Para la base podra utilizarse bases organicas como Trietilamino, Trietanolamino, Piridina, o tambien bases inorganicas como Potasio de carbono, Trisodio de fosfato.

P562

[0026] Para el cianogeno, podra utilizar cianato-metal alcalino como Sodio cianado, potasio cianado; metil alquil cetona como cianohidrina acetona, o cianohidrina como acetona-cianohidrina, u aldehido de serie alifatico como aceto-aldehido-cianohidrina, y tambien ciano zinc, ciano-trimetil-silil.

[0027] Para el disolvente podra utilizar los carbonohidratos como benceno, tolueno, xileno, carbonohidratos halogenados como cloroformo, Diclorometano, 1,2-dicloroetano, y clorobenceno., o eteres como dietileter, tetrahidrofrano, dioxisano, ketonas como acetona, metilketona, o aceto-nitril, etil-acetico, dimetilformaldehido.

[0028] Después de haber concluida la reaccion, se somete al proceso posterior general, y tambien podra refinarlo aun mas utilizando la cromatografia u operación de recristalización.

[0029] Se muestra los ejemplos de la elaboracion por este metodo en los ejemplos experimentales 1 y 2.

[0031] [ejemplo del desarrollo]

[ejemplo de ejecucion 1]

Elaboración del componente No.15 2-[2'.4'-dipropilo-3'-(oxorano-4-il) metoxina]-

A una mezcla de 1, .3-ciclohexandiono-1 .3- ciclohexandiono, 6, 1gr, trietilamino. 6, 6gr cloroformo 70ml se agrega bajo enfriamiento por hielo

571
570

Agregando acido clorhídrico, acidifique este extraído, y extrae 2 veces con Diclorometano.

P563

Secar la capa organica con sodio sulfurico anhiro, elimina el disolvente en la presion baja, se obtiene 17.0gr del cristal blanco 2,4-dicloro-3-(dioxorano-4-il)metoxi/acido benzoico.

[0036] A 11.5gr del mencionado componente resltante con 100ml de diclometano agrega 5 gotas de DMF y lentamente agrega 5.7gr de oxalil clorato. luego sometelo a refluir durante 1 hora y elimina el disolvente en presion baja. Asi se obtiene 11.9 gr de l mencionado componente en forma de aceite de color amarillo palido.

[0037] ejemplo de elaboración 2 para consulta

Elaboración de 2,4diclo-3-(dioxorano-4-il)metoxibenzoilclorato.

A 500ml de una mezcla de 41.5gr de etil-3-hidroxibenzoato, 0.5gr de di-isopupilo-amino, 500ml de 1,2-dicloroetano agrega cloro bajo reflujo demorando 5 horas y lo enfria por la temperatura ambiental. Luego lo lava primero con 200ml de solucion 5% de sodio hidrico cuasi sulfurico, y luego con 200ml del agua, secar la capa organica con sodio sulfurico anhidro, y elimina el disolvente en presion baja.

Al hacer recrystalizar los residuos de este proceso, se obtiene 74.0gr de cristal blanco, que es Fenol(etil-2,4-dicloro-3-hidroxibenzoato) Su rendimiento es 63%.

[0038] A la mezcla de 16.1gr del componente mencionado(ester) con 80% metanol y agua, agrega 2.6gr de hidroxido de sodio, bate durante 5 horas en la temperatura ambiental, luego agrega 300ml de eter, extrae 3 veces la capa organica con 100ml de de solucion de hidroxido de sodio. Juntando este liquido extraído y lo acidifica con acido clorhidrico, luego extrae 2 veces con cloroformo. Secar la capa organica con sodio sulfurico anhidro, elimina el disolvente en presion baja, asi se obtiene 14.0gr de 2,4-dicloro-3-(dioxiorano-4-il)metoxi-acido benzoico como forma de aceite y de color cafe palido.

[0041] ejemplo de elaboración (metodo para manufacturar la herbicida)

Para aplicar este componente inventado como sustancia activa de la herbicida, se procesan generalmente a alguna forma conveniente como emulusion, hidrtos, liquido, sol, polvo, drift-less, pastilla, granulados, mezclando con excipientes, liquido, agente activante de superficie, etc según debidas formulas.

[0042] Como excipiente puede utilizar cualquiera de solido o liquido siempre cuando es usual su aplicación en el uso agrícola y no esta limitado particularmente. Por ejemplo podra utilizar: polvos minerales (caolin, bentonita, arcilla, montemorrillonita, talco, tripoli, mica, yeso, calcio carbonico, apatita, cal muerta, arena silicea, sulfato de amonio, urea) o polvos

573
5/2

areas.

[0047] Cuando se va a utilizar este componente inventado como herbicida, podra ampliar su aplicabilidad usando junto con otras herbicidas insecticidas, contorladoras conocidas; u al mejor del caso podra tener efectos conjugantes.

[0049] Las numeraciones de componentes se muestran en la tabla 1 anterior, y la porcion es medida por su peso en todos los casos.

[0050] ejemplo de elaboración 3 (granulados)

Mezcle 1 porcion del componente No.3, 1 porcion de Laurel sulfato, Calcio del acido lignino-sulfato, 30 porciones de bentonita, 67 porciones de tierra alba, 15 porciones del agua y luego se elabora en grano con una maquina, luego los seca con una secadora de cinta, y asi se obtiene granos del contenido activo 1 %.

[0051] ejemplo de elaboración 4 hidratos

Con una molina muele y mezcla uniformemente 20 porciones del componente No.16, 15 porciones de carbon blanca, 3 porciones de calcio del acido lignino-sulfato, 2 porciones de polioxi-etilenonilfenileter, 5 porciones de tripoli y 60 porciones de arcilla, asi se obtiene el hidrato con sustancia activa 15%.

[0052] ejemplo de elaboración 5 Emulsion

Mezcle 20 porciones del componente No.21 con 20 porciones de Sorpol (emulsionador de Toho Chemical Co.Ltd)700H, 60 porciones de xileno, y asi se obtiene la emulsion con sustancia activa de 20%.

[0053] ejemplo de elaboración 6 polvo.

Muele y mezcle uniformemente 0.5 porcion del componente No 14, con 0.5 porcion de Silica anhidra, 0.5 porcion de calcio acido estearico, 50 porciones de arcilla, 48.5 porciones de talco, y asi se obtiene polvo de sustancia activa 0.5%.

[0054] Se muestra los ejemplos 1 a 3 para acreditar los efectos de los componentes del invento.

Ejemplo 1 Prueba herbicida contra los panizos, y prueba del daño por agroquimico en un arrozal.

Rellena el recipiente de plastico del tamaño 1/5000 areas con la tierra extraida de un arrozal, agregale el agua para ararla y luego siembra 50 semillas de panizo sobre la capa superficial hasta 2cm de profundidad.

Ahora trasplantan 3 plántulas de arroz de bifoliato dejando 2 plantulas en un sitio, la lamina del agua debe sostenerse a 3cm.

[0055] Cuando los panizos llegan a su bifoliato, aplica a gota 1.3gr por 1 area, o sea 10ml para el recipiente la emulsion arreglada según el ejemplo 5.

[0056] Esta prueba se hizo paralelamente sobre cada densidad de la emulsion. Pasados 21 dias, se evalua la tasa del efecto herbicida por la ecuación abajo mostrada y determina tanto el efecto positivo como daño por el agroquimico contra arroz. El resultado se muestra en la Tab 2

[0057] [numero 1]

peso promedio de maleza seca en el sector aplicado

577
426
5

Tabla 4

[0071] efecto herbicida daños a cultivo

No.componente	gramineas	centinoide	soya	maiz	remolacha	canola	trigo
1	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	0	0	0	0	0
5	5	5	0	0	1	1	0
6	5	5	0	0	1	0	0
7	5	4	0	0	0	0	0
8	5	4	0	0	1	0	0
9	5	5	0	0	0	0	0
10	5	5	0	0	0	1	0
11	5	5	0	0	0	0	0
12	5	4	0	0	1	0	0
13	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	1	0	0	0	0
15	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	0	0	0	0	0
18	5	5	0	0	0	1	0
19	5	4	0	0	0	0	0
20	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	0	0	0	0	0
agroquimico A	4	3	0	0	1	1	0
agroquimico B	4	4	1	0	2	1	0
agroquimico C	4	3	0	0	1	1	0
agroquimicoD	4	4	1	0	2	1	0

sector no aplicado (1.43) (1.56)

Nota1) Los agroquimicos son iguales ala Tab 2

Nota2) Las cifras entre las parentisis son los pesos promedio de maleza seca

[0072] [efectos del invento]

Los componentes de este invento posee tanto mejor efecto hiericida como la

580
579

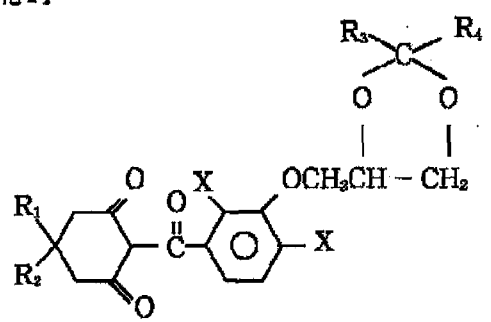
(2)

特開平6-321932

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

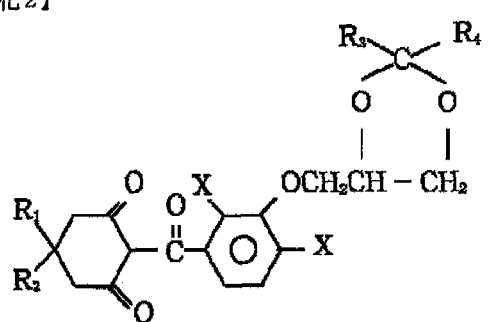
【化1】



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なシクロヘキサジオン誘導体および該誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤に関する。

【0002】したがって、本発明は化学工業ならびに農業、特に農業製造業分野で有用である。

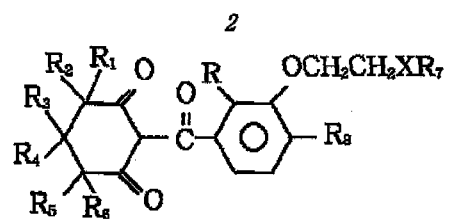
【0003】

【従来の技術】本発明のシクロヘキサジオン誘導体と化学構造上近似の化合物としては次のものがあり、いずれも除草活性を有することが知られている。

【0004】① 特表平4-501726号公報

一般式

【化3】

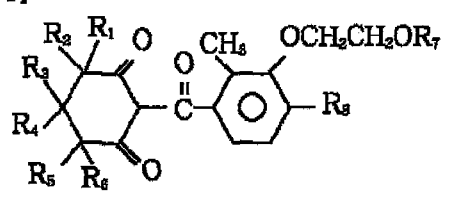


式中、Rは塩素原子または臭素原子を示し、R₁、R₂、R₃は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₄は水酸基、水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₅、R₆およびR₇がすべてC1～C4アルキル基のとき、R₃とR₄はともにカルボニル基を示し、R₅は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₆は水素原子、C1～C4アルキル基、C1～C4アルキルチオ基またはC1～C4アルキルスルホニル基を示し、R₇はメチル基またはエチル基を示し、R₈はハロゲン原子、ニトロ基などを示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

【0005】② 米国特許第5092919号明細書

一般式

【化4】

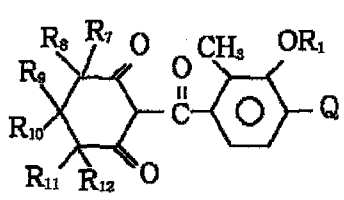


式中、R₁～R₈は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、R₄は水酸基、水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、R₅は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、R₆は水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、R₇はメチル基またはエチル基を示し、R₈はハロゲン原子、ニトロ基などを示す。

【0006】③ 米国特許第5110979号明細書

一般式

【化5】



式中、R₁はC1～C4のアルキル基、C1～C4のハロアルキル基、メトキシエチル基またはエトキシエチル基を示し、R₇～R₁₂は水素原子またはC1～C4のアルキル基を示し、Qはハロゲン原子またはニトロ基などを示す。

【0007】④ WIPO92/19107号公報

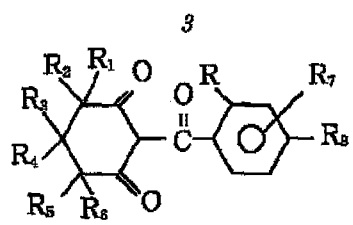
一般式

【化6】

581
580

(3)

特開平6-321932



式中、Rはハロゲン原子などを示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は水素原子またはC1～C2のアルキル基を示し、R₇、R₈はハロゲン原子、メトキシエチル基またはエトキシエチル基などを示す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの①～④の文献に記載の化合物は、後記試験例に示すように、除草効力が不十分であったり、作物に薬害を与えたりすることから、必ずしも満足すべきものとはいえない。そのため、このような欠点のない除草剤の開発が*

*望まれている。

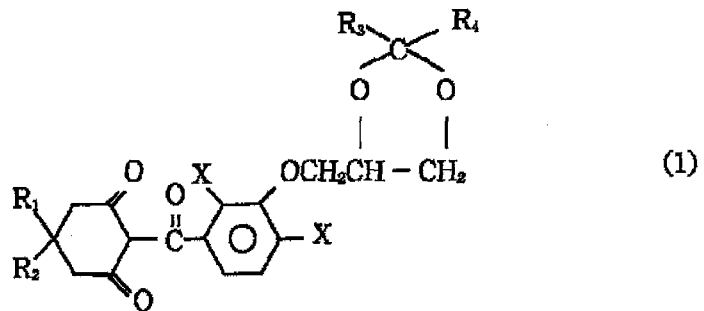
【0009】本発明は、これらの化合物に代わり、優れた除草活性と作物に対する安全性を有するシクロヘキサジオン誘導体およびそれを含有する水稻および畑作物用除草剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するために数多くのシクロヘキサジオン誘導体を合成し、それらの有用性について鋭意検討した。その結果、下記的一般式(1)で示される新規なシクロヘキサジオン誘導体が作物に薬害を与えることなく、水稻および畑作物の雑草、特に水田の主要雑草に対して低薬量で優れた除草効果を示すことを見いだした。

【0011】したがって、第1の本発明の要旨とするところは、一般式(1)

【化7】



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体にある。

【0012】一般式(1)で示される化合物において、R₁、R₂、R₃およびR₄の定義のうち、低級アルキル基としては、炭素数1～6であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキ*

※シル基などが挙げられる。

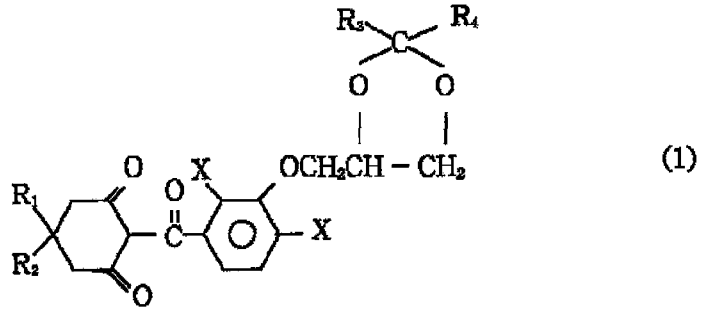
【0013】また、第2の本発明の要旨とするところは、前記の式(1)化合物を活性成分として含有することを特徴とする除草剤にある。

【0014】次に、本発明の一般式(1)の化合物の代表的な具体例を表1に示す。

【0015】なお、化合物No. は以下の実施例および試験例でも参照される。

【0016】一般式(1)

【化8】



【0017】

【表1】

582
581

(4)

特開平6-321932

化合物 No.	置 換 基					物性値
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	
1	H	H	H	H	Cl	m.p.73~74℃
2	H	H	CH ₃	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5708
3	H	H	C ₂ H ₅	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5693
4	H	H	n-C ₆ H ₇	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5684
5	H	H	i-C ₆ H ₇	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5680
6	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl	n _D ²⁰ 1.5628
7	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	n _D ²⁰ 1.5612
8	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	n _D ²⁰ 1.5598
9	CH ₃	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5701
10	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5695
11	n-C ₆ H ₇	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5679
12	n-C ₆ H ₁₃	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5588
13	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5693
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5670
15	H	H	H	H	Br	m.p.83~85℃
16	H	H	CH ₃	H	Br	n _D ²⁰ 1.5827
17	H	H	n-C ₆ H ₇	H	Br	n _D ²⁰ 1.5986
18	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5810
19	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5746
20	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	n _D ²⁰ 1.5821
21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	n _D ²⁰ 1.5803

【0018】

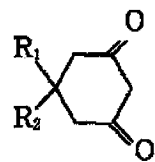
【作用】本発明の一般式（1）の化合物は、新規化合物である。そして、この一般式（1）の化合物は、水田、畑作地の各種雑草を防除するための活性成分として作用する。

*【0019】

【実施例】（本発明化合物の製造法）

次に本発明化合物の製造法について詳しく説明する。すなわち、出発原料として、一般式（2）

*【化9】



(2)

（式中、R₁、R₂は前記の意味を表す。）で示されるシクロヘキサンジオン誘導体と、一般式（3）

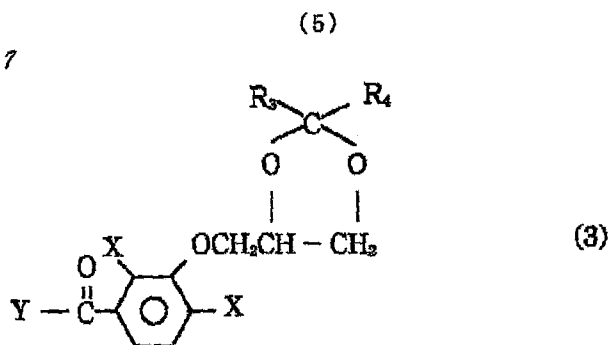
【化10】

583
502

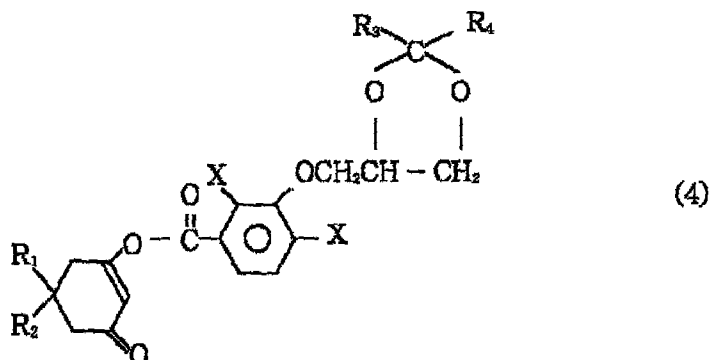
特開平6-321932

7

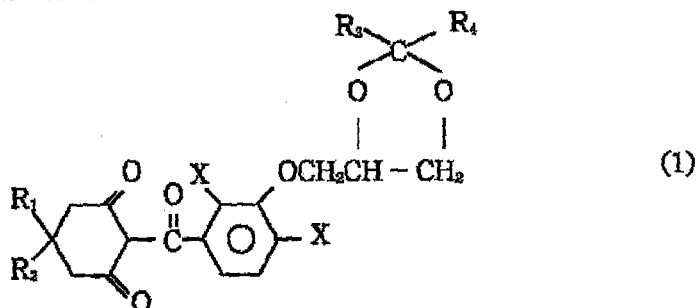
8



(式中、R₃、R₄およびXは前記の意味を表し、Yはハロゲン原子を表す。) *導体とを反応させることにより、一般式(4)



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄およびXは前記の意味を表す。) *媒として反応させることにより、一般式(1)



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄およびXは前記の意味を表す。) で示される本発明化合物が得られる。

【0020】式(2)化合物を式(3)化合物と反応させる工程は、それぞれ当量の反応成分を使用し、これに対し1当量あるいはそれ以上の脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は0~50℃が適当であり、実質的に反応が完結するまで混合物を撹拌する。

【0021】脱ハロゲン化水素剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジエチルアニリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が使用できる。

【0022】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケト

ン類、アセトニトリルなどを使用することができる。

【0023】反応終了後の反応液は、水を加えて有機溶媒で抽出し、それを濃縮などの通常の後処理を行い、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶などの操作によって精製することもできる。

【0024】次に、式(4)化合物、すなわちエノールエステル中間体の転位反応の工程は、過剰(好ましくは約2当量)の塩基および触媒量(好ましくは、0.01~0.1当量)のシアナイド源の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は溶媒の沸点に近い温度、好ましくは20~40℃であり、実質的に転位が完結するまで混合物を撹拌する。

【0025】塩基としてはトリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸カリウム、トリナトリウムホスフェートなどの無機塩基が使用できる。

【0026】また、シアナイド源としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリ金属シア

SP4
808

(6)

特開平6-321932

9

10

ナイド、アセトンシアノヒドリン、メチルイソブチルケトンシアノヒドリンのようなメチルアルキルケトンのシアノヒドリン、あるいはベンズアルデヒドのシアノヒドリン、アセトアルデヒドシアノヒドリン、プロピオンアルデヒドシアノヒドリンのような脂肪族アルデヒドのシアノヒドリン、さらにシアン化亜鉛、トリメチルシリルシアナイドなどが使用できる。

【0027】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0028】反応終了後は通常の後処理を行い、必要ならばクロマトグラフィー、再結晶の操作によって目的物を精製することもできる。

【0029】この方法による製造例を実施例1~2に示した。

【0030】なお、出発原料である一般式(2)で表される化合物は、公知のものである。また、一般式(3)の出発原料は新規の化合物であり、公知の方法により合成することができ、その製造例を参考製造例1~2に示した。

【0031】

【実施例】

実施例1

2-[2', 4'-ジプロモ-3'-(ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 3-シクロヘキサジオン (化合物No. 15) の製造

1, 3-シクロヘキサジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2, 4-ジプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライド 20.0gを氷冷下に加え、室温にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物を1, 2-ジクロロエタン 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g (2当量) およびアセトンシアノヒドリン 0.3g (0.07当量) を加え、40℃にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、トルエン:アセトン=15:1) にて精製すると、白色結晶の標記化合物 16.2g、融点83~85℃ (収率68%) が得られた。

【0032】実施例2

2-[2', 4'-ジクロロ-3'-(2-メチル-

1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 3-シクロヘキサジオン (化合物No. 2) の製造

1, 3-シクロヘキサジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2, 4-ジクロロ-3-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライド 16.3gを氷冷下に加え、室温にて30分撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物をアセトニトリル 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g (2当量) およびアセトンシアノヒドリン 0.3g (0.07当量) を加え、室温にて撹拌した。その後、減圧下で反応液を濃縮し、クロロホルム 70mlを加え、5%塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、トルエン:酢酸エチル=15:1) にて精製すると、淡黄色油状の標記化合物 14.8g (屈折率 n_D^{25} :1.5708、収率74%) が得られた。

【0033】参考製造例1

2, 4-ジプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

トリエチルアミン 73.0g、ジクロロメタン 500mlの混合物にドライアイス/アセトンで約-50℃まで冷却し、臭素80.0gを1時間かけてゆっくりと添加した。添加後、混合物を約-50℃で1時間撹拌し、次にエチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5gを一度に加えた。この混合物を室温にて1夜放置した。生成した白色固体を濾別し、少量のジクロロメタンで洗い、500mlのジクロロメタンと500mlの10%塩酸水溶液を用い、フリーのフェノール (エチル-2, 4-ジプロモ-3-ヒドロキシベンゾエート) を白色結晶として60.8g (収率75%) 得た。

【0034】得られた上記フェノール 32.4g、ジメチルホルムアミド 200mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらにジオキソラン-4-イルメチルプロマイド 17.5gを加えた。その後70℃で2時間撹拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2, 4-ジプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾエート 33.7g (収率82%) を淡褐色油状物として得た。

【0035】得られた上記エステル 20.5g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム 2.6gを加え、室温で5時間撹拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有

586
585

トリメチルアンモニウムクロライド、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライドなど)、ポリオキシエチレンアルキルアミン類)、両性型〔カルボン酸(ベタイン型)、硫酸エステル塩など〕などが挙げられるが、もちろんこれらの例示のみに限定されるものではない。

【0044】また、これらの他にポリビニルアルコール(PVA)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、アラビアゴム、ポリビニルアセテート、アルギン酸ソーダ、ゼラチン、トラガカントゴムなどの各種補助剤を使用することができる。

【0045】本発明においては、前記した各種製剤を製造するに際して、本発明化合物を0.001%~95%(重量%;以下同じ)、好ましくは0.01%~75%の範囲で含有するように製剤化することができる。例えば、通常、粉剤、DL粉剤、微粉剤(F)の場合は、0.01%~5%、粒剤の場合は、0.01%~10%、水和剤、乳剤、液剤の場合は、1%~75%の範囲で含有できる。

【0046】このように調製された製剤は、例えば粒剤の場合は、そのまま土壌表面、土壌中または水中に活性成分量として10アール当たり0.3g~300g程度の範囲で散布すればよい。水和剤、乳剤およびソル剤などの場合は、水または適当な溶剤に希釈し、活性成分量として10アール当たり0.3~300g程度の範囲で希釈すればよい。

【0047】また、本発明化合物を除草剤として使用するに際して、既知の除草剤、殺虫剤あるいは植物調節剤などと混用して適用性の拡大を図ることができ、また場合によっては相乗効果を期待することもできる。

【0048】前記した一般式(1)の本発明化合物を除草剤として製剤化する方法について以下の実施例3~6をもって説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではなく、他の種々の添加物と任意の割合で混合でき、また他の除草剤などを任意の割合で混合し、製剤化することもできる。

【0049】なお、化合物No. は前記の表1に示したものであり、また実施例で部とは、すべて重量部を示す。

【0050】実施例3(粒剤)

化合物No. 3の化合物 1部、ラウリルサルフェート 40

$$\text{除草率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{処理区の雑草の平均乾燥重量(g)}}{\text{無処理区の雑草の平均乾燥重量(g)}}\right) \times 100$$

【0058】

除草効果の評価値	除草率(%)
5	100%
4	80~100%未満
3	60~80%未満
2	40~60%未満
1	20~40%未満

1部、リグニンスルホン酸カルシウム 1部、ベントナイト 30部および白土 67部に水 15部を加えて混練機で混練した後、造粒機で造粒し、流動乾燥機で乾燥して、活性成分1%を含む粒剤を得る。

【0051】実施例4(水和剤)

化合物No. 16の化合物 15部、ホワイカーボン 15部、リグニンスルホン酸カルシウム 3部、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 2部、珪藻土 5部およびクレー 60部を粉碎混合機で均一に混合して、活性成分15%を含む水和剤を得る。

【0052】実施例5(乳剤)

化合物No. 21の化合物 20部、ソルボール700 H(東邦化学工業株式会社製乳化剤) 20部およびキシレン 60部を混合して、活性成分20%を含む乳剤を得る。

【0053】実施例6(粉剤)

化合物No. 14の化合物 0.5部、無水珪酸微粉末 0.5部、ステアリン酸カルシウム 0.5部、クレー 50部およびタルク 48.5部を均一に混合粉碎して、活性成分0.5%を含む粉剤を得る。

【0054】次に本発明化合物の除草効果を例証するために試験例1~3に示す。

試験例1. ヒエに対する除草効果試験および移植水稻に対する葉害試験

5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壇土)を充填し、水を加えて代かきを行い、表層0~2cmにタイヌビエ種子50粒を播種し、2葉期の水稻を2cmの深さに1株2本植えてポット当たり3株移植し、水深を3cmに保った。

【0055】そしてタイヌビエの2葉期に、実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、ポット当たり10ml(活性成分の使用量換算で1アール当たり1.3g相当)を滴下した。

【0056】本試験は1葉液濃度区あたり2連制で行い、薬剤処理21日後に下記式により除草率(%)を求め、以下に示す評価の指標に基づいて除草効果と葉害を調査した。その結果は表2のとおりである。

【0057】

【数1】

587
586

(9)

特開平6-321932

15

16

0 薬害の評価値
5
4
3
2
1
0

20%未満 薬害程度
枯死
薬害大
薬害中
薬害少
薬害僅少
薬害無

【0059】

* * 【表2】

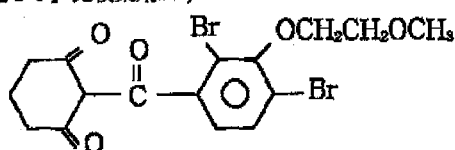
供試化合物No.	除草効果	水稻の薬害
1	5	0
2	5	0
3	5	0
4	5	0
5	5	0
6	5	0
7	4	0
8	4	0
9	5	0
10	5	0
11	4	0
12	4	0
13	5	0
14	5	0
15	5	0
16	5	0
17	5	0
18	5	0
19	5	0
20	5	0
21	5	0
比較薬剤A	4	1
比較薬剤B	4	2
比較薬剤C	3	1
比較薬剤D	3	1
無処理区	(1.23)	-

注1) 比較薬剤A~Dは、次に示す化合物を、本発明化合物と同様に処理した。

注2) 表中の () 内の数字はポット当りのヒエの平均乾燥重量 (g) を示す。

【0060】

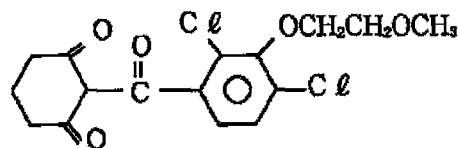
【化13】 比較薬剤A；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

【0061】

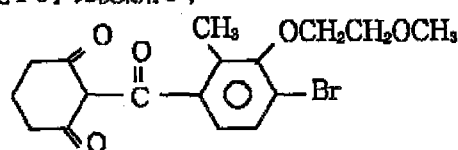
【化14】 比較薬剤B；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

【0062】

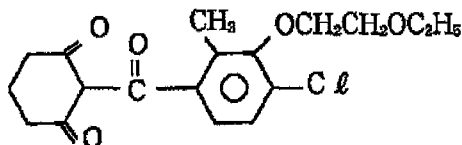
【化15】 比較薬剤C；



50 (米国特許第5092919号明細書に記載の化合物)

【0063】

【化16】比較藥劑D；



(米国特許第5110979号明細書に記載の化合物)

【0064】試験例2. 水田雑草に対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壤土)を充填し、タイヌビエ、広葉雑草(アザナ、キカシ

*グサ、ミゾハコベ)、ホタルイの種子を1~2 cmの深さにそれぞれ30粒ずつを播種した。播種1日後に湛水し、水深を2 cmに保った。播種3日後に2.5葉期の水稻を移植し、温室内で育成した。水稻移植1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を所定量となるように水で希釈し、ポット当たり10 ml滴下した。

【0065】本試験は1葉液濃度区当たり2連制で行い、処理2日後に除草効果および水稻の葉害を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表3のとおりである。

【0066】

【表3】

供試化合物No.	活性成分	除 草 効 果			水稻の
	処理量(g/a)	タイヌビエ	広葉雑草	ホタルイ	被害
1	0.32	5	5	5	0
2	0.32	5	5	5	0
3	0.32	5	5	5	0
4	0.32	5	5	5	0
5	0.32	4	5	4	0
6	0.32	5	5	5	0
7	0.64	5	4	4	0
8	0.64	4	4	4	0
9	0.32	5	5	5	0
10	0.32	5	5	5	0
11	0.64	5	5	5	0
12	0.64	4	4	4	0
13	0.32	5	5	5	0
14	0.32	5	5	5	0
15	0.32	5	5	5	0
16	0.32	5	5	5	0
17	0.32	5	5	5	0
18	0.32	5	5	5	0
19	0.32	5	4	4	0
20	0.32	5	5	5	0
21	0.32	5	5	5	0
比較薬剤 A	0.64	4	3	3	2
比較薬剤 B	0.64	4	4	3	2
比較薬剤 C	0.64	3	3	3	1
比較薬剤 D	0.64	3	4	3	1
無処理区	—	(1.31)	(0.056)	(0.103)	—

注1) 比較薬剤A~Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の平均乾燥重量(g)を示す。

【0067】試験例3 畑作雑草に対する除草効果および
 水稲に対する薬害試験

1) 畑作雑草に対する除草効果試験

5000分の1アールの大きさの素焼製ポットに畑土壌（沖積壤土）をつめ、表層1cmの土壌とメヒシバ、エノコログサ、シロザ、イヌビユ、イヌタデの各種雑草種子それぞれ50粒を均一に混合し、表層を軽く押圧した。播種2日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル（活性成分の施用量換算で10アール当り100g相当）を土壌表面に噴霧した。

【0068】本試験は1葉液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に除草効果を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。

【0069】2) 作物に対する薬害試験

10, 000分の1アールの素焼製ポットに畑土壌（沖積壤土）をつめ、各作物の種子（ダイズ5粒、トウモロコシ5粒、ビート10粒、ナタネ10粒およびコムギ10粒）をそれぞれ別のポットに播種し、表層を軽く押圧した。播種1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル（活性成分量で10アール当り100g相当）を土壌表面に噴霧し

588
589

た。

*表4のとおりである。

【0070】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、
薬剤処理30日後に各作物に対する薬害程度を、試験例
1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は*

【0071】
【表4】

供試化 化合物No.	畑地雑草に対する除草効果					作物に対する薬害				
	メヒシバ	エノコログサ	シロザ	イヌビユ	イヌタデ	ダイズ	トウモロコシ	ビート	ナタネ	コムギ
1	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
5	5	5	5	4	5	1	0	1	1	0
6	5	5	5	5	5	0	0	1	0	0
7	5	5	4	4	5	0	0	0	0	0
8	5	5	4	4	4	0	0	1	0	0
9	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
10	5	5	5	5	5	0	0	0	1	0
11	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
12	5	5	4	4	4	0	0	1	0	0
13	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0
15	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
18	5	5	5	5	5	0	0	0	1	0
19	5	5	4	5	4	0	0	0	0	0
20	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
比較薬剤A	4	4	3	4	3	0	0	1	1	0
比較薬剤B	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
比較薬剤C	4	4	3	3	3	0	0	1	1	0
比較薬剤D	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
無処理区	(1.43)	(1.56)	(0.96)	(1.01)	(1.21)	-	-	-	-	-

注1) 比較薬剤A〜Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の平均乾燥重量(g)を示す。

【0072】

【発明の効果】本発明化合物は、既知の類似化合物に比
べ、優れた除草効力を有し、かつ作物と雑草間に優れた
選択性を示す。すなわち、水田の湛水処理において、問
題となる種々の雑草、例えばタイヌビエなどのイネ科雑
草、アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベなどの広葉雑草、
タマガヤツリ、ホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリなど
のカヤツリグサ科雑草、コナギ、ウリカワなどに幅広く
作用してほぼ完全に除草することができ、しかも水稻に

対しては全く薬害を与えない。

【0073】また、本発明化合物は畑地の茎葉処理及び
土壌処理において、問題となるソバカズラ、イヌビユ、
イヌタデ、ハコベ、シロザ、アオゲイトウ、ナズナ、イ
チビ、マルバアサガオなどの広葉雑草、タイヌビエ、イ
ヌビエ、エノコログサ、メヒシバ、スズメノカタビラ、
カラスムギなどのイネ科雑草、ハマスゲなどのカヤツリ
グサ科雑草に対しても幅広く作用してほぼ完全に除草す
ることができ、しかもトウモロコシ、コムギ、イネ、ダ

509
540

(12)

特開平6-321932

21

22

イズ、ナタネ、ビートなどの主要作物に対し薬害を与えない。

【0074】その上、人畜毒性や魚毒性もない。したがって、安全に使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 石川 弘道
神奈川県厚木市旭町5丁目40番12号

(72)発明者 吉沢 裕和
神奈川県厚木市戸田2190番地の1 クロー
パーハイツ303
(72)発明者 竹内 崇
神奈川県厚木市戸田2385番地 北興化学寮

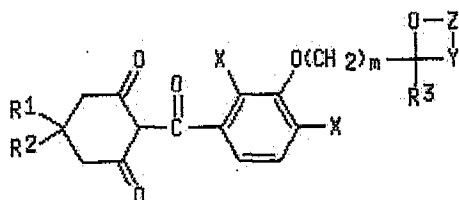
AN 1995:380199 CAPLUS
 DN 122:160651
 ED Entered STN: 01 Mar 1995
 TI Preparation of dioxane and dioxolane derivatives as herbicides
 IN Morita, Takeshi; Oono, Toshiji; Kido, Yasuhiro; Maehara, Shinya; Ishikawa, Hiromichi; Yoshizawa, Hirokazu; Yamamura, Hiroshi
 PA Hokko Chem Ind Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 13 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07D317-22
 ICS A01N043-28; C07D319-06; C07D327-04
 CC 28-11 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
 Section cross-reference(s): 5
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 06271562	A	19940927	JP 1993-86866	19930323
PRAI JP 1993-86866		19930323		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 06271562	ICM	C07D317-22
	ICS	A01N043-28; C07D319-06; C07D327-04
	IPCI	C07D0317-22 [ICM,5]; C07D0317-00 [ICM,5,C*]; A01N0043-28 [ICS,5]; A01N0043-02 [ICS,5,C*]; C07D0319-06 [ICS,5]; C07D0319-00 [ICS,5,C*]; C07D0327-04 [ICS,5]; C07D0327-00 [ICS,5,C*]
	IPCR	A01N0043-02 [I,C*]; A01N0043-28 [I,A]; C07D0317-00 [I,C*]; C07D0317-22 [I,A]; C07D0319-00 [I,C*]; C07D0319-06 [I,A]; C07D0327-00 [I,C*]; C07D0327-04 [I,A]

OS MARPAT 122:160651
 GI



I

AB The title compds. I [R1 - R3 = H, alkyl; X = Cl, etc.; Y = O, etc.; Z = (un)substituted alkylene; m = 1 or 2] are prepd. I [R1 = R2 = R3 = H; X = Cl; Y = O; m = 1; Z = CH2CH2CH2] (prepn. given) at 0.32 g/area gave complete control of barnyard grass. The herbicidal activities of 24 compds. of this invention are given in tables.

ST dioxane dioxolane prepn herbicide
 IT Herbicides

(prepn. of dioxane and dioxolane derivs. as)

IT 161183-71-7P	161183-72-8P	161183-73-9P	161183-74-0P	161183-75-1P
161183-76-2P	161183-77-3P	161183-78-4P	161183-79-5P	161183-80-8P
161183-81-9P	161183-82-0P	161183-83-1P	161183-84-2P	161183-85-3P
161183-86-4P	161183-87-5P	161183-88-6P	161183-89-7P	161183-90-0P

2

502
503

P809 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes
TOKU-KAI-HEI 6-271562

Fecha publicación Sept 27, 1994

(51)Int.Cls	No.archivo interno	F1
A01N 43/28	9159-4H	aun no solicitada la revision
C07D 319/06		numero de solicitud 2
327/04		FD total 13 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 5-86866

(22) Fecha de solicitud Marzo 23, 1993 (71)solicitante 000242002

Hokkou Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

4-4-20, Hongoku-Cho. Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokio

(72)inventor Takeshi Morita

16-708, Takamura-Danchi, No.203, Takamura, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-ken

(72) inventor Toshiharu Ohno

(105) Yamazaki Haitzu, 2560-1, Ohkami, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Yasuhiro Ohno

(505), 1-11-1, Tsurumaki-Kita, Hatano-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Nobuya Maehara

Residencia Hokkou Kagaku, No.2385, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(continua a la ultima pagina)

(54)[titulo del invento] derivado de Ciclohexandiono e herbicida

(57)[resumen]

[objetivo] Ofrecer el derivado de Ciclohexandion que posee excelente poder herbicida contra malezas de arrozal y huerto y no ofende a los humanos, animales ni a las peces.

[estructural] Formula general.

(Formula 1)

El derivado de Ciclohexandiono que puede expresarse como(En esta formula, R₁, y R₂, representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango,, mientras X representa el atomo halogeno, y Y expresa el atomo hidrogeno o de bromo, Z expres bas alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

P810 [area solicitada] [item solicitado 1] formula general

[Formula 1]

El derivado de Ciclohexandiono que puede expresarse como(En esta formula, R₁, R₂, y R₃ representan el atomo de hidrogeno o base alquil de bajo rango,, mientras X representa el atomo cloro o de bromo. Y expresa el atomo oxigeno o de azufre, Z expres base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

593
594

[item solicitado 2]

formula general

[Formula 2]

La herbicida que se caracteriza por contener sustancia activa de Ciclohexandiono que puede expresarse como (En esta formula, R_1, R_2 , y R_3 representan el atomo de hidrogeno o base alquil de bajo rango,, mientras X representa el atomo cloro o de bromo. Y expresa el atomo oxigeno o de azufre, Z expresa base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

[deatallada]

[0001] [Objetivo del invento] [Aplicación industrial]

Sobre la herbicida que se caracteriza con su contenido novedoso derivado de Ciclohexandiono o contiene el derivado del mismo como su sustancia efectiva.

[0002] Por lo tanto, El invento es util en los campos de la industria quimica o agrícola, en especial en el ramo de manufactura agroquimica.

[0003] [La tecnica convencional]

Los informaciones sobre derivado de Ciclohexandiono o los componentes químicamente similares a este son los siguientes y todos son conocidas por tener la actividad herbicida. .

[0004] Vease la publicación de patente Tokuh-Hyo-Hei 4-501726

formula general

{Fo 3}

En esta formula, R significa el atomo del cloro o del bromo; R_1, R_2 y R_3 significan el atomo del hidrogeno o la base alquil $C_1 \sim C_4$; y cuando R_1, R_2, R_5 y R_6 sean todos sea la bas alquil, R_3 y R_4 significan la base carbomil o ;

R_5 significa el atomo del hidrogeno o la base alquil $C_1 \sim C_4$; R_6 significa el atomo del hidrogeno, base alquil $C_1 \sim C_4$, O, $C_1 \sim C_4$ tio-base alquil-sulfonil;

R_7 significa la base metilica o etilica; X significa el atomo del oxigeno o del azufre.

[0005] Vease ②U.S.Patent No 5092919

Formula general

[Formula 4]

En esta formula, R_1 a R_3 significan el atomo del hidrogeno, la base alquil de $C_1 \sim C_4$; R_4 significa base hidroxido, atomo del hidrogeno, base alquil de $C_1 \sim C_4$; R_5 significa el atomo del hidrogeno, base alquil de $C_1 \sim C_4$; ; R_7 significa la base metilica o etilica mientras R_8 significa el atomo halogeno o la base nitrica.

[0006] Vease ③U.S.Patent 5110979

884
595

Formula general

[Formula 5]

En esta formula, R_1 significa base alquil $C_1 \sim C_4$; La base haloalquil $C_1 \sim C_4$; la base metoxietilena u etxietilena; $R_7 \sim R_{12}$ significa el atomo del hidrogeno o la base alquil de $C_1 \sim C_4$; mientras Q significa el atomo halogeno o la base nitrica.
[0007] Vease ④ Publicación WIPO 92/19107

Formula general

P811

[Formula 6]

En esta formula, R significa el atomo halogeno; $R_1 \sim R_6$ significan el atomo del hidrogeno o la base alquil de $C_1 \sim C_2$; mientras R_7 y R_8 significan el atomo halogeno, la base metoxietilena o etoxietilena.

[0008] [tarea que el invento intenta solucionar]

Sin embargo, los componentes referidos en los reportes ① ~ ④ no siempre demuestran que sea efectivo, o incluso dañino a los cultivos, por lo tanto es esperado desarrollar otras herbicidas que no tengan tales defectos.

[0009] El invento intenta proveer una herbicida segura y efectiva que contiene el derivado de Ciclohexandiono u el mismo para huertos o para arrozales

[0010] [formación del invento]

Con el fin de conseguir el objetivo, los inventores sintetizaron varios derivados de Ciclohexandiono y revisaron sus utilidades. Luego de los trabajos descubrieron un nuevo derivado de Ciclohexandiono como se muestra en la formula (1) que demuestra buen efecto como herbicida a huertos u arrozales con la menor cantidad de aplicación pero con alta efectividad, y sin daño a los cultivos agrícolas.

[0011] Por lo tanto la formula (1) del invento es

[Formula general 1]

Es derivado de Ciclohexandiono que puede mostrar como (En esta formula, R_1 , R_2 y R_3 significan el atomo de . hidrogeno, o la base alquil de bajo rango, mientras X expresa el atomo de cloro y de bromo, Y representa atomo de oxigeno o de azufre, Z representa base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango mientras es numero entero de 1 o 2)

[0012] En el componente que se muestra en la formula general (1), dentro de la descripción de R_1 , R_2 y R_3 , como la base alquil de bajo rango, o base alquil de bajo rango reemplazable a Z, el numero del carbono 1 a 6, y puede ser de la cadena recta o ramificada, como por ejemplo podran ser las bases metilica, etilica, n-propilica, isopropilica, n-butilica, isobutilica, sec-butilica, tert-butilica, pentilica, neopentilica, iso-pentilica, hexilica, isohexilica; Dentro de la descripción de

895
396

Z,base alquilen de bajo rango no reemplazable,su numero del carbono es de 1 a 4; son de base metileno,etileno,trimetileno y tetrametileno..

[0013] El segundo objetivo del invento es obtener la herbicida que se caracteriza por contiene el componente que se muestra en la formula (1)

[0014]Vea la Tabla 1 donde se muestra los ejemplos concretos de los componentes representativos de la formula general (1) del invento.

[0015]Los numeros que identifican cada componente se referiran tambien en los siguientes casos de los testimonios u experimentos.

[0016] la formula (1) [formula 8]

p811 [Tabla 4]

[0018] [accion]

El componente de la formula general (1) del invento.es un nuevo componente, y acciona como la sustancia eficaz para eliminar o prevenir a las hierbas en las huertas o arrozales.

[0019]como elaborar este componente.

— En adelante se obvia la traducción —.

59/597

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-271562

(43) 公開日 平成6年(1994)9月27日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 317/22				
A 0 1 N 43/28		9159-4H		
C 0 7 D 319/06				
327/04				

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平5-86866	(71) 出願人	000242002 北興化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号
(22) 出願日	平成5年(1993)3月23日	(72) 発明者	森田 健 神奈川県平塚市高村203番地 高村団地16-708
		(72) 発明者	大野 利治 神奈川県平塚市大神2560番地の1 山崎ハイツ105号
		(72) 発明者	木戸 庸裕 神奈川県秦野市鶴巻北1-11-1-505
		(72) 発明者	前原 伸也 神奈川県厚木市戸田2385番地 北興化学寮 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロヘキサンジオン誘導体および除草剤

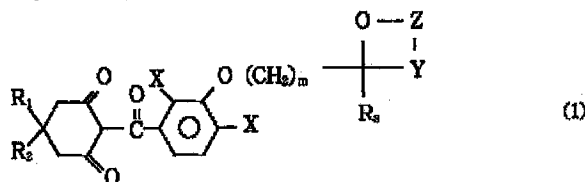
(57) 【要約】

【目的】 本発明は、水田雑草および畑地雑草に対して優れた除草効力を有し、かつ有用作物に薬害がなく、しかも人畜毒性、魚毒性もないシクロヘキサンジオン誘導*

* 体を提供することを目的とする。

【構成】 一般式

【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は低級アルキル基で置

換されてもよい低級アルキレン基を示し、 m は1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサンジオン誘導体。

597
598

(2)

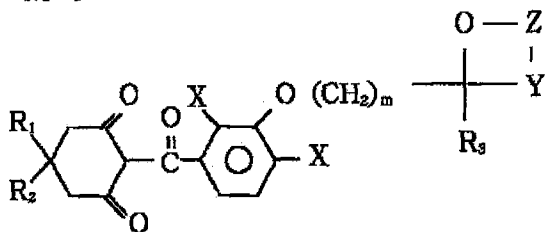
特開平6-271562

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

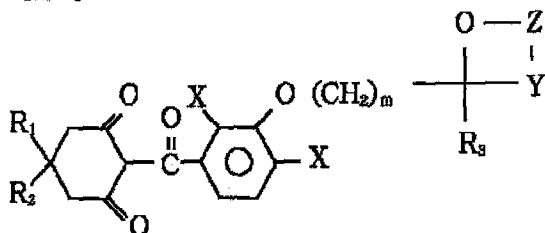
【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、 m は1または2の整数を表す。) で示されるシクロヘキサジオン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、 m は1または2の整数を表す。) で示されるシクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なシクロヘキサジオン誘導体および該誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤に関する。

【0002】 したがって、本発明は化学工業ならびに農業、特に農業製造業分野で有用である。

【0003】

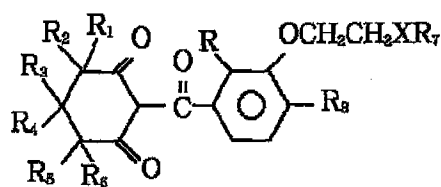
【従来の技術】 本発明のシクロヘキサジオン誘導体と化学構造上近似の化合物としては次のものがあり、いずれも除草活性を有することが知られている。

【0004】 ① 特表平4-501726号公報

一般式

【化3】

2

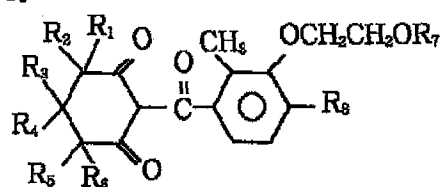


式中、 R は塩素原子または臭素原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_4 は水酸基、水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_5 および R_6 がすべてC1～C4アルキル基のとき、 R_3 と R_4 はともにカルボニル基を示し、 R_6 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_7 はメチル基またはエチル基を示し、 R_8 はハロゲン原子、ニトロ基などを示し、 X は酸素原子または硫黄原子を示す。

【0005】 ② 米国特許第5092919号明細書

一般式

【化4】

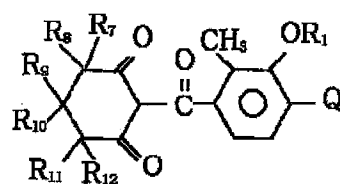


式中、 $R_1 \sim R_5$ は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、 R_6 は水酸基、水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_7 は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、 R_8 は水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_9 はメチル基またはエチル基を示し、 R_{10} はハロゲン原子、ニトロ基などを示す。

【0006】 ③ 米国特許第5110979号明細書

一般式

【化5】



式中、 R_1 はC1～C4のアルキル基、C1～C4のハロアルキル基、メトキシエチル基またはエトキシエチル基を示し、 $R_7 \sim R_{12}$ は水素原子またはC1～C4のアルキル基を示し、 Q はハロゲン原子またはニトロ基などを示す。

【0007】 ④ WIPO92/19107号公報

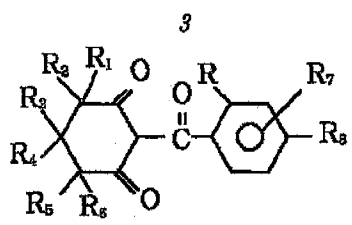
一般式

【化6】

540
599

(3)

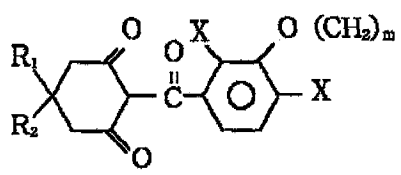
特開平6-271562



式中、Rはハロゲン原子などを示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は水素原子またはC1～C2のアルキル基を示し、R₇、R₈はハロゲン原子、メトキシエチル基またはエトキシエチル基などを示す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの①～④の文献に記載の化合物は、後記試験例に示すように、除草効力が不十分であったり、作物に薬害を与えたりすることから、必ずしも満足すべきものとはいえない。そのため、このような欠点のない除草剤の開発が*



(式中、R₁、R₂およびR₃は水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表し、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、Zは低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、mは1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体にある。

【0012】

一般式(1)で示される化合物において、R₁、R₂およびR₃の定義のうち、低級アルキル基およびZに置換されてもよい低級アルキル基としては、炭素数1～6であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基※

*望まれている。

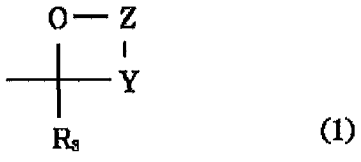
【0009】本発明は、これらの化合物に代わり、優れた除草活性と作物に対する安全性を有するシクロヘキサジオン誘導体およびそれを含有する水稻および畑作物用除草剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するために数多くのシクロヘキサジオン誘導体を合成し、それらの有用性について鋭意検討した。その結果、下記的一般式(1)で示される新規なシクロヘキサジオン誘導体が作物に薬害を与えることなく、水稻および畑作物の雑草、特に水田の主要雑草に対して低薬量で優れた除草効果を示すことを見いだした。

【0011】したがって、第1の本発明の要旨とするところは、一般式(1)

【化7】



※基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。また、Zの定義のうち、無置換の低級アルキレン基は炭素数1～4であり、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である。

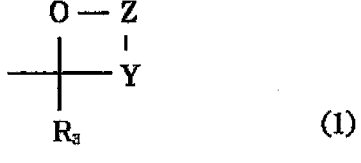
【0013】また、第2の本発明の要旨とするところは、前記の式(1)化合物を活性成分として含有することを特徴とする除草剤にある。

【0014】次に、本発明の一般式(1)の化合物の代表的な具体例を表1に示す。

【0015】なお、化合物No. は以下の実施例および試験例でも参照される。

【0016】一般式(1)

【化8】



【0017】

【表1】

599
600

(4)

特開平6-271562

化合物 No.	置 換 基							物性値
	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	m	Z	
1	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	m.p.83~86℃
2	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	m.p.87~89℃
3	H	H	CH ₃	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5728
4	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(CH ₃)	m.p.78~80℃
5	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)	n _D ²⁰ 1.5664
6	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(n-C ₃ H ₇)	n _D ²⁰ 1.5621
7	H	H	H	Cl	O	1	CH(CH ₃)CH(CH ₃)	n _D ²⁰ 1.5606
8	H	CH ₃	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5734
9	H	C ₂ H ₅	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5720
10	H	i-C ₃ H ₇	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5701
11	H	n-C ₄ H ₉	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5639
12	CH ₃	CH ₃	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5744
13	H	H	H	Cl	O	2	CH ₂ CH ₂	m.p.61~63℃
14	H	H	H	Cl	O	2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5649
15	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH ₂	m.p.107~109℃
16	H	H	H	Br	S	1	CH ₂ CH ₂	m.p.163~172℃
17	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5877
18	H	H	CH ₃	Br	O	1	CH ₂ CH ₂	アメ状
19	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(CH ₃)	m.p.117~118℃
20	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)	n _D ²⁰ 1.5835
21	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(n-C ₃ H ₇)	n _D ²⁰ 1.5782
22	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)	n _D ²⁰ 1.5734
23	H	H	H	Br	O	2	CH ₂ CH ₂	m.p.98~99℃
24	H	H	H	Br	O	2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	m.p.70~72℃

【0018】

【作用】本発明の一般式(1)の化合物は、新規化合物である。そして、この一般式(1)の化合物は、水田、畑作地の各種雑草を防除するための活性成分として作用する。

【0019】

【実施例】(本発明化合物の製造法)

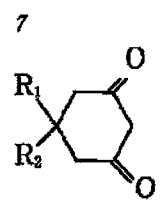
次に本発明化合物の製造法について詳しく説明する。すなわち、出発原料として、一般式(2)

【化9】

600
601

(5)

特開平6-271562

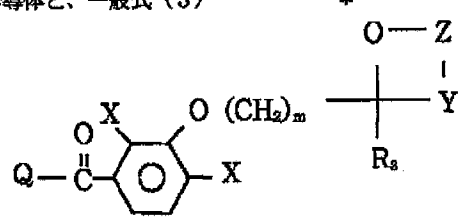


8

(2)

(式中、R₁、R₂は前記の意味を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体と、一般式(3)

*【化10】

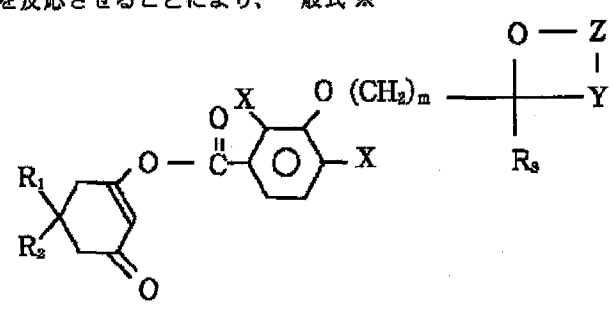


(3)

(式中、R₃、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表し、Qはハロゲン原子を表す。)で示されるベンゾイルハライド誘導体とを反応させることにより、一般式※

※(4)

【化11】

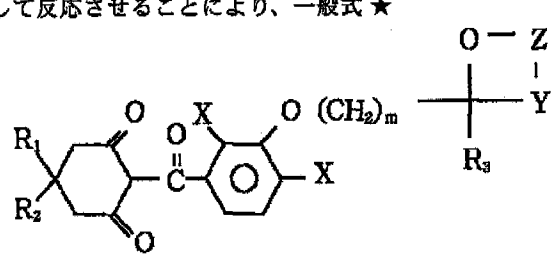


(4)

(式中、R₁、R₂、R₃、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表す。)で示される中間体を得、次いでシアノナイド源を触媒として反応させることにより、一般式★

★(1)

【化12】



(1)

(式中、R₁、R₂、R₃、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表す。)で示される本発明化合物が得られる。

【0020】式(2)化合物を式(3)化合物と反応させる工程は、それぞれ当量の反応成分を使用し、これに対し1当量あるいはそれ以上の脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は0~50℃が適当であり、実質的に反応が完結するまで混合物を攪拌する。

【0021】脱ハロゲン化水素剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジエチルアニリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が使用できる。

【0022】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシ

40

50

レンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリルなどを使用することができる。

【0023】反応終了後の反応液は、水を加えて有機溶媒で抽出し、それを濃縮などの通常の後処理を行い、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶などの操作によって精製することもできる。

【0024】次に、式(4)化合物、すなわちエノールエステル中間体の転位反応の工程は、過剰(好ましくは約2当量)の塩基および触媒量(好ましくは、0.01~0.1当量)のシアナイド源の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は溶媒の沸点に近い温度、好ま

60/2

しくは20~40℃であり、実質的に転位が完結するまで混合物を撹拌する。

【0025】塩基としてはトリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸カリウム、トリナトリウムホスフェートなどの無機塩基が使用できる。

【0026】また、シアナイド源としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリ金属シアナイド、アセトンシアノヒドリン、メチルイソブチルケトンシアノヒドリンのようなメチルアルキルケトンのシアノヒドリン、あるいはベンズアルデヒドのシアノヒドリン、アセトアルデヒドシアノヒドリン、プロピオンアルデヒドシアノヒドリンのような脂肪族アルデヒドのシアノヒドリン、さらにシアン化亜鉛、トリメチルシリルシアナイドなどが使用できる。

【0027】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0028】反応終了後は通常の後処理を行い、必要ならばクロマトグラフィー、再結晶の操作によって目的物を精製することもできる。

【0029】この方法による製造例を実施例1~2に示した。

【0030】なお、出発原料である一般式(2)で表される化合物は、公知のものである。また、一般式(3)の出発原料は新規の化合物であり、公知の方法により合成することができ、その製造例を参考製造例1~2に示した。

【0031】

【実施例】

実施例1

2-[2',4'-ジブプロモ-3'-(ジオキソラン-2-イル)メトキシ]-1,3-シクロヘキサンジオン(化合物No.15)の製造

1,3-シクロヘキサンジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2,4-ジブプロモ-3-(ジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライド 20.0gを氷冷下に加え、室温にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物を1,2-ジクロロエタン 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を

加え、40℃にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:アセトン=15:1)にて精製すると、白色結晶の標記化合物16.7g、融点107~109℃(収率70%)が得られた。

【0032】実施例2

2-[2',4'-ジクロロ-3'-(1,3-ジオキサン-2-イル)メトキシ]-1,3-シクロヘキサンジオン(化合物No.2)の製造

1,3-シクロヘキサンジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2,4-ジクロロ-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライド 16.3gを氷冷下に加え、室温にて30分撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物をアセトニトリル 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を加え、室温にて撹拌した。その後、減圧下で反応液を濃縮し、クロロホルム 70mlを加え、5%塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:酢酸エチル=15:1)にて精製すると、白色結晶の標記化合物 15.4g(融点87~89℃、収率77%)が得られた。

【0033】参考製造例1

2,4-ジブプロモ-3-(4-メチルジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

トリエチルアミン 73.0g、ジクロロメタン 500mlの混合物にドライアイス/アセトンで約-50℃まで冷却し、臭素80.0gを1時間かけてゆっくりと添加した。添加後、混合物を約-50℃で1時間撹拌し、次にエチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5gを一度に加えた。この混合物を室温にて1夜放置した。生成した白色固体を濾別し、少量のジクロロメタンで洗い、500mlのジクロロメタンと500mlの10%塩酸水溶液を用い、フリーのフェノール(エチル-2,4-ジブプロモ-3-ヒドロキシベンゾエート)を白色結晶として60.8g(収率75%)得た。

【0034】得られた上記フェノール 32.4g、ジメチルホルムアミド 200mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらに4-メチルジオキソラン-2-イルメチルプロマイド 19.0gを加えた。その後70℃で2時間撹拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2,4-ジブプロモ-3-(4-メチルジオキソラン

603

(7)

特開平6-271562

11

12

-2-イル)メトキシベンゾエート 34.4g (収率81%)を淡褐色油状物として得た。

【0035】得られた上記エステル 21.2g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム 2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸酸性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2,4-ジブプロモ-3-(4-メチルジオキサラン-2-イル)メトキシ安息香酸 17.8g (収率90%)を白色結晶 (m. p. 77~79℃)として得た。

【0036】上記の生成物 11.9g、ジクロロメタン 100mlの混合物にDMF 5滴を加え、オキザリルクロライド 5.7gをゆっくり添加した。添加終了後、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 12.4g (収率100%)を淡褐色油状物として得た。

【0037】参考製造例2

2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

エチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5g、ジイソブピルアミン 0.5gおよび1,2-ジクロロエタン 500mlの混合溶液に還流下で塩素88.6gを5時間かけて加え、室温まで冷却した。冷却後、200mlの5%重硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで200mlの水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をエーテル/ペンタンで再結晶するとブリーのフェノール (エチル-2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシベンゾエート) が白色結晶として74.0g (収率63%)得られた。

【0038】得られた上記フェノール 23.5g、ジメチルホルムアミド 100mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらにジオキサラン-2-イルメチルプロマイド 17.5gを加えた。その後、80℃で2時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、通常の後処理を行い、エチル-2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシベンゾエート 29.5g (収率92%)を淡褐色油状物として得た。

【0039】得られた上記エステル 16.1g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウムで乾燥し、水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸酸性とし、次いでクロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシ安息香酸 13.8g (収率94

%)を白色結晶 (m. p. 97~98℃)として得た。

【0040】上記の生成物 8.8g、クロロホルム 100mlの混合物にチオニルクロライド4.3gを加え、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 9.3g (収率99%)を淡褐色油状物として得た。

【0041】

【実施例】 (除草剤の製剤化方法)

本発明化合物を除草剤の活性成分として用いる場合は、通常、固体担体、液体担体、界面活性剤、その他の製剤の補助剤と混合して慣用の処方により乳剤、水和剤、液剤、フロアブル (ソル) 剤、粉剤、ドリフトレス剤、粒剤、微粒剤、錠剤などの適宜の形態として調製できる。

【0042】ここに使用される担体としては、農薬用薬剤に常用されるものならば固体または液体のいずれでも使用でき、特定のものに限定されるものではない。例えば、これら担体としては、鉱物質粉末 (カオリン、ベントナイト、クレイ、モンモリロナイト、タルク、珪藻土、雲母、パーミキュライト、石膏、炭酸カルシウム、リン灰石、ホワイトカーボン、消石灰、珪砂、硫酸、尿素など)、植物質粉末 (大豆粉、小麦粉、木粉、タバコ粉、デンプン、結晶セルロースなど)、高分子化合物 (石油樹脂、ポリ塩化ビニル、ケトン樹脂、ダンマルガムなど)、アルミナ、ケイ酸塩、糖重合体、高分散性ケイ酸、ワックス類などが挙げられる。また、液体担体としては、水、アルコール類 (メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、ベンジルアルコールなど)、芳香族炭化水素類 (トルエン、ベンゼン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、クロロエチレン、モノクロロベンゼン、トリクロロフルオルメタン、ジクロロフルオルメタンなど)、エーテル類 (エチルエーテル、エチレンオキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類 (アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトン、イソホロンなど)、エステル類 (酢酸エチル、酢酸ブチル、エチレングリコールアセテート、酢酸アミルなど)、酸アミド類 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ニトリル類 (アセトニトリル、プロピオニトリル、アクリロニトリルなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど)、アルコールエーテル類 (エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなど)、脂肪族または脂環式炭化水素類 (n-ヘキサン、シクロヘキサンなど)、工業用ガソリン (石油エーテル、ソルベントナフサなど)、石油留分 (パラフィン類、灯油、軽油など) などが挙げられる。

【0043】また、乳剤、水和剤、フロアブル剤などの

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

561 580
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-002813- -00009-0000

Fecha: 2007-05-31 16:20:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 199

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01.002.813
Asunto : Solicitud de patente para **ARILCETONAS SUSTITUIDAS**
Solicitante : BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT AND NIHON BAYER AGROCHEM K.K.
Fecha de solicitud : 16 de enero de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, doy respuesta al oficio No.2747, notificado por fijación en lista de fecha 1 de marzo de 2007.

2. Mediante el oficio No.2747 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de búsqueda de anterioridades realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar las siguientes publicaciones:

1. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN, 22 November 1994; MORITA TAKESHI ET AL: "Preparation of 2-3-(1,3-diolo-xan-4-ylmethoxy)benzoyl-1,3-cyclohexanedione derivatives as herbicides"
2. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN; 27. September 1994; MORITA, TAKESHI ET AL: "Preparation of dioxane and dioloxane derivatives as herbicides".
3. AGRO-KANESCO CO., LTD., JAPAN; TOSOH CORP.; 1 November 1998; SOMEYA, SHINZO ET AL: "Pyrazole derivatives as herbicides and process of their preparation".
4. CHEM. LETT. 1997, VAZ, ROY J. ET AL: "Use of CoMFA in validating the conformation used in designing 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with H1/NK1 receptor antagonist activity"1997.
5. MED. CHEM. LETT. 1997, MAYNARD, GEORGE D. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with

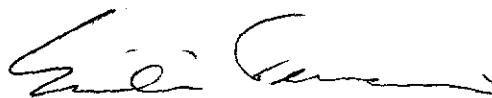
562
861

- dual histamine H1/tachykinin NK1 receptor antagonist activity"
6. CHIM. ACTA, 1995, WALTON, PAUL H. ET AL: "Stereognostic coordination chemistry 4. The design and synthesis of a selective uranyl ion complexant"
 7. HOKKO CHEM IND CO, JAPAN. 8 august 1995, MORITA, TAKESHI ET AL "Cyclohexanediones and herbicides containing them"
 8. MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO, JAPAN, 13 September 1994, NAOHARA, KAZUO ET AL: "Synergistic herbicides containing phenoxyethylpyrimidine derivatives"
 9. KONISHIROKU PHOTO IND, JAPAN. 21 january 1994, OONISHI, AKIRA ET AL: "Silver halide photographic photosensitive material containing diffusion-resistant dyes."
 10. MED. CHEM., 1993, DAINES, ROBERT A. ET AL: "Trisubstituted pyridine leukotriene B4 receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships"
 11. KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., JAPAN; IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., 25 October 1988; WADA, NOBUHIDE ET AL: "Preparation of 2-phenoxyethylpyrimidines as herbicides"

Presento junto con este escrito la copia completa de las publicaciones requeridas por su Despacho, así como también las respectivas traducciones al español y al inglés de la portada y del resumen de los documentos mencionados anteriormente.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

562
563

AN 1995:397293 CAPLUS
 DN 122:155301
 ED Entered STN: 08 Mar 1995
 TI Preparation of 2-[3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl]-1,3-cyclohexanedione derivatives as herbicides
 IN Morita, Takeshi; Oono, Toshiji; Kido, Yasuhiro; Maehara, Shinya; Ishikawa, Hiromichi; Yoshizawa, Hirokazu; Takeuchi, Takashi
 PA Hokko Chem Ind Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 12 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07D317-22
 ICS A01N043-28
 CC 8-5 (Radiation Biochemistry)
 Section cross-reference(s): 5

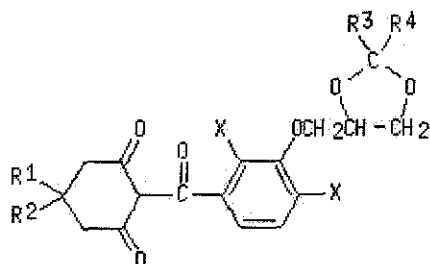
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 06321932	A	19941122	JP 1993-130075	19930507
PRAI	JP 1993-130075		19930507		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 06321932	ICM	C07D317-22
	ICS	A01N043-28
	IPCI	C07D0317-22 [ICM,5]; C07D0317-00 [ICM,5,C*]; A01N0043-28 [ICS,5]; A01N0043-02 [ICS,5,C*]
	IPCR	A01N0043-02 [I,C*]; A01N0043-28 [I,A]; C07D0317-00 [I,C*]; C07D0317-22 [I,A]

OS MARPAT 122:155301
 GI



I

AB The title compds. (I; R1 - R4 = H, lower alkyl; X = Cl, Br), which show excellent herbicidal activity for weeds in rice paddy and upland fields, gives no damage to useful crops, and show no toxicity to humans, livestock, and fish, are prepd. Thus, 20.0 g 2,4-dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride was added to a mixt. of 6.1 g 1,3-cyclohexanedione, 6.6 g Et3N, and 70 mL CHCl3 under ice-cooling and stirred at room temp. for 1 h to give a crude enol ether which was dissolved in ClCH2CH2Cl and after adding 10.1 g Et3N and 0.3 g acetone cyanohydrin, stirred at 40° for 1 h to give 68% I (R1 - R4 = H, X = Br) (II). II at 0.32 g/are preemergence completely controlled Echinochloa crus-galli, Scirpus juncoides, and broad leave weeds and gave no damage to

564

rice seedlings.

ST dioxolanylmethoxybenzoylcyclohexanedione prepn herbicide;
benzoylcyclohexanedione dioxolanylmethoxy prepn herbicide;
cyclohexanedione dioxolanylmethoxy benzoyl prepn herbicide

IT Herbicides
(prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)

IT 129788-07-4P, Ethyl 2,4-dibromo-3-hydroxybenzoate 129788-29-0P, Ethyl 2,4-dichloro-3-hydroxybenzoate 161367-62-0P, 2,4-Dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride 161367-63-1P, Ethyl 2,4-dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoate 161367-64-2P, 2,4-Dibromo-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoic acid 161367-65-3P, 2,4-Dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoyl chloride 161367-66-4P, Ethyl 2,4-dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoate 161367-67-5P, 2,4-Dichloro-3-(1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzoic acid

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
(intermediate for prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)

IT 161367-41-5P 161367-42-6P 161367-43-7P 161367-44-8P 161367-45-9P
161367-46-0P 161367-47-1P 161367-48-2P 161367-49-3P 161367-50-6P
161367-51-7P 161367-52-8P 161367-53-9P 161367-54-0P 161367-55-1P
161367-56-2P 161367-57-3P 161367-58-4P 161367-59-5P 161367-60-8P
161367-61-9P

RL: AGR (Agricultural use); BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)

IT 504-02-9, 1,3-Cyclohexanedione 7781-98-8, Ethyl 3-hydroxybenzoate 30831-24-4, 1,3-Dioxolan-4-ylmethyl bromide

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction in prepn. of [(dioxolanylmethoxy)benzoyl]cyclohexanedione derivs. as herbicides)

TOKU-KAI-HEI 6-321932

Fecha publicación Nov 22, 1994

(51)Int.Cl5 No.archivo interno F1

C07D 317/22

A01N 43/28

9159-4H

aun no solicitada la revision

FD total 12 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 5-130075

(22) Fecha de solicitud Mayo 7, 1993 (71)solicitante 000242002

Hokkou Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

4-4-20, Hongoku-Cho. Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokio

(72) inventor Takeshi Morita

16-708, Takamura-Danchi, No.203, Takamura, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Toshiharu Ohno

No.105, Yamazaki-Hatsu, 2500-1, Ohkami, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Yasuhiro Kido

(505)1-11-1, Tsurumaki-Kita, Hatano-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Nobuya Maebara

Apto de Hokkou Kagaku, 2385, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(continua a la ultima pagina)

(54)titulo del invento: derivado de Ciclohexandiono e herbicida

(57)resumen- hay correccion

[objetivo] Ofrecer la herbicida que contiene el derivado de Ciclohexandion o el derivado de Ciclohexandiono como el contenido efectivo que puede demostrar en la formula (1) como la sustancia efectiva.

(1)

(En esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo)

565
566

[Formula 1]

La herbicida que se caracteriza con su contenido efectivo el derivado de Ciclohexandiono que es mostrado como (Dentro de esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo.

[item solicitado] formula general

[Formula 2]

Es la herbicida caracterizada en contener como la sustancia activa el derivado de ciclohexandiono que se expresa como (en esta formula, R1, R2, R3 y R4 representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo de cloro o de bromo.)

[detalladas]

[0001]

[objetivo del invento] [Aplicación industrial]

Sobre la herbicida que se caracteriza con su contenido novedoso derivado de Ciclohexandiono 0 contiene el derivado del mismo como el contenido efectivo.

[0002] Por lo tanto, El invento es util en los campos de la industria quimica o agricola, en especial en el ramo de manufactura agroquimica.

[0003] [La tecnica convencional] Los siguientes componentes son conocidos por tener la capacidad como herbicida, y son componentes quimicamente similares al derivado de Ciclohexandiono, de este invento.

[0004] ① Publicación de patente Toku-Hyo-Hei 4-501726 Formula general

{Formula 3}

En esta formula, R significa el atomo del cloro o del bromo; R1, R2 y R3 significan el atomo del hidrogeno o la base alquil C1~C4; cuando R1, R2, R5 y R6 sean todos sea la base alquil, R3 y R4 significan la base carbomil; R5 significa el atomo del hidrogeno o la base alquil C1 ~ C4; R6 significa el atomo del hidrogeno, la base alquil C1 ~ C4, o C1 ~ C4 base alquil-sulfonil; R7 significa la base metálica o etilica; X significa el atomo del oxigeno o del azufre.

Formula general [Formula 4]

En esta formula, R1 a R3 significan el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~ C4; R4 significa la base hidroxi, el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~ C4; R5 significa el atomo del hidrogeno, la base alquil de C1 ~ C4; R7 significa la

566
567

base metálica o etilica mientras R8 significa el átomo halógeno o la base nitrada.

[0006] ③ Véase U.S. Patent 5110979

Formula general

[Formula 5]

En esta formula, R1 significa la base alquil C1~C4, La base haloalquil C1~C4, la base metoxietilena o etoxietilena; R7 ~ R12 significa el átomo del hidrógeno o la base alquil de C1~C4 mientras Q significa el átomo halógeno o la base nitrada.

[0007] ④ Publicación WIPO 92/19107

Formula general

[Formula 6]

P559

En esta formula, R significa el átomo halógeno; R1~R6 significan el átomo del hidrógeno o la base alquil de C1~C4 mientras R7 y R8 significan el átomo halógeno, la base metoxietilena o etoxietilena.

[0008] [tarea que el invento intenta solucionar]

Sin embargo, los componentes referidos en los reportes ①~④ no demuestran siempre que sea efectivo, o incluso dañino a los cultivos, por lo tanto es esperado desarrollar otras herbicidas que no tengan tales defectos.

[0009] El invento intenta proveer una herbicida segura y efectiva que contiene el derivado de Ciclohexandion o el mismo para huertos o para arrozales

[0010] [como solucionar la tarea]

Con el fin de conseguir el objetivo, los inventores sintetizaron varios derivados de Ciclohexandion y revisaron sus utilidades. Luego de los trabajos descubrieron un nuevo derivado de Ciclohexandion como se muestra en la formula (1) que demuestra buen efecto como herbicida a huertos u arrozales con la menor cantidad de aplicación pero con alta efectividad, y sin daño a los cultivos agrícolas.

[0011] Por lo tanto la formula (1) del invento es

[Formula 7]

El derivado de Ciclohexandion que puede explicarse como (En esta formula, R1~R4 significan el átomo del hidrógeno o la base alquil de bajo rango mientras X significa el átomo del cloro o del bromo)

[0012] En el componente que se muestra en la formula general (1), dentro de las descripciones de R1~R4, la base alquil de bajo rango tiene el número del carbono 1 a 6, y puede ser de la cadena recta o ramificada.

568

Como ejemplo podran ser las bases metálica, etilica, n-propilica, isopropilica, n-butilica, isobutilica, sec-butilica, t-butilica, pentilica, neopentilica, iso-pentilica, hexilica, isohexilica,.

[0013] El segundo objetivo del invento es obtener la herbicida que contiene el componente que se muestra en la formula (1)

[0014] Vea la Tabla 1 donde se muestra los ejemplos concretos de los componentes representativos de la formula general (1) del invento.

[0016] la formula general (1)

[Formula 8]

P560

[0018] [accion]

El componente de la formula general (1) del invento es un nuevo componente, y acciona como la sustancia eficaz para eliminar o prevenir a las hierbas en las huertas o arrozales.

Formula 3

El derivado de Cicloheandiono que puede expresarse como (en la formula. R1 y R2 tienen los significados expresados anteriormente) y la formula general (3)

(2)

P561

Hacer reaccionar con el derivado de benzoilhalogeno que se explica como (en esta formula, R2, R4 y X significan los mencionados mientras Y es el atomo halogeno), la formula general (4)

Formula 4

Se obtiene un componente intermedio que se explica como (En esta formula, R1 a R4 y X tienen los significados expresados anteriormente) y al hacer

(1)

reaccionarlo con un cianigeno como catalizador, se obtiene el componente del invento que describe la formula general (1) (en esta formula, Ra a R4 y

X tienen significados expresados anteriormente)

[0020] Como el proceso reactivo entre el componente de la formula (1) con el componente de la formula (3) se utiliza las cantidades equivalentes de cada parte, y bajo existencia de la sustancia hidrogeno deshalogenador de 1 equivalente o mas, hacer reaccionar. La temperatura adecuada para la reaccion es entre 0 a 50 gradosC, y denen estar batiendolo hasta que prácticamente se concluya el proceso reactivo.

568
569

[0021] Para la sustancia hidrogeno deshalogenizador, podra utilizarse las bases organicas como Tri-etilamino, Piridina, N,N-Dietilanolilina, o las bases inorganicas como hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de sodio.

[0022] Para disolvente, podra utilizarse los carbonatos halogenizadores como Benceno, Tolueno, Xileno, o eteres como Dietileter, Tetrahydrofrano, Dioxisano, o ketones como Acetona, Metilketona, tambien Acetonitril.

[0023] Para refinar el liquido reaccionado, puede agregar agua y extraer con el disolvente organico y luego concentrarlo. Y si es necesario podra repetirse el proceso evaluandose con la cromatografia.

[0024] Como el proceso reactivo de reacomodación del componente de la formula (4), es decir la sustancia intermedia enol-ester, debe hacer reaccionar bajo la existencia excesiva (Aprox 2 equivalentes es deseable) de la base o cantidad catalitica de cianogeno (0.01~0.1 equivalente es deseable)

y con el disolvente adecuado. La temperatura deseable es cercana al punto de ebullición, es decir 20 a 40 gradosC. Deben seguir batiendo hasta que se concluya el proceso de la reaccion.

[0025] Para la base podra utilizarse bases organicas como Trietilamino, Trietanolamino, Piridina, o tambien bases inorganicas como Potasio de carbono, Trisodio de fosfato.

P562

[0026] Para el cianogeno, podra utilizar cianato-metal alcalino como Sodio cianado, potasio cianado; metil alquil cetona como cianohidrina acetona, o cianohidrina como acetona-cianohidrina, u aldehido de serie alifatico como aceto-aldehido-cianohidrina, y tambien ciano zinc, ciano-trimetil-silil.

[0027] Para el disolvente podra utilizar los carbonatos como benceno, tolueno, xileno, carbonatos halogenados como cloroformo, Diclorometano, 1,2-dicloroetano, y clorobenceno., o eteres como dietileter, tetrahydrofrano, dioxisano, ketonas como acetona, metilketona, o aceto-nitril, etil-acetico, dimetilformaldehido.

[0028] Después de haber concluida la reaccion, se somete al proceso posterior general, y tambien podra refinarlo aun mas utilizando la cromatografia u operación de recristalización.

[0029] Se muestra los ejemplos de la elaboracion por este metodo en los ejemplos experimentales 1 y 2.

[0031] [ejemplo del desarrollo]

[ejemplo de ejecución 1]

Elaboración del componente No.15 2-[2'.4'-dipropilo-3'-(isoxorano-4-il) metoxina]-

A una mezcla de 1, 3-ciclohexandione-1, 3-ciclohexandione, 6, 1gr, trietilamino. 6, 6gr cloroformo 70ml se agrega bajo enfriamiento por hielo

86
570

2,4,4-di-plomo-3-(di-oxorano-4-il)metoxibenzoil clorado 20.0gr, se bate 1 hora bajo la temperatura ambiental. Se lava este liquido con el acido clorhidrico diluid al agua 5% y luego seca su capa organica con sodio sulfatito anhidro.

Por la presion baja elimina el disolvente, y se refina los residuos con el gel de silicio observando con cromatografia, se obtiene 16.2gr del mencionado componente en cristal blanco cuyo punto de fusion es 83 a 85gradosC.(taza de rendimiento 6.8%)

[0032] ejemplo de ejecucion 2

Elaboración de 2-[2',4'-dicloro-3'-(2-metil-1,3-dioxorano-4-il)metoxi]-1,3-Ciclohexandiono(el componente No.2)

A una mezcla de 1,2-Ciclohexandiono 6.1gr, trietilamino 6.6gr, cloroformo 70ml, agregue bajo enfriamiento con hielo 2,4-dicloro-3-(2-metil-1,3-dioxorano-4-il)metoxibenzoilclorato 16.3gr y bate durante 30 minutos a la temperatura ambiental. Luego lava el liquido reaccionado con la solucion 5% de acido clorhidrico y solucion 5% de sodio hidrocarbonico. Seca la acapa de cloroformo con sodio sulfurico anhidro, y elimina el disolvente en la baja presion. Disuelve este producto en éster aproximado con 70ml de acetonitril, agrega ahí trietilamino 10.1gr(2 equivalentes) y 0.2gr de acetona-cianohidrina (0.07 equivalente), lo bate en la temperatura ambiental.

Luego concentra en la presion baja este liquido reaccionado y ahí agrega 70ml de cloroformo, lavelo con la solucion de 5% acido clorhidrico. Secar la capa de cloroformo con sodio sulfurico anhidro. Luego elimina el disolvente en presion baja. Al refinar los residuos con gel de silicio observando con

Cromatografia(la prporcion entre tolueno como disolvente y etil acetico es de 15 por 1) se obtiene 14.8gr del componente mencionado en forma de aceite y del color amarillo palido (indice de refracción es n_{23D} 1.5708, rendimiento es 7.4%)

[0033] ejemplo de elaboración para consulta

Elaboración de 2,4-diplomo-3-(dioxorano-4-il)metoxibenzoilclorato.

A la mezcla de t-butilamino 73.0gr, diclorometano 500ml agrega lentamente (una hora) 80.0gr de bromo enfriandolo con hielo seco o acetona.

Luego bate la mezcla durante 1 hora y media en la temperatura de 50 grados bajo cero y agrega de una vez 41.5gr de etil-3-hidroxibenzoato y lo deja una noche a la temperatura ambiental. Pasa al filtro el componente blanco resultado y lavelo con un poco de diclorometano (500ml de diclorometano y 500 ml de solucion 10% de acido clorhidrico), se obtiene 60.8gr del cristal blanco fenol(etil-2,4-diplomo-3-hidroxibenzoato) libre. Su rendimiento es 75%.

[0035] A la mezcla de 20.5gr del ester obtenido mencionado y 150ml de 80% metanol con agua, agrega 2.6gr de hidroxido de sodio, batelo durante 5 horas en la temperatura ambiental, y agreguele 300ml de eter. Extrae 3 veces las capas organicas con 100ml de solucion de hidroxido de sodio 5%.

571
870

Agregando ácido clorhídrico, acidifique este extraído, y extrae 2 veces con Diclorometano.

P563

Secar la capa orgánica con sodio sulfúrico anhidro, elimina el disolvente en la presión baja, se obtiene 17.0gr del cristal blanco 2,4-dicloro-3-(dioxorano-4-il)metoxi/ácido benzoico.

[0036] A 11.5gr del mencionado componente resultante con 100ml de diclorometano agrega 5 gotas de DMF y lentamente agrega 5.7gr de oxalil clorato. luego somételo a refluir durante 1 hora y elimina el disolvente en presión baja. Así se obtiene 11.9 gr de 1 mencionado componente en forma de aceite de color amarillo pálido.

[0037] ejemplo de elaboración 2 para consulta

Elaboración de 2,4-dicloro-3-(dioxorano-4-il)metoxibenzoilclorato.

A 500ml de una mezcla de 41.5gr de etil-3-hidroxibenzoato, 0.5gr de di-isopropilo-amino, 500ml de 1,2-dicloroetano agrega cloro bajo reflujo demorando 5 horas y lo enfría por la temperatura ambiental. Luego lo lava primero con 200ml de solución 5% de sodio hidrico cuasi sulfúrico, y luego con 200ml del agua, secar la capa orgánica con sodio sulfúrico anhidro, y elimina el disolvente en presión baja.

Al hacer recrystalizar los residuos de este proceso, se obtiene 74.0gr de cristal blanco, que es Fenol(etil-2,4-dicloro-3-hidroxibenzoato) Su rendimiento es 63%.

[0038] A la mezcla de 16.1gr del componente mencionado(éster) con 80% metanol y agua, agrega 2.6gr de hidróxido de sodio, bate durante 5 horas en la temperatura ambiental, luego agrega 300ml de éter, extrae 3 veces la capa orgánica con 100ml de solución de hidróxido de sodio. Juntando este líquido extraído y lo acidifica con ácido clorhídrico, luego extrae 2 veces con cloroformo. Secar la capa orgánica con sodio sulfúrico anhidro, elimina el disolvente en presión baja, así se obtiene 14.0gr de 2,4-dicloro-3-(dioxorano-4-il)metoxi-ácido benzoico como forma de aceite y de color café pálido.

[0041] ejemplo de elaboración (método para manufacturar la herbicida)

Para aplicar este componente inventado como sustancia activa de la herbicida, se procesan generalmente a alguna forma conveniente como emulsión, hidratos, líquido, sol, polvo, drift-less, pastilla, granulados, mezclando con excipientes, líquido, agente activante de superficie, etc según debidas formulas.

[0042] Como excipiente puede utilizar cualquiera de sólido o líquido siempre cuando es usual su aplicación en el uso agrícola y no está limitado particularmente. Por ejemplo podrá utilizar: polvos minerales (caolín, bentonita, arcilla, montemorrillonita, talco, tripoli, mica, yeso, calcio carbonico, apatita, cal muerta, arena silicea, sulfato de amonio, urea) o polvos

572
S

botanicas (harina de soya, de trigo, de madera, de tabaco, almidon, polvo de celulosa etc), y polimeros (plastico derivado de petroleo, PVC, plastico de quejona, etc) tambien alumina, silicatos, azucar polimerizado, acido silico de alta disipacion, cera etc) Mientras como excipiente liquido podra mencionar agua, alcohol (metilalcohol, etilalcohol, n-propilalcohol, isopropilalcohol, butanol, etilenoglicol, benzilalcohol etc) tambien carbohidratos de serie aromatica como tolueno, benceno, xileno, etilbenzeno, metilnaftaleno.; Carbohidratos halogenados como cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroetileno, monoclorobenzeno, triclorofluorometano, diclorofluorometano etc.

Los eteres como etileter, etilenoxydo, dioxisano, tetrahydrofrano etc.

Los quetonas como acetona, metiletilquetona, ciclohexanona, metil-isobutilquetona etc. Los nitriles como acetonitril, propionitril, acrilonitril etc. Los sulfoxidos como dimetilsulfoxido. Alcoholes, eteres como Etilenoglicol, monometileter, etilenoglicol-monoetileter etc.

Serie de alifaticos o ciclo-carbohidratos como n-hexano, ciclohexano etc.

Gasolina industrial como petro-eter, nafta solven etc. Los derivados de petroleo como parafines, olefina, queroseno etc.

[0043] Tambien se utiliza agente activante de superficie para elaborar emulsion, hidratos, pulverizables con el fin de emulsionar, disipar, disolver, humectar, espumar, lubricar, difundir las amterias primas.

Como el agente podra utilizar del tipo no ion (poli-oxietilenoalquileter, Poli-oxietilenoalquilester, poli-oxietileno-solbitano-alquilester etc)

Como el tipo anion, hay Alquilbenzenosulfonato, Poli-oxietilenoalquilsulfato, Alilsulfonato etc) Como el tipo cation, hay Alquilaminos como Laurilamino ,p563

Stealil-trimetil-anmonioclorato, alquil-dimetil-benzi lanmonio-clorato Alquil-dimetil-benzil-anmonio clorato etc.

Poli-oxietilenoalquilaminos de tipo amfoterico (acido carbonico, tipo Petain etc, sal de ester sulfurico). por supuesto no se limita a ellos.

[0044] Tambien podra utilizar varias auxiliares como carboximetilcelulosa, (CMC), goma arabiga, polivinilacetato, soda del acido alguinica, gelatina, goma toragakanth etc.

[0045] En este invento, para elaborar mencionadas sustancias podra contener 0.001% a 95% peso% (igual en adelante) del componente inventado., sin embargo lo deseable esta entre 0.1 ~ 75%. Por ejemplo para las formas de polvo, polvoDL, super-pulverizado(F) contendria 0.01 ~ 10%, en los casos de hidratos, emulsion, liquido contendria entre 1 ~ 75%.

[0046] Por ejemplo los productos de la forma granulada, podra ser aplicado 3 a 300gr a lote de 10 areas como sustancia activante sobre el superficie o dentro del suelo (u el agua). En los casos de hidratos, emulson o de sol. Hay que diluirlo en agua para aplicar 0.3 a 300gr como sustancia activante sobre un lote de 10

573
8

areas.

[0047] Cuando se va a utilizar este componente inventado como herbicida, podra ampliar su aplicabilidad usando junto con otras herbicidas insecticidas, controladoras conocidas; u al mejor del caso podra tener efectos conjugantes.

[0049] Las numeraciones de componentes se muestran en la tabla 1 anterior, y la porcion es medida por su peso en todos los casos.

[0050] ejemplo de elaboración 3 (granulados)

Mezcle 1 porcion del componente No.3, 1 porcion de Laurel sulfato, Calcio del acido lignino-sulfato, 30 porciones de bentonita, 67 porciones de tierra alba, 15 porciones del agua y luego se elabora en grano con una maquina, luego los seca con una secadora de cinta, y asi se obtiene granos del contenido activo 1 %.

[0051] ejemplo de elaboración 4 hidratos

Con una molina muele y mezcla uniformemente 20 porciones del componente No.16, 15 porciones de carbon blanca, 3 porciones de calcio del acido lignino-sulfato, 2 porciones de polioxi-etilenonilfenileter, 5 porciones de tripoli y 60 porciones de arcilla, asi se obtiene el hidrato con sustancia activa 15%.

[0052] ejemplo de elaboración 5 Emulsion

Mezcle 20 porciones del componente No.21 con 20 porciones de Sorpol (emulsionador de Toho Chemical Co.Ltd) 700H, 60 porciones de xileno, y asi se obtiene la emulsion con sustancia activa de 20%.

[0053] ejemplo de elaboración 6 polvo.

Muele y mezcla uniformemente 0.5 porcion del componente No 14, con 0.5 porcion de Silica anhidra, 0.5 porcion de calcio acido estearico, 50 porciones de arcilla, 48.5 porciones de talco, y asi se obtiene polvo de sustancia activa 0.5%.

[0054] Se muestra los ejemplos 1 a 3 para acreditar los efectos de los componentes del invento.

Ejemplo 1 Prueba herbicida contra los panizos, y prueba del daño por agroquimico en un arrozal.

Rellena el recipiente de plastico del tamaño 1/5000 areas con la tierra extraida de un arrozal, agregale el agua para ararla y luego siembra 50 semillas de panizo sobre la capa superficial hasta 2cm de profundidad.

Ahora trasplantan 3 plántulas de arroz de bifoliato dejando 2 plantulas en un sitio, la lamina del agua debe sostenerse a 3cm.

[0055] Cuando los panizos llegan a su bifoliato, aplica a gota 1.3gr por 1 area, o sea 10ml para el recipiente la emulsion arreglada según el ejemplo 5.

[0056] Esta prueba se hizo paralelamente sobre cada densidad de la emulsion. Pasados 21 dias, se evalua la tasa del efecto herbicida por la ecuación abajo mostrada y determina tanto el efecto positivo como daño por el agroquimico contra arroz. El resultado se muestra en la Tab 2

[0057] [numero 1]

peso promedio de maleza seca en el sector aplicado

575 511

21	5	0
otro herbicidaA	4	1
otro herbicidaB	4	2
otro herbicida C	3	1
otro herbicidaD	3	1
seccion no aplicada	(1.23)gr	-

(nota 1)Otros herbecidas A a D para comparación fueron procesadas iguales al componente inventado.

(nota 2) La cifra entre paréntesis de la seccion no aplicada es el peso promedio en de panizos secados

[0060] [Fo 13] Agroquimico A para comparar.

[vease Toku-Hyo-Hei 4-501726]

[0061] [Fo 14]Agrquimico B para comparar

[vease Tok-Hyo_Hei 4-501726]

[0062] [Fo 15]Agroquimico C para comparar

[vease U.S.patet No 5092919]

p566 [0063]

[Fo 16]Agroquimico D para comparar

[vease U.S.patent No. 5110979]

[0064] ejemplo de prueba 3 La prueba sobre efecto herbicida a malezas y daño a los cultivos.

1) Efecto herbicida a malezas de arrozal..

Rellena un recipiente ceramica del tamaño de 1/5000 area con tierra de un huerto(suelo aluvion), sobre ella siembra 30 semillas mezcladas de panizo,pamplina y otros de cada uno a la profundidad de 3cm. Introdujo agua un dia después de la siembra y sostuvo la lamina del agua de 2cm. Pasados tres dias, se trasplantaron plántulas de bifoliato y de pentafoliato,luego se las dejaron crecer.Un dia después del trasplante de arroz, se aplico en gota 10 ml de la emulsion diluida con agua igual al caso del ejemlo 5.

[0065] Esta prueba se hizo paralelamente sobre cada densidad de la emulsion. Pasados 21 dias,se evalua la tasa del efecto herbicida y el daño a cultivo de arroz por los indices iguales al caso del ejemplo 1.El resultado se muestra en la Tab 3.

[0066] Tabla 3

		Efecto herbicida		
Componente	No. densidad sust activa	panizo	pamplina	daño al cultivo
1	0.32	5	5	0
2	0.32	5	5	0
3	0.32	5	5	0

576
875

4	0.32	5	5	0
5	0.32	4	5	0
6	0.32	5	5	0
7	0.64	5	4	0
8	0.64	4	4	0
9	0.32	5	5	0
10	0.32	5	5	0
11	0.64	5	5	0
12	0.64	4	4	0
13	0.32	5	5	0
14	0.32	5	5	0
15	0.32	5	5	0
16	0.32	5	5	0
17	0.32	5	5	0
18	0.32	5	5	0
19	0.32	5	4	0
20	0.32	5	5	0
21	0.32	5	5	0
agroquilico A	0.64	4	3	2
agroquimicoB	0.64	4	4	2
agroquimicoC	0.64	3	3	1
agroquimicoD	0.64	3	4	1

sector no aplicado (1.31) (0.056) (0-103)

Nota1) Los agroquimicos A,B,C,D, son iguales a la Tabla 2

Nota2) Las cifras entre paréntesis son pesos en promedio de malezas secas

[0068] Esta prueba se hizo paralelamente sobre cada densidad de la emulsion. Pasados 30 dias,se evalua la tasa del efecto herbicida y el daño a cultivo de arroz por los indices iguales al caso del ejemplo 1.

[0069] 2) prueba de daños a cultivo

Rellena recipientes ceramicas del tamaño de 1/10,000 area con tierra de un huerto(suelo aluvion), sobre ella siembra individualmente 5 semillas de spya,5 de maiz,10 de remolacha,10 de canola, 10 de trigo. Se da ligera presion al superficie. Un dia después de la siembra,se rocia al superficie 100 litros en 10 areas la emulsiona preparada igualmente al ejemplo5, (equivale 100gr de sustancia activa sobre ao areas)

p567

[0070] Esta prueba se hizo paralelamente sobre cada densidad de la emulsion. Pasados 30 dias,se evalua la tasa del efecto herbicida y el daño a cultivo de arroz por los indices iguales al caso del ejemplo 1.

El resultado se muestra en la Tabla 4

577
476

Tabla 4

[0071] efecto herbicida daños a cultivo

No.componente	gramineas	centinoide	soya	maiz	remolacha	canola	trigo
1	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	0	0	0	0	0
5	5	5	0	0	1	1	0
6	5	5	0	0	1	0	0
7	5	4	0	0	0	0	0
8	5	4	0	0	1	0	0
9	5	5	0	0	0	0	0
10	5	5	0	0	0	1	0
11	5	5	0	0	0	0	0
12	5	4	0	0	1	0	0
13	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	1	0	0	0	0
15	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	0	0	0	0	0
18	5	5	0	0	0	1	0
19	5	4	0	0	0	0	0
20	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	0	0	0	0	0
agroquimico A	4	3	0	0	1	1	0
agroquimico B	4	4	1	0	2	1	0
agroquimico C	4	3	0	0	1	1	0
agroquimicoD	4	4	1	0	2	1	0

sector no aplicado (1.43) (1.56)

Nota1) Los agroquimicos son iguales ala Tab 2

Nota2) Las cifras entre las parentisis son los pesos promedio de maleza seca

[0072] [efectos del invento]

Los componentes de este invento posee tanto mejor efecto hiericida como la

528
5/27/77

mejor selectividad superior entre malezas y cultivos. Es decir actua ampliamente contra las malezas problematicas en arrozales como gramineas, latifoliados o la familia juncia en forma casi perfecta, mientras al cultivo de arroz es inofensiva.

[0073] Los componentes de este invento actua ampliamente tanto mejor efecto herbicida contra malezas problematicas en las tareas de huerto (latifoliados, gramineas, o familia juncia) en forma casi perfecta, mientras para los cultivos de maiz, trigo, arroz, soya, canola, remolacha, es inofensiva.

P568_____

-Continuación de la primera pagina-

(72) Inventor; Hiromichi Ishikawa

5-40-12, Asahi-cho, Atsugi-Shi, Kanagawa-ken

(72) Inventor; Hirokazu Yoshizawa

Crober Haitzu(303) 2190-1, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(72) Inventor; Takeuchi

Residencia Hokko Kagaku, No 2385 Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken.

FIN

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-321932

(43)公開日 平成6年(1994)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 317/22				
A 0 1 N 43/28		9159-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全12頁)

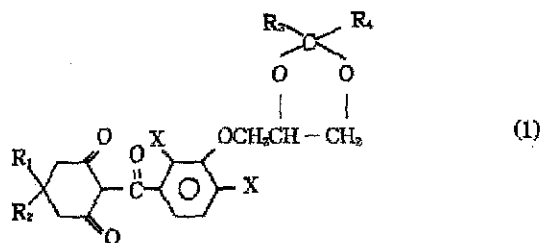
(21)出願番号	特願平5-130075	(71)出願人	000242002 北興化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号
(22)出願日	平成5年(1993)5月7日	(72)発明者	森田 健 神奈川県平塚市高村203番地 高村団地16-708
		(72)発明者	大野 利治 神奈川県平塚市大神2560番地の1 山崎ハイツ105号
		(72)発明者	木戸 庸裕 神奈川県秦野市鶴巻北1-11-1-505
		(72)発明者	前原 伸也 神奈川県厚木市戸田2385番地 北興化学寮 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シクロヘキサジオン誘導体および除草剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 水田雑草および畑地雑草に対して優れた除草効果を有し、かつ有用作物に害がなく、しかも人畜毒性、魚毒性もないシクロヘキサジオン誘導体を提供する。

【構成】 一般式(1)で示されるシクロヘキサジオン誘導体ならびに当該シクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有する除草剤。



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

580
577

(2)

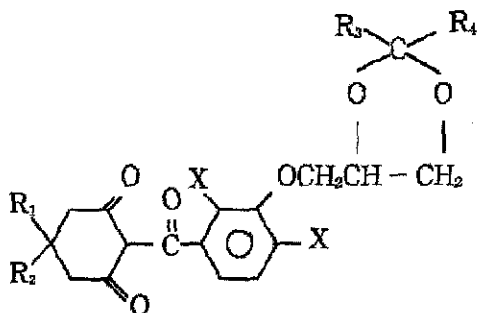
特開平6-321932

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

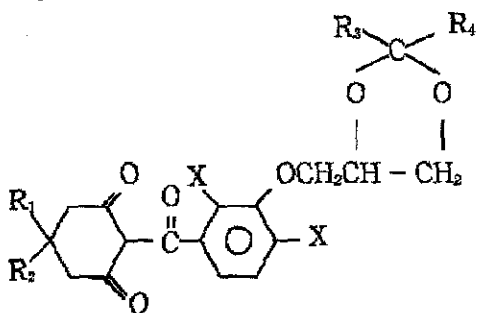
【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なシクロヘキサジオン誘導体および該誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤に関する。

【0002】 したがって、本発明は化学工業ならびに農業、特に農業製造業分野で有用である。

【0003】

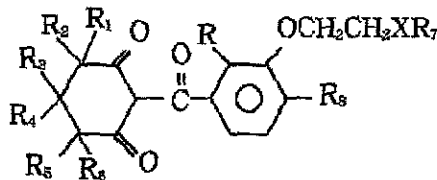
【従来の技術】 本発明のシクロヘキサジオン誘導体と化学構造上近似の化合物としては次のものがあり、いずれも除草活性を有することが知られている。

【0004】 ① 特表平4-501726号公報

一般式

【化3】

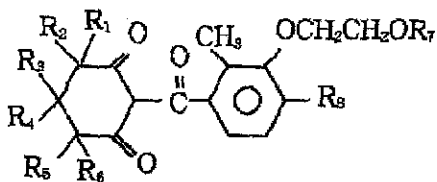
2



式中、 R は塩素原子または臭素原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_4 は水酸基、水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_5 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_6 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_7 はメチル基またはエチル基を示し、 R_8 はハロゲン原子、ニトロ基などを示し、 X は酸素原子または硫黄原子を示す。

【0005】 ② 米国特許第5092919号明細書一般式

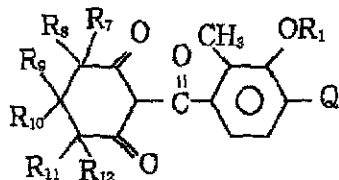
【化4】



式中、 R_1 ～ R_8 は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、 R_9 は水酸基、水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_{10} は水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_{11} はメチル基またはエチル基を示し、 R_{12} はハロゲン原子、ニトロ基などを示す。

【0006】 ③ 米国特許第5110979号明細書一般式

【化5】



式中、 R_1 はC1～C4のアルキル基、C1～C4のハロアルキル基、メトキシエチル基またはエトキシエチル基を示し、 R_2 ～ R_{12} は水素原子またはC1～C4のアルキル基を示し、 Q はハロゲン原子またはニトロ基などを示す。

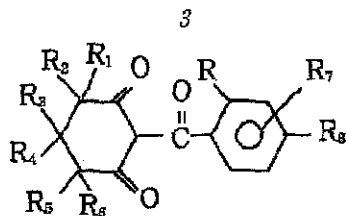
【0007】 ④ WIPO92/19107号公報一般式

【化6】

581
580

(3)

特開平6-321932



式中、Rはハロゲン原子などを示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は水素原子またはC1～C2のアルキル基を示し、R₇、R₈はハロゲン原子、メトキシエチル基またはエトキシエチル基などを示す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの①～④の文献に記載の化合物は、後記試験例に示すように、除草効力が不十分であったり、作物に被害を与えたりすることから、必ずしも満足すべきものとはいえない。そのため、このような欠点のない除草剤の開発が*

*望まれている。

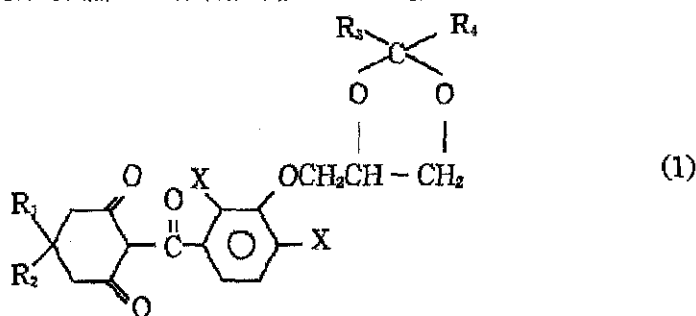
【0009】本発明は、これらの化合物に代わり、優れた除草活性と作物に対する安全性を有するシクロヘキサジオン誘導体およびそれを含有する水稻および畑作物用除草剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するために数多くのシクロヘキサジオン誘導体を合成し、それらの有用性について鋭意検討した。その結果、下記的一般式(1)で示される新規なシクロヘキサジオン誘導体が作物に被害を与えることなく、水稻および畑作物の雑草、特に水田の主要雑草に対して低薬量で優れた除草効果を示すことを見いだした。

【0011】したがって、第1の本発明の要旨とするところは、一般式(1)

【化7】



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体にある。

【0012】一般式(1)で示される化合物において、R₁、R₂、R₃およびR₄の定義のうち、低級アルキル基としては、炭素数1～6であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキ※

※シル基などが挙げられる。

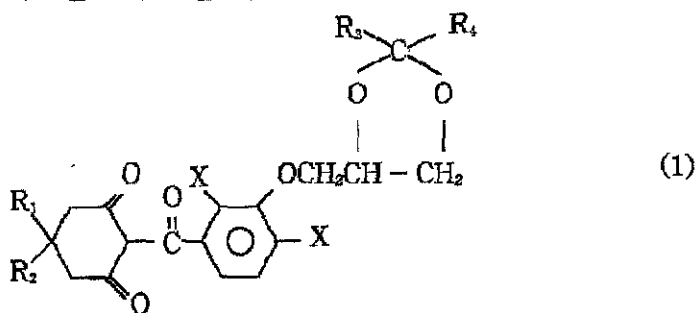
【0013】また、第2の本発明の要旨とするところは、前記の式(1)化合物を活性成分として含有することを特徴とする除草剤にある。

【0014】次に、本発明の一般式(1)の化合物の代表的な具体例を表1に示す。

【0015】なお、化合物No. は以下の実施例および試験例でも参照される。

【0016】一般式(1)

【化8】



【0017】

【表1】

582
581

(4)

特開平6-321932

化合物 No.	置 換 基					物性値
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	
1	H	H	H	H	Cl	m.p.73~74℃
2	H	H	CH ₃	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5708
3	H	H	C ₂ H ₅	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5693
4	H	H	n-C ₃ H ₇	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5684
5	H	H	i-C ₃ H ₇	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5680
6	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl	n _D ²⁰ 1.5628
7	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	n _D ²⁰ 1.5612
8	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	n _D ²⁰ 1.5598
9	CH ₃	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5701
10	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5695
11	n-C ₃ H ₇	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5679
12	n-C ₄ H ₉	H	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5588
13	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5693
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	n _D ²⁰ 1.5670
15	H	H	H	H	Br	m.p.83~85℃
16	H	H	CH ₃	H	Br	n _D ²⁰ 1.5827
17	H	H	n-C ₃ H ₇	H	Br	n _D ²⁰ 1.5986
18	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5810
19	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5746
20	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	n _D ²⁰ 1.5821
21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	n _D ²⁰ 1.5803

【0018】

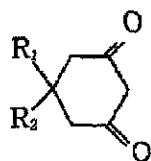
【作用】本発明の一般式(1)の化合物は、新規化合物である。そして、この一般式(1)の化合物は、水田、畑作地の各種雑草を防除するための活性成分として作用する。

*【0019】

【実施例】(本発明化合物の製造法)

次に本発明化合物の製造法について詳しく説明する。すなわち、出発原料として、一般式(2)

*【化9】



(2)

(式中、R₁、R₂は前記の意味を表す。)で示されるシクロヘキサジノン誘導体と、一般式(3)

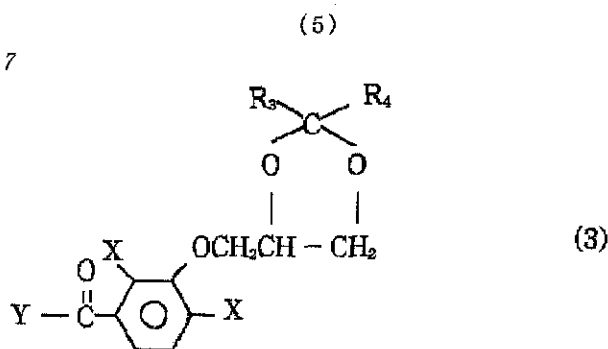
【化10】

583
502

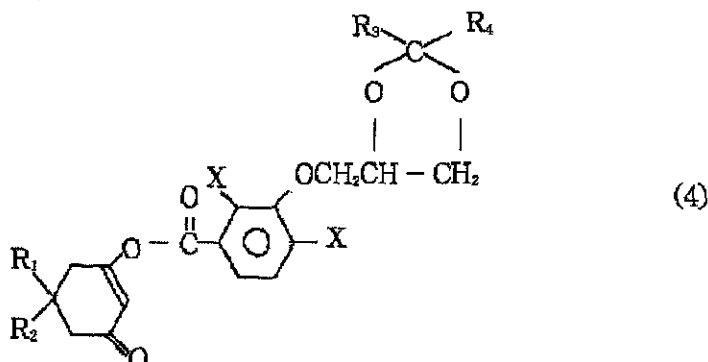
特開平6-321932

7

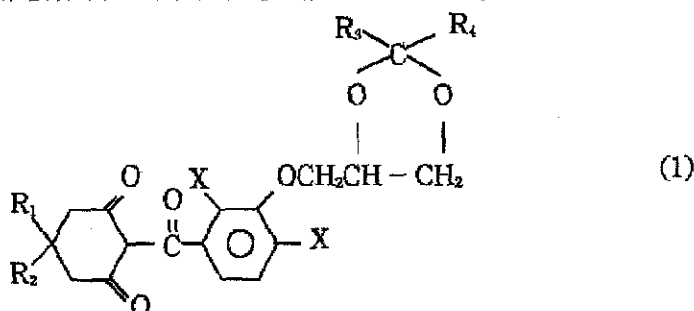
8



(式中、 R_3 、 R_4 および X は前記の意味を表し、 Y はハロゲン原子を表す。) で示されるベンゾイルハライド誘*10 【化11】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および X は前記の意味を表す。) で示される中間体を得、次いでシアナイド源を触※ 【化12】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および X は前記の意味を表す。) で示される本発明化合物が得られる。

【0020】式(2)化合物を式(3)化合物と反応させる工程は、それぞれ当量の反応成分を使用し、これに対し1当量あるいはそれ以上の脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は0~50℃が適当であり、実質的に反応が完結するまで混合物を撹拌する。

【0021】脱ハロゲン化水素剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジエチルアニリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が使用できる。

【0022】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケト

ン類、アセトニトリルなどを使用することができる。

【0023】反応終了後の反応液は、水を加えて有機溶媒で抽出し、それを濃縮などの通常の後処理を行い、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶などの操作によって精製することもできる。

【0024】次に、式(4)化合物、すなわちエノールエステル中間体の転位反応の工程は、過剰(好ましくは約2当量)の塩基および触媒量(好ましくは、0.01~0.1当量)のシアナイド源の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は溶媒の沸点に近い温度、好ましくは20~40℃であり、実質的に転位が完結するまで混合物を撹拌する。

【0025】塩基としてはトリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸カリウム、トリナトリウムホスフェートなどの無機塩基が使用できる。

【0026】また、シアナイド源としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリ金属シ

SP4
508

(6)

特開平6-321932

9

ナイド、アセトンシアノヒドリン、メチルイソブチルケトンシアノヒドリンのようなメチルアルキルケトンのシアノヒドリン、あるいはベンズアルデヒドのシアノヒドリン、アセトアルデヒドシアノヒドリン、プロピオンアルデヒドシアノヒドリンのような脂肪族アルデヒドのシアノヒドリン、さらにシアン化亜鉛、トリメチルシリルシアナイドなどが使用できる。

【0027】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0028】反応終了後は通常の後処理を行い、必要ならばクロマトグラフィー、再結晶の操作によって目的物を精製することもできる。

【0029】この方法による製造例を実施例1~2に示した。

【0030】なお、出発原料である一般式(2)で表される化合物は、公知のものである。また、一般式(3)の出発原料は新規の化合物であり、公知の方法により合成することができ、その製造例を参考製造例1~2に示した。

【0031】

【実施例】

実施例1

2-[2', 4'-ジブプロモ-3'-(ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 3-シクロヘキサンジオン (化合物No. 15) の製造

1, 3-シクロヘキサンジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2, 4-ジブプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライド 20.0gを氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物を1, 2-ジクロロエタン 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を加え、40℃にて1時間攪拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:アセトン=15:1)にて精製すると、白色結晶の標記化合物16.2g、融点83~85℃(収率68%)が得られた。

【0032】実施例2

2-[2', 4'-ジクロロ-3'-(2-メチル-

10

1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 3-シクロヘキサンジオン(化合物No. 2)の製造

1, 3-シクロヘキサンジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2, 4-ジクロロ-3-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライド 16.3gを氷冷下に加え、室温にて30分攪拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物をアセトニトリル 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を加え、室温にて攪拌した。その後、減圧下で反応液を濃縮し、クロロホルム 70mlを加え、5%塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:酢酸エチル=15:1)にて精製すると、淡黄色油状の標記化合物14.8g(屈折率 n_D^{25} :1.5708、収率74%)が得られた。

【0033】参考製造例1

2, 4-ジブプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

トブチルアミン 73.0g、ジクロロメタン 500mlの混合物にドライアイス/アセトンで約-50℃まで冷却し、臭素80.0gを1時間かけてゆっくりと添加した。添加後、混合物を約-50℃で1時間攪拌し、次にエチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5gを一度に加えた。この混合物を室温にて1夜放置した。生成した白色固体を濾別し、少量のジクロロメタンで洗い、500mlのジクロロメタンと500mlの10%塩酸水溶液を用い、フリーのフェノール(エチル-2, 4-ジブプロモ-3-ヒドロキシベンゾエート)を白色結晶として60.8g(収率75%)得た。

【0034】得られた上記フェノール 32.4g、ジメチルホルムアミド 200mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらにジオキソラン-4-イルメチルプロマイド 17.5gを加えた。その後70℃で2時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2, 4-ジブプロモ-3-(ジオキソラン-4-イル)メトキシベンゾエート 33.7g(収率82%)を淡褐色油状物として得た。

【0035】得られた上記エステル 20.5g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム 2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有

\$5
504

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2, 4-ジブプロモ-3-(ジオキサラン-4-イル)メトキシ安息香酸 17.0g (収率89%)を白色結晶 (m. p. 106~108℃)として得た。

【0036】上記の生成物 11.5g、ジクロロメタン 100mlの混合物にDMF 5滴を加え、オキザリルクロライド 5.7gをゆっくり添加した。添加終了後、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 11.9g (収率99%)を淡褐色油状物として得た。

【0037】参考製造例2

2, 4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-4-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

エチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5g、ジイソピルアミン 0.5gおよび1, 2-ジクロロエタン 500mlの混合溶液に還流下で塩素88.6gを5時間かけて加え、室温まで冷却した。冷却後、200mlの5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで200mlの水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をエーテル/ペンタンで再結晶するとフリーのフェノール (エチル-2, 4-ジクロロ-3-ヒドロキシベンゾエート) が白色結晶として74.0g (収率63%)得られた。

【0038】得られた上記フェノール 23.5g、ジメチルホルムアミド 100mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらにジオキサラン-4-イルメチルプロマイド 17.5gを加えた。その後、80℃で2時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2, 4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-4-イル)メトキシベンゾエート 28.5g (収率89%)を淡褐色油状物として得た。

【0039】得られた上記エステル 16.1g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸性とし、次いでクロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2, 4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-4-イル)メトキシ安息香酸 14.0g (収率96%)を白色結晶 (m. p. 83~85℃)として得た。

【0040】上記の生成物 8.8g、クロロホルム 100mlの混合物にチオニルクロライド4.3gを加え、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 9.4g (収率100%)を淡褐色油状物として得た。

【0041】

【実施例】 (除草剤の製剤化方法)

本発明化合物を除草剤の活性成分として用いる場合は、

通常、固体担体、液体担体、界面活性剤、その他の製剤の補助剤と混合して慣用の処方により乳剤、水和剤、液剤、フロアブル (ゾル) 剤、粉剤、ドリフトレス剤、粒剤、微粒剤、錠剤などの適宜の形態として調製できる。

【0042】ここに使用される担体としては、農園芸用薬剤に常用されるものならば固体または液体のいずれでも使用でき、特定のものに限定されるものではない。例えば、これら担体としては、鉱物質粉末 (カオリン、ベントナイト、クレイ、モンモリロナイト、タルク、珪藻土、雲母、パーミキュライト、石膏、炭酸カルシウム、リン灰石、ホワイトカーボン、消石灰、珪砂、硫酸、尿素など)、植物質粉末 (大豆粉、小麦粉、木粉、タバコ粉、デンプン、結晶セルロースなど)、高分子化合物 (石油樹脂、ポリ塩化ビニル、ケトン樹脂、ダンマルガムなど)、アルミナ、ケイ酸塩、糖重合体、高分散性ケイ酸、ワックス類などが挙げられる。また、液体担体としては、水、アルコール類 (メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、ベンジルアルコールなど)、芳香族炭化水素類 (トルエン、ベンゼン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、クロロエチレン、モノクロルベンゼン、トリクロルフルオルメタン、ジクロルフルオルメタンなど)、エーテル類 (エチルエーテル、エチレンオキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類 (アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトン、イソボロンなど)、エステル類 (酢酸エチル、酢酸ブチル、エチレングリコールアセテート、酢酸アミルなど)、酸アミド類 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ニトリル類 (アセトニトリル、プロピオニトリル、アクリロニトリルなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど)、アルコールエーテル類 (エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなど)、脂肪族または脂環式炭化水素類 (n-ヘキサン、シクロヘキサンなど)、工業用ガソリン (石油エーテル、ソルベントナフサなど)、石油留分 (パラフィン類、灯油、軽油など) などが挙げられる。

【0043】また、乳剤、水和剤、フロアブル剤などの製剤に際して、乳化、分散、可溶化、湿潤、発泡、潤滑、拡張などの目的で各種の界面活性剤 (または乳化剤) が使用される。このような界面活性剤としては、非イオン型 (ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルなど)、陰イオン型 (アルキルベンゼンスルホネート、アルキルスルホサクシネート、アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルサルフェート、アリアルスルホネートなど)、陽イオン型 (アルキルアミン類 (ラウリルアミン、ステアリル

586
585

(8)

特開平6-321932

13

トリメチルアンモニウムクロライド、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライドなど)、ポリオキシエチレンアルキルアミン類)、両性型〔カルボン酸(ペタイン型)、硫酸エステル塩など〕などが挙げられるが、もちろんこれらの例示のみに限定されるものではない。

【0044】また、これらの他にポリビニルアルコール(PVA)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、アラビアゴム、ポリビニルアセテート、アルギン酸ソーダ、ゼラチン、トラガカントゴムなどの各種補助剤を使用することができる。

【0045】本発明においては、前記した各種製剤を製造するに際して、本発明化合物を0.001%~95%(重量%;以下同じ)、好ましくは0.01%~75%の範囲で含有するように製剤化することができる。例えば、通常、粉剤、DL粉剤、微粉剤(F)の場合は、0.01%~5%、粒剤の場合は、0.01%~10%、水和剤、乳剤、液剤の場合は、1%~75%の範囲で含有できる。

【0046】このように調製された製剤は、例えば粒剤の場合は、そのまま土壌表面、土壌中または水中に活性成分量として10アール当たり0.3g~300g程度の範囲で散布すればよい。水和剤、乳剤および液剤などの場合は、水または適当な溶剤に希釈し、活性成分量として10アール当たり0.3~300g程度の範囲で希釈すればよい。

【0047】また、本発明化合物を除草剤として使用するに際して、既知の除草剤、殺虫剤あるいは植物調節剤などと混用して適用性の拡大を図ることができ、また場合によっては相乗効果を期待することもできる。

【0048】前記した一般式(1)の本発明化合物を除草剤として製剤化する方法について以下の実施例3~6をもって説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではなく、他の種々の添加物と任意の割合で混合でき、また他の除草剤などを任意の割合で混合し、製剤化することもできる。

【0049】なお、化合物No.は前記の表1に示したものであり、また実施例で部とは、すべて重量部を示す。

【0050】実施例3(粒剤)

化合物No.3の化合物 1部、ラウリルサルフェート 40

$$\text{除草率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{処理区の雑草の平均乾燥重量(g)}}{\text{無処理区の雑草の平均乾燥重量(g)}}\right) \times 100$$

【0058】

除草効果の評価値	除草率(%)
5	100%
4	80~100%未満
3	60~80%未満
2	40~60%未満
1	20~40%未満

14

1部、リグニンスルホン酸カルシウム 1部、ベントナイト 30部および白土 67部に水 15部を加えて混練機で混練した後、造粒機で造粒し、流動乾燥機で乾燥して、活性成分1%を含む粒剤を得る。

【0051】実施例4(水和剤)

化合物No.16の化合物 15部、ホワイターカーボン 15部、リグニンスルホン酸カルシウム 3部、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 2部、珪藻土 5部およびクレー 60部を粉碎混合機で均一に混合して、活性成分15%を含む水和剤を得る。

【0052】実施例5(乳剤)

化合物No.21の化合物 20部、ソルボール700 H(東邦化学工業株式会社製乳化剤) 20部およびキシレン 60部を混合して、活性成分20%を含む乳剤を得る。

【0053】実施例6(粉剤)

化合物No.14の化合物 0.5部、無水珪酸微粉末 0.5部、ステアリン酸カルシウム 0.5部、クレー 50部およびタルク 48.5部を均一に混合粉碎して、活性成分0.5%を含む粉剤を得る。

【0054】次に本発明化合物の除草効果を例証するために試験例1~3に示す。

試験例1. ヒエに対する除草効果試験および移植水稻に対する葉害試験

5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壤土)を充填し、水を加えて代かきを行い、表層0~2cmにタイヌビエ種子50粒を播種し、2葉期の水稻を2cmの深さに1株2本植えてポット当たり3株移植し、水深を3cmに保った。

【0055】そしてタイヌビエの2葉期に、実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、ポット当たり10ml(活性成分の使用量換算で1アール当たり1.3g相当)を滴下した。

【0056】本試験は1葉液濃度区あたり2連制で行い、薬剤処理2日後に下記式により除草率(%)を求め、以下に示す評価の指標に基づいて除草効果と葉害を調査した。その結果は表2のとおりである。

【0057】

【数1】

581
586

(9)

特開平6-321932

15

16

0 葉害の評価値
5
4
3
2
1
0

20%未満 葉害程度
枯死
葉害大
葉害中
葉害少
葉害僅少
葉害無

【0059】

* * 【表2】

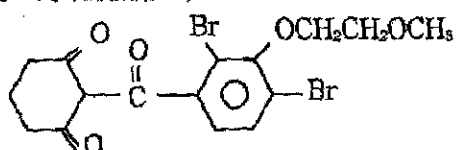
供試化合物No.	除草効果	水稻の葉害
1	5	0
2	5	0
3	5	0
4	5	0
5	5	0
6	5	0
7	4	0
8	4	0
9	5	0
10	5	0
11	4	0
12	4	0
13	5	0
14	5	0
15	5	0
16	5	0
17	5	0
18	5	0
19	5	0
20	5	0
21	5	0
比較薬剤A	4	1
比較薬剤B	4	2
比較薬剤C	3	1
比較薬剤D	3	1
無処理区	(1.23)	-

注1) 比較薬剤A~Dは、次に示す化合物を、本発明化合物と同様に処理した。

注2) 表中の () 内の数字はポット当りのヒエの平均乾燥重量 (g) を示す。

【0060】

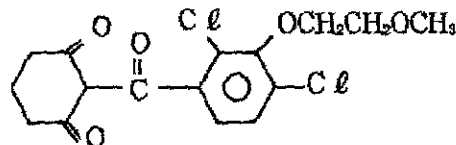
【化13】 比較薬剤A；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

【0061】

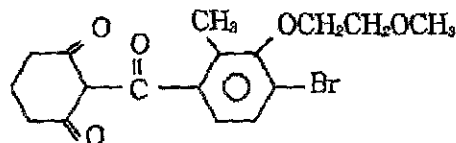
【化14】 比較薬剤B；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

【0062】

【化15】 比較薬剤C；



50 (米国特許第5092919号明細書に記載の化合物)

588
587

(10)

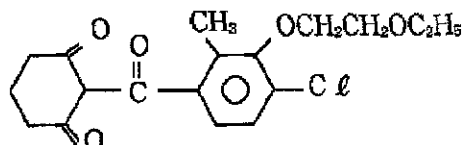
特開平6-321932

17

18

【0063】

【化16】比較薬剤D；



(米国特許第5110979号明細書に記載の化合物)

【0064】試験例2. 水田雑草に対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壤土)を充填し、タイムピエ、広葉雑草(アゼナ、キカシ*

*グサ、ミゾハコベ)、ホタルイの種子を1~2cmの深さにそれぞれ30粒ずつを播種した。播種1日後に灌水し、水深を2cmに保った。播種3日後に2.5葉期の水稻を移植し、温室内で育成した。水稻移植1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を所定量となるように水で希釈し、ポット当たり10ml滴下した。

【0065】本試験は1薬液濃度区当たり2連制で行い、処理21日後に除草効果および水稻の薬害を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表3のとおりである。

【0066】

【表3】

供試化合物No.	活性成分 処理量(g/a)	除草効果			水稻の 薬害
		タイムピエ	広葉雑草	ホタルイ	
1	0.32	5	5	5	0
2	0.32	5	5	5	0
3	0.32	5	5	5	0
4	0.32	5	5	5	0
5	0.32	4	5	4	0
6	0.32	5	5	5	0
7	0.64	5	4	4	0
8	0.64	4	4	4	0
9	0.32	5	5	5	0
10	0.32	5	5	5	0
11	0.64	5	5	5	0
12	0.64	4	4	4	0
13	0.32	5	5	5	0
14	0.32	5	5	5	0
15	0.32	5	5	5	0
16	0.32	5	5	5	0
17	0.32	5	5	5	0
18	0.32	5	5	5	0
19	0.32	5	4	4	0
20	0.32	5	5	5	0
21	0.32	5	5	5	0
比較薬剤A	0.64	4	3	3	2
比較薬剤B	0.64	4	4	3	2
比較薬剤C	0.64	3	3	3	1
比較薬剤D	0.64	3	4	3	1
無処理区	-	(1.31)	(0.056)	(0.103)	-

注1) 比較薬剤A~Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の平均乾燥重量(g)を示す。

【0067】試験例3 畑作雑草に対する除草効果および作物に対する薬害試験

1) 畑作雑草に対する除草効果試験

5000分の1アールの大きさの素焼製ポットに畑土壌(沖積壤土)をつめ、表層1cmの土壌とメヒシバ、エノコログサ、シロザ、イヌビユ、イヌタデの各種雑草種子それぞれ50粒を均一に混合し、表層を軽く押圧した。播種2日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル(活性成分の施用量換算で10アール当り100g相当)を土壌表面に噴霧した。

【0068】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に除草効果を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。

【0069】2) 作物に対する薬害試験

10,000分の1アールの素焼製ポットに畑土壌(沖積壤土)をつめ、各作物の種子(ダイズ5粒、トウモロコシ5粒、ビート10粒、ナタネ10粒およびコムギ10粒)をそれぞれ別のポットに播種し、表層を軽く押圧した。播種1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル(活性成分量で10アール当り100g相当)を土壌表面に噴霧し

580
589

た。

*表4のとおりである。

【0070】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、
薬剤処理30日後に各作物に対する薬害程度を、試験例
1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は*

【0071】
【表4】

供試化 合物No.	畑地雑草に対する除草効果					作物に対する薬害				
	メヒシバ	エノコログサ	シロザ	イヌビユ	イヌタデ	ダイズ	トウモロコシ	ビート	ナタネ	コムギ
1	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
5	5	5	5	4	5	1	0	1	1	0
6	5	5	5	5	5	0	0	1	0	0
7	5	5	4	4	5	0	0	0	0	0
8	5	5	4	4	4	0	0	1	0	0
9	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
10	5	5	5	5	5	0	0	0	1	0
11	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
12	5	5	4	4	4	0	0	1	0	0
13	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0
15	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
18	5	5	5	5	5	0	0	0	1	0
19	5	5	4	5	4	0	0	0	0	0
20	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
比較薬剤A	4	4	3	4	3	0	0	1	1	0
比較薬剤B	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
比較薬剤C	4	4	3	3	3	0	0	1	1	0
比較薬剤D	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
無処理区	(1.43)	(1.56)	(0.96)	(1.01)	(1.21)	-	-	-	-	-

注1) 比較薬剤A~Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の平均乾燥重量(g)を示す。

【0072】

【発明の効果】本発明化合物は、既知の類似化合物に比
べ、優れた除草効力を有し、かつ作物と雑草間に優れた
選択性を示す。すなわち、水田の湛水処理において、問
題となる種々の雑草、例えばタイヌビエなどのイネ科雑
草、アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベなどの広葉雑草、
タマガヤツリ、ホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリなど
のカヤツリグサ科雑草、コナギ、ウリカワなどに幅広く
作用してほぼ完全に除草することができ、しかも水稻に

対しては全く薬害を与えない。

【0073】また、本発明化合物は畑地の茎葉処理及び
土壌処理において、問題となるソバカズラ、イヌビユ、
イヌタデ、ハコベ、シロザ、アオゲイトウ、ナズナ、イ
チビ、マルバアサガオなどの広葉雑草、タイヌビエ、イ
ヌビエ、エノコログサ、メヒシバ、スズメノカタビラ、
カラスムギなどのイネ科雑草、ハマスゲなどのカヤツリ
グサ科雑草に対しても幅広く作用してほぼ完全に除草す
ることができ、しかもトウモロコシ、コムギ、イネ、ダ

591

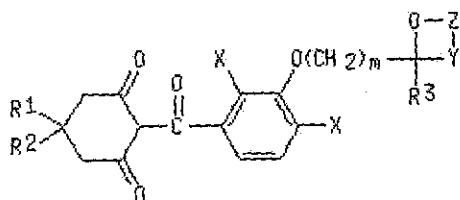
AN 1995:380199 CAPLUS
 DN 122:160651
 ED Entered STN: 01 Mar 1995
 TI Preparation of dioxane and dioxolane derivatives as herbicides
 IN Morita, Takeshi; Oono, Toshiji; Kido, Yasuhiro; Maehara, Shinya; Ishikawa, Hiromichi; Yoshizawa, Hirokazu; Yamamura, Hiroshi
 PA Hokko Chem Ind Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 13 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07D317-22
 ICS A01N043-28; C07D319-06; C07D327-04
 CC 28-11 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
 Section cross-reference(s): 5
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 06271562	A	19940927	JP 1993-86866	19930323
PRAI JP 1993-86866		19930323		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 06271562	ICM	C07D317-22
	ICS	A01N043-28; C07D319-06; C07D327-04
	IPCI	C07D0317-22 [ICM,5]; C07D0317-00 [ICM,5,C*]; A01N0043-28 [ICS,5]; A01N0043-02 [ICS,5,C*]; C07D0319-06 [ICS,5]; C07D0319-00 [ICS,5,C*]; C07D0327-04 [ICS,5]; C07D0327-00 [ICS,5,C*]
	IPCR	A01N0043-02 [I,C*]; A01N0043-28 [I,A]; C07D0317-00 [I,C*]; C07D0317-22 [I,A]; C07D0319-00 [I,C*]; C07D0319-06 [I,A]; C07D0327-00 [I,C*]; C07D0327-04 [I,A]

OS MARPAT 122:160651
 GI



I

AB The title compds. I [R1 - R3 = H, alkyl; X = Cl, etc.; Y = O, etc.; Z = (un)substituted alkylene; m = 1 or 2] are prepd. I [R1 = R2 = R3 = H; X = Cl; Y = O; m = 1; Z = CH2CH2CH2] (prepn. given) at 0.32 g/area gave complete control of barnyard grass. The herbicidal activities of 24 compds. of this invention are given in tables.

ST dioxane dioxolane prepn herbicide

IT Herbicides

(prepn. of dioxane and dioxolane derivs. as)

IT 161183-71-7P	161183-72-8P	161183-73-9P	161183-74-0P	161183-75-1P
161183-76-2P	161183-77-3P	161183-78-4P	161183-79-5P	161183-80-8P
161183-81-9P	161183-82-0P	161183-83-1P	161183-84-2P	161183-85-3P
161183-86-4P	161183-87-5P	161183-88-6P	161183-89-7P	161183-90-0P

2

592
593

P809 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes
TOKU-KAI-HEI 6-271562

Fecha publicación Sept 27, 1994

(51)Int.Cls	No.archivo interno	F1
A01N 43/28	9159-4H	aun no solicitada la revision
C07D 319/06		numero de solicitud 2
327/04		FD total 13 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 5-86866

(22) Fecha de solicitud Marzo 23, 1993 (71)solicitante 000242002

Hokkou Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

4-4-20, Hongoku-Cho. Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokio

(72)inventor Takeshi Morita

16-708, Takamura-Danchi, No.203, Takamura, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-ken

(72) inventor Toshiharu Ohno

(105) Yamazaki Haitzu, 2560-1, Ohkami, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Yasuhiro Ohno

(505), 1-11-1, Tsurumaki-Kita, Hatano-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Nobuya Maehara

Residencia Hokkou Kagaku, No.2385, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(continua a la ultima pagina)

(54)[titulo del invento] derivado de Ciclohexandiono e herbicida

(57)[resumen]

[objetivo] Ofrecer el derivado de Ciclohexandion que posee excelente poder herbicida contra malezas de arrozal y huerto y no ofende a los humanos, animales ni a las peces.

[estructura] Formula general.

(Formula 1)

El derivado de Ciclohexandiono que puede expresarse como(En esta formula, R₁, y R₂, representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango,, mientras X representa el atomo halogeno, y Y expresa el atomo hidrogeno o de bromo, Z expres bas alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

P810 [area solicitada] [item solicitado 1] formula general

[Formula 1]

El derivado de Ciclohexandiono que puede expresarse como(En esta formula, R₁, R₂, y R₃ representan el atomo de hidrogeno o base alquil de bajo rango,, mientras X representa el atomo cloro o de bromo. Y expresa el atomo oxigeno o de azufre, Z expres base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

593
594

[item solicitado 2]

formula general

[Formula 2]

La herbicida que se caracteriza por contener sustancia activa de Ciclohexandiono que puede expresarse como (En esta formula, R_1, R_2 , y R_3 representan el atomo de hidrogeno o base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo cloro o de bromo. Y expresa el atomo oxigeno o de azufre, Z expres base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango, mientras m es el numero entero de 1 o 2)

[deatallada]

[0001] [Objetivo del invento] [Aplicación industrial]

Sobre la herbecida que se caracteriza con su contenido novedoso derivado de Ciclohexandiono o contiene el derivado del mismo como su sustancia efectiva.

[0002] Por lo tanto, El invento es util en los campos de la industria quimica o agrícola, en especial en el ramo de manufactura agroquimica.

[0003] [La tecnica convencional]

Los informaciones sobre derivado de Ciclohexandiono o los componentes químicamente similares a este son los siguientes y todos son conocidas por tener la actividad herbicida. .

[0004] Vease la publicación de patente Tokuh-Hyo-Hei 4-501726

formula general

{Fo 3}

En esta formula, R significa el atomo del cloro o del bromo; R_1, R_2 y R_3 significan el atomo del hidrogeno o la base alquil $C_1 \sim C_4$; y cuando R_1, R_2, R_5 y R_6 sean todos sea la bas alquil, R_3 y R_4 significan la base carbomil o ;

R_5 significa el atomo del hidrogeno o la base alquil $C_1 \sim C_4$; R_6 significa el atomo del hidrogeno, base alquil $C_1 \sim C_4$, O, $C_1 \sim C_4$ tio-base alquil-sulfonil; R_7 significa la base metilica o etilica; X significa el atomo del oxigeno o del azufre.

[0005] Vease ②U.S.Patent No 5092919

Formula general

[Formula 4]

En esta formula, R_1 a R_3 significan el atomo del hidrogeno, la base alquil de $C_1 \sim C_4$; R_4 significa base hidroxido, atomo del hidrogeno, base alquil de $C_1 \sim C_4$; R_5 significa el atomo del hidrogeno, base alquil de $C_1 \sim C_4$; ; R_7 significa la base metilica o etilica mientras R_8 significa el atomo halogeno o la base nitrica.

[0006] Vease ③U.S.Patent 5110979

884
595

Formula general

[Formula 5]

En esta formula, R_1 significa base alquil $C_1 \sim C_4$; La base haloalquil $C_1 \sim C_4$, la base metoxietilena u etxietilena; $R_7 \sim R_{12}$ significa el atomo del hidrogeno o la base alquil de $C_1 \sim C_4$; mientras Q significa el atomo halogeno o la base nitrica.
[0007] Vease ④ Publicación WIPO 92/19107

Formula general

P811

[Formula 6]

En esta formula, R significa el atomo halogeno; $R_1 \sim R_6$ significan el atomo del hidrogeno o la base alquil de $C_1 \sim C_2$; mientras R_7 y R_8 significan el atomo halogeno, la base metoxietilena o etoxietilena.

[0008] [tarea que el invento intenta solucionar]

Sin embargo, los componentes referidos en los reportes ① ~ ④ no siempre demuestran que sea efectivo, o incluso dañino a los cultivos, por lo tanto es esperado desarrollar otras herbicidas que no tengan tales defectos.

[0009] El invento intenta proveer una herbicida segura y efectiva que contiene el derivado de Ciclohexandiono u el mismo para huertos o para arrozales

[0010] [formación del invento]

Con el fin de conseguir el objetivo, los inventores sintetizaron varios derivados de Ciclohexandiono y revisaron sus utilidades. Luego de los trabajos descubrieron un nuevo derivado de Ciclohexandiono como se muestra en la formula (1) que demuestra buen efecto como herbicida a huertos u arrozales con la menor cantidad de aplicación pero con alta efectividad, y sin daño a los cultivos agrícolas.

[0011] Por lo tanto la formula (1) del invento es

[Formula general 1]

Es derivado de Ciclohexandiono que puede mostrar como (En esta formula, R_1 , R_2 y R_3 significan el atomo de . hidrogeno, o la base alquil de bajo rango, mientras X expresa el atomo de cloro y de bromo, Y representa atomo de oxigeno o de azufre, Z representa base alquilen de bajo rango, reemplazable con base alquil de bajo rango mientras es numero entero de 1 o 2)

[0012] En el componente que se muestra en la formula general (1), dentro de la descripción de R_1 , R_2 y R_3 , como la base alquil de bajo rango, o base alquil de bajo rango reemplazable a Z, el numero del carbono 1 a 6, y puede ser de la cadena recta o ramificada, como por ejemplo podran ser las bases metilica, etilica, n-propilica, isopropilica, n-butilica, isobutilica, sec-butilica, tert-butilica, pentilica, neopentilica, iso-pentilica, hexilica, isohexilica; Dentro de la descripción de

3595
396

Z, base alquilen de bajo rango no reemplazable, su número del carbono es de 1 a 4; son de base metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno..

[0013] El segundo objetivo del invento es obtener la herbicida que se caracteriza por contiene el componente que se muestra en la formula (1)

[0014] Vea la Tabla 1 donde se muestra los ejemplos concretos de los componentes representativos de la formula general (1) del invento.

[0015] Los números que identifican cada componente se referiran tambien en los siguientes casos de los testimonios u experimentos.

[0016] la formula (1) [formula 8]

p811 [Tabla 4]

[0018] [accion]

El componente de la formula general (1) del invento. es un nuevo componente, y acciona como la sustancia eficaz para eliminar o prevenir a las hierbas en las huertas o arrozales.

[0019] como elaborar este componente.

—En adelante se obvia la traducción—.

59/597

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-271562

(43) 公開日 平成6年(1994)9月27日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 317/22				
A 0 1 N 43/28		9159-4H		
C 0 7 D 319/06				
327/04				

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平5-86866

(22) 出願日 平成5年(1993)3月23日

(71) 出願人 000242002

北興化学工業株式会社

東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号

(72) 発明者 森田 健

神奈川県平塚市高村203番地 高村団地16-708

(72) 発明者 大野 利治

神奈川県平塚市大神2560番地の1 山崎ハイツ105号

(72) 発明者 木戸 庸裕

神奈川県秦野市鶴巻北1-11-1-505

(72) 発明者 前原 伸也

神奈川県厚木市戸田2385番地 北興化学寮
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロヘキサンジオン誘導体および除草剤

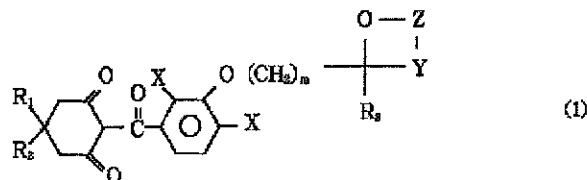
(57) 【要約】

【目的】 本発明は、水田雑草および畑地雑草に対して優れた除草効力を有し、かつ有用作物に薬害がなく、しかも人畜毒性、魚毒性もないシクロヘキサンジオン誘導*

*体を提供することを目的とする。

【構成】 一般式

【化1】



(式中、R₁、R₂、R₃は水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表し、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、Zは低級アルキル基で置

換されてもよい低級アルキレン基を示し、mは1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサンジオン誘導体。

597
598

(2)

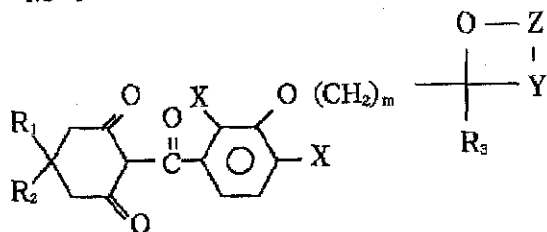
特開平6-271562

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

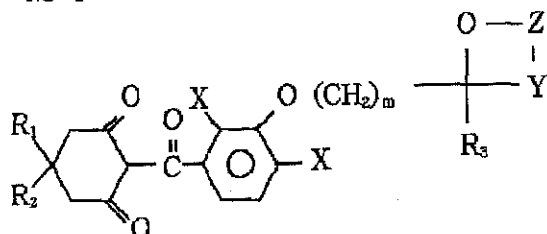
【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、 m は1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は水素原子または低級アルキル基を表し、 X は塩素原子または臭素原子を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、 m は1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なシクロヘキサジオン誘導体および該誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤に関する。

【0002】したがって、本発明は化学工業ならびに農業、特に農業製造業分野で有用である。

【0003】

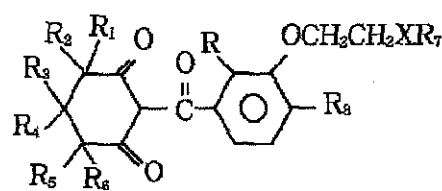
【従来の技術】本発明のシクロヘキサジオン誘導体と化学構造上近似の化合物としては次のものがあり、いずれも除草活性を有することが知られている。

【0004】① 特表平4-501726号公報

一般式

【化3】

2

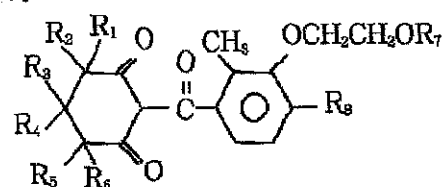


式中、 R は塩素原子または臭素原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_4 は水酸基、水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_1 、 R_3 、 R_5 および R_6 がすべてC1～C4アルキル基のとき、 R_3 と R_4 はともにカルボニル基を示し、 R_5 は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、 R_6 は水素原子、C1～C4アルキル基、C1～C4アルキルチオ基またはC1～C4アルキルスルホニル基を示し、 R_7 はメチル基またはエチル基を示し、 R_8 はハロゲン原子、ニトロ基などを示し、 X は酸素原子または硫黄原子を示す。

【0005】② 米国特許第5092919号明細書

一般式

【化4】

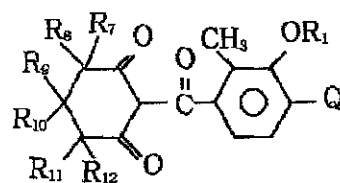


式中、 R_1 ～ R_3 は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、 R_4 は水酸基、水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_5 は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、 R_6 は水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、 R_7 はメチル基またはエチル基を示し、 R_8 はハロゲン原子、ニトロ基などを示す。

【0006】③ 米国特許第5110979号明細書

一般式

【化5】



式中、 R_1 はC1～C4のアルキル基、C1～C4のハロアルキル基、メトキシエチル基またはエトキシエチル基を示し、 R_7 ～ R_{12} は水素原子またはC1～C4のアルキル基を示し、 Q はハロゲン原子またはニトロ基などを示す。

【0007】④ WIPO92/19107号公報

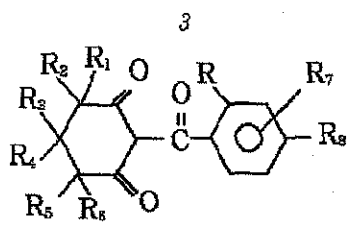
一般式

【化6】

500
399

(3)

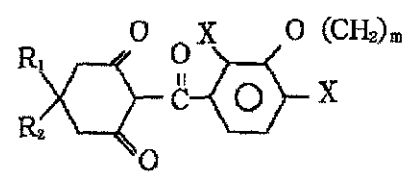
特開平6-271562



式中、Rはハロゲン原子などを示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は水素原子またはC1～C2のアルキル基を示し、R₇、R₈はハロゲン原子、メトキシエチル基またはエトキシエチル基などを示す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの①～④の文献に記載の化合物は、後記試験例に示すように、除草効力が不十分であったり、作物に被害を与えたりすることから、必ずしも満足すべきものとはいえない。そのため、このような欠点のない除草剤の開発が*



(式中、R₁、R₂およびR₃は水素原子または低級アルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表し、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、Zは低級アルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を表し、mは1または2の整数を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体にある。

【0012】一般式(1)で示される化合物において、R₁、R₂およびR₃の定義のうち、低級アルキル基およびZに置換されてもよい低級アルキル基としては、炭素数1～6であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル※

*望まれている。

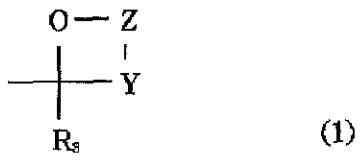
【0009】本発明は、これらの化合物に代わり、優れた除草活性と作物に対する安全性を有するシクロヘキサジオン誘導体およびそれを含有する水稻および畑作物用除草剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するために数多くのシクロヘキサジオン誘導体を合成し、それらの有用性について鋭意検討した。その結果、下記的一般式(1)で示される新規なシクロヘキサジオン誘導体が作物に被害を与えることなく、水稻および畑作物の雑草、特に水田の主要雑草に対して低薬量で優れた除草効果を示すことを見いだした。

【0011】したがって、第1の本発明の要旨とするところは、一般式(1)

【化7】



※基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。また、Zの定義のうち、無置換の低級アルキレン基は炭素数1～4であり、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である。

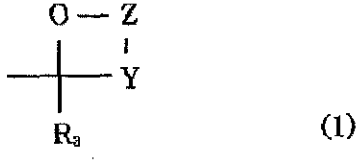
【0013】また、第2の本発明の要旨とするところは、前記の式(1)化合物を活性成分として含有することを特徴とする除草剤にある。

【0014】次に、本発明の一般式(1)の化合物の代表的な具体例を表1に示す。

【0015】なお、化合物No. は以下の実施例および試験例でも参照される。

【0016】一般式(1)

【化8】



【0017】

【表1】

599
600

(4)

特開平6-271562

5

6

化合物 No.	置 換 基							物性値
	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	m	Z	
1	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	m.p.83~86℃
2	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	m.p.87~89℃
3	H	H	CH ₃	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5728
4	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(CH ₃)	m.p.78~80℃
5	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)	n _D ²⁰ 1.5664
6	H	H	H	Cl	O	1	CH ₂ CH(n-C ₃ H ₇)	n _D ²⁰ 1.5621
7	H	H	H	Cl	O	1	CH(CH ₃)CH(CH ₃)	n _D ²⁰ 1.5606
8	H	CH ₃	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5734
9	H	C ₂ H ₅	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5720
10	H	i-C ₃ H ₇	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5701
11	H	n-C ₃ H ₇	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5639
12	CH ₃	CH ₃	H	Cl	O	1	CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5744
13	H	H	H	Cl	O	2	CH ₂ CH ₂	m.p.61~63℃
14	H	H	H	Cl	O	2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5649
15	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH ₂	m.p.107~109℃
16	H	H	H	Br	S	1	CH ₂ CH ₂	m.p.163~172℃
17	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	n _D ²⁰ 1.5877
18	H	H	CH ₃	Br	O	1	CH ₂ CH ₂	アメ状
19	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(CH ₃)	m.p.117~118℃
20	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)	n _D ²⁰ 1.5835
21	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ CH(n-C ₃ H ₇)	n _D ²⁰ 1.5782
22	H	H	H	Br	O	1	CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)	n _D ²⁰ 1.5734
23	H	H	H	Br	O	2	CH ₂ CH ₂	m.p.98~99℃
24	H	H	H	Br	O	2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	m.p.70~72℃

【0018】

【作用】本発明の一般式(1)の化合物は、新規化合物である。そして、この一般式(1)の化合物は、水田、畑作地の各種雑草を防除するための活性成分として作用する。

【0019】

【実施例】(本発明化合物の製造法)

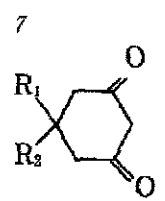
次に本発明化合物の製造法について詳しく説明する。すなわち、出発原料として、一般式(2)

【化9】

600
601

(5)

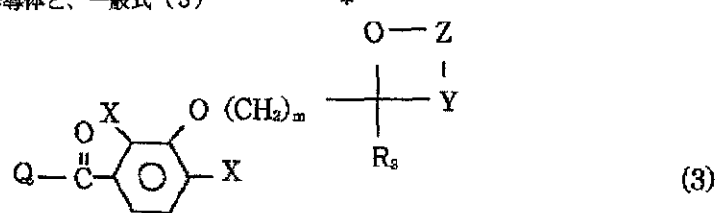
特開平6-271562



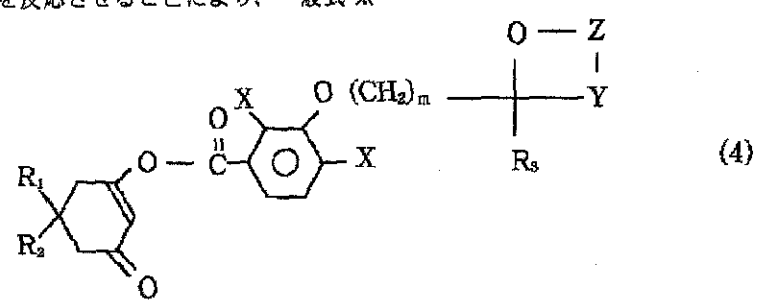
8

(2)

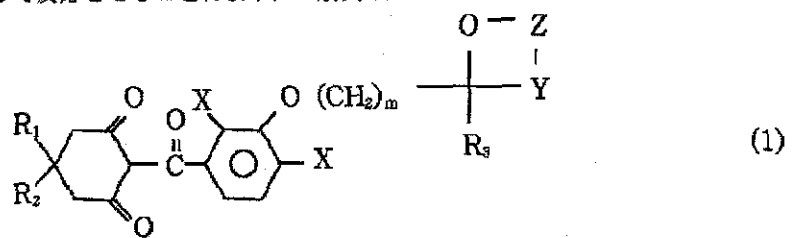
(式中、 R_1 、 R_2 は前記の意味を表す。)で示されるシクロヘキサジオン誘導体と、一般式(3) *【化10】



(式中、 R_3 、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表し、Qはハロゲン原子を表す。)で示されるベンゾイルハライド誘導体とを反応させることにより、一般式※



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表す。)で示される中間体を得、次いでシアノナイド源を触媒として反応させることにより、一般式★



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Z、X、Yおよびmは前記の意味を表す。)で示される本発明化合物が得られる。

【0020】式(2)化合物を式(3)化合物と反応させる工程は、それぞれ当量の反応成分を使用し、これに対し1当量あるいはそれ以上の脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は0~50℃が適当であり、実質的に反応が完結するまで混合物を撹拌する。

【0021】脱ハロゲン化水素剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジエチルアニリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が使用できる。

【0022】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシ

40

レンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリルなどを使用することができる。

【0023】反応終了後の反応液は、水を加えて有機溶媒で抽出し、それを濃縮などの通常の後処理を行い、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶などの操作によって精製することもできる。

【0024】次に、式(4)化合物、すなわちエノールエステル中間体の転位反応の工程は、過剰(好ましくは約2当量)の塩基および触媒量(好ましくは、0.01~0.1当量)のシアナイド源の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は溶媒の沸点に近い温度、好ま

しくは20~40℃であり、実質的に転位が完結するまで混合物を撹拌する。

【0025】塩基としてはトリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸カリウム、トリナトリウムホスフェートなどの無機塩基が使用できる。

【0026】また、シアナイド源としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリメタルシアナイド、アセトンシアノヒドリン、メチルイソブチルケトンシアノヒドリンのようなメチルアルキルケトンのシアノヒドリン、あるいはベンズアルデヒドのシアノヒドリン、アセトアルデヒドシアノヒドリン、プロピオンアルデヒドシアノヒドリンのような脂肪族アルデヒドのシアノヒドリン、さらにシアン化亜鉛、トリメチルシリルシアナイドなどが使用できる。

【0027】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0028】反応終了後は通常の後処理を行い、必要ならばクロマトグラフィー、再結晶の操作によって目的物を精製することもできる。

【0029】この方法による製造例を実施例1~2に示した。

【0030】なお、出発原料である一般式(2)で表される化合物は、公知のものである。また、一般式(3)の出発原料は新規の化合物であり、公知の方法により合成することができ、その製造例を参考製造例1~2に示した。

【0031】

【実施例】

実施例1

2-[2',4'-ジブromo-3'-(ジオキソラン-2-イル)メトキシ]-1,3-シクロヘキサジオン(化合物No.15)の製造

1,3-シクロヘキサジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2,4-ジブromo-3-(ジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライド 20.0gを氷冷下に加え、室温にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物を1,2-ジクロロエタン 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を

加え、40℃にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:アセトン=15:1)にて精製すると、白色結晶の標記化合物16.7g、融点107~109℃(収率70%)が得られた。

【0032】実施例2

2-[2',4'-ジクロロ-3'-(1,3-ジオキサン-2-イル)メトキシ]-1,3-シクロヘキサジオン(化合物No.2)の製造

1,3-シクロヘキサジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2,4-ジクロロ-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライド 16.3gを氷冷下に加え、室温にて30分撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物をアセトニトリル 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアノヒドリン 0.3g(0.07当量)を加え、室温にて撹拌した。その後、減圧下で反応液を濃縮し、クロロホルム 70mlを加え、5%塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:酢酸エチル=15:1)にて精製すると、白色結晶の標記化合物 15.4g(融点87~89℃、収率77%)が得られた。

【0033】参考製造例1

2,4-ジブromo-3-(4-メチルジオキソラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造

トリエチルアミン 73.0g、ジクロロメタン 500mlの混合物にドライアイス/アセトンで約-50℃まで冷却し、臭素80.0gを1時間かけてゆっくりと添加した。添加後、混合物を約-50℃で1時間撹拌し、次にエチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5gを一度に加えた。この混合物を室温にて1夜放置した。生成した白色固体を濾別し、少量のジクロロメタンで洗い、500mlのジクロロメタンと500mlの10%塩酸水溶液を用い、フリーのフェノール(エチル-2,4-ジブromo-3-ヒドロキシベンゾエート)を白色結晶として60.8g(収率75%)得た。

【0034】得られた上記フェノール 32.4g、ジメチルホルムアミド 200mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらに4-メチルジオキソラン-2-イルメチルプロマイド 19.0gを加えた。その後70℃で2時間撹拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2,4-ジブromo-3-(4-メチルジオキソラン

603

(7)

特開平6-271562

11

12

-2-イル)メトキシベンゾエート 34.4g (収率81%)を淡褐色油状物として得た。

【0035】得られた上記エステル 21.2g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム 2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2,4-ジプロモ-3-(4-メチルジオキサラン-2-イル)メトキシ安息香酸 17.8g (収率90%)を白色結晶 (m. p. 77~79℃)として得た。

【0036】上記の生成物 11.9g、ジクロロメタン 100mlの混合物にDMF 5滴を加え、オキザリルクロライド 5.7gをゆっくり添加した。添加終了後、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 12.4g (収率100%)を淡褐色油状物として得た。

【0037】参考製造例2

2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシベンゾイルクロライドの製造
エチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5g、ジイソピルアミン 0.5gおよび1,2-ジクロロエタン 500mlの混合溶液に還流下で塩素88.6gを5時間かけて加え、室温まで冷却した。冷却後、200mlの5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで200mlの水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をエーテル/ペンタンで再結晶するとフリーのフェノール (エチル-2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシベンゾエート) が白色結晶として74.0g (収率63%)得られた。

【0038】得られた上記フェノール 23.5g、ジメチルホルムアミド 100mlの混合物に炭酸カリウム 27.6g、さらにジオキサラン-2-イルメチルプロマイド 17.5gを加えた。その後、80℃で2時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、通常の後処理を行い、エチル-2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシベンゾエート 29.5g (収率92%)を淡褐色油状物として得た。

【0039】得られた上記エステル 16.1g、150mlの80%メタノール/水の混合物に水酸化ナトリウム 2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウムで乾燥し、水溶液で3回抽出した。この抽出液を併せ塩酸性とし、次いでクロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2,4-ジクロロ-3-(ジオキサラン-2-イル)メトキシ安息香酸 13.8g (収率94

%)を白色結晶 (m. p. 97~98℃)として得た。

【0040】上記の生成物 8.8g、クロロホルム 100mlの混合物にチオニルクロライド4.3gを加え、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 9.3g (収率99%)を淡褐色油状物として得た。

【0041】

【実施例】 (除草剤の製剤化方法)

本発明化合物を除草剤の活性成分として用いる場合は、通常、固体担体、液体担体、界面活性剤、その他の製剤の補助剤と混合して慣用の処方により乳剤、水和剤、液剤、フロアブル (ソル) 剤、粉剤、ドリフトレス剤、粒剤、微粒剤、錠剤などの適宜の形態として調製できる。

【0042】ここに使用される担体としては、農園芸用薬剤に常用されるものならば固体または液体のいずれでも使用でき、特定のものに限定されるものではない。例えば、これら担体としては、鉱物質粉末 (カオリン、ベントナイト、クレイ、モンモリロナイト、タルク、珪藻土、雲母、パーミキュライト、石膏、炭酸カルシウム、リン灰石、ホワイトカーボン、消石灰、珪砂、硫酸、尿素など)、植物質粉末 (大豆粉、小麦粉、木粉、タバコ粉、デンプン、結晶セルロースなど)、高分子化合物 (石油樹脂、ポリ塩化ビニル、ケトン樹脂、ダンマルガムなど)、アルミナ、ケイ酸塩、糖重合体、高分散性ケイ酸、ワックス類などが挙げられる。また、液体担体としては、水、アルコール類 (メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、ペンジアルアルコールなど)、芳香族炭化水素類 (トルエン、ベンゼン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、クロロエチレン、モノクロロベンゼン、トリクロロフルオルメタン、ジクロロフルオルメタンなど)、エーテル類 (エチルエーテル、エチレンオキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類 (アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトン、イソボロンなど)、エステル類 (酢酸エチル、酢酸ブチル、エチレングリコールアセテート、酢酸アミルなど)、酸アミド類 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ニトリル類 (アセトニトリル、プロピオニトリル、アクリロニトリルなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど)、アルコールエーテル類 (エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなど)、脂肪族または脂環式炭化水素類 (n-ヘキサン、シクロヘキサンなど)、工業用ガソリン (石油エーテル、ソルベントナフサなど)、石油留分 (パラフィン類、灯油、軽油など)などが挙げられる。

【0043】また、乳剤、水和剤、フロアブル剤などの

604
603

製剤に際して、乳化、分散、可溶化、湿潤、発泡、潤滑、拡張などの目的で各種の界面活性剤（または乳化剤）が使用される。このような界面活性剤としては、非イオン型（ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルなど）、陰イオン型（アルキルベンゼンスルホネート、アルキルスルホサクシネート、アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルサルフェート、アリールスルホネートなど）、陽イオン型（アルキルアミン類（ラウリルアミン、ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライドなど）、ポリオキシエチレンアルキルアミン類）、両性型（カルボン酸（ベタイン型）、硫酸エステル塩など）などが挙げられるが、もちろんこれらの例示のみに限定されるものではない。

【0044】また、これらの他にポリビニルアルコール（PVA）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、アラビアゴム、ポリビニルアセテート、アルギン酸ソーダ、ゼラチン、トラガカントゴムなどの各種補助剤を使用することができる。

【0045】本発明においては、前記した各種製剤を製造するに際して、本発明化合物を0.001%~95%（重量%；以下同じ）、好ましくは0.01%~75%の範囲で含有するように製剤化することができる。例えば、通常、粉剤、DL粉剤、微粉剤（F）の場合は、0.01%~5%、粒剤の場合は、0.01%~10%、水和剤、乳剤、液剤の場合は、1%~75%の範囲で含有できる。

【0046】このように調製された製剤は、例えば粒剤の場合は、そのまま土壌表面、土壌中または水中に活性成分量として10アール当たり0.3g~300g程度の範囲で散布すればよい。水和剤、乳剤およびゾル剤などの場合は、水または適当な溶剤に希釈し、活性成分量として10アール当たり0.3~300g程度の範囲で希釈すればよい。

【0047】また、本発明化合物を除草剤として使用するに際して、既知の除草剤、殺虫剤あるいは植物調節剤などと混用して適用性の拡大を図ることができ、また場合によっては相乗効果を期待することもできる。

【0048】前記した一般式（1）の本発明化合物を除草剤として製剤化する方法について以下の実施例3~6をもって説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではなく、他の種々の添加物と任意の割合で混合でき、また他の除草剤などを任意の割合で混合し、製剤化することもできる。

【0049】なお、化合物No. は前記の表1に示したものであり、また実施例で部とは、すべて重量部を示す。

【0050】実施例3（粒剤）

化合物No. 3の化合物 1部、ラウリルサルフェート 1部、リグニンスルホン酸カルシウム 1部、ベントナイト 30部および白土 67部に水 15部を加えて混練機で混練した後、造粒機で造粒し、流動乾燥機で乾燥して、活性成分1%を含む粒剤を得る。

【0051】実施例4（水和剤）

化合物No. 16の化合物 15部、ホワイトカーボン 15部、リグニンスルホン酸カルシウム 3部、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 2部、珪藻土 5部およびクレー 60部を粉砕混合機で均一に混合して、活性成分15%を含む水和剤を得る。

【0052】実施例5（乳剤）

化合物No. 21の化合物 20部、ソルボール700 H（東邦化学工業株式会社製乳化剤）20部およびキシレン 60部を混合して、活性成分20%を含む乳剤を得る。

【0053】実施例6（粉剤）

化合物No. 14の化合物 0.5部、無水珪酸微粉末 0.5部、ステアリン酸カルシウム 0.5部、クレー 50部およびタルク 48.5部を均一に混合粉砕して、活性成分0.5%を含む粉剤を得る。

【0054】次に本発明化合物の除草効果を例証するために試験例1~3に示す。

試験例1. ヒエに対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験

5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌（植壇土）を充填し、水を加えて代かきを行い、表層0~2cmにタイヌビエ種子50粒を播種し、2葉期の水稻を2cmの深さに1株2本植えてポット当たり3株移植し、水深を3cmに保った。

【0055】薬剤処理はタイヌビエの2葉期に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、ポット当たり10ml（活性成分の使用量換算で1アール当たり1.3g相当）を滴下した。

【0056】本試験は1薬液濃度区あたり2連制で行い、薬剤処理21日後に下記式により除草率（%）を求め、以下に示す評価の指標に基づいて除草効果と薬害を調査した。その結果は表2のとおりである。

【0057】

【数1】

$$\text{除草率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{処理区の雑草の乾燥重量 (g)}}{\text{無処理区の雑草の乾燥重量 (g)}} \right) \times 100$$

【0058】

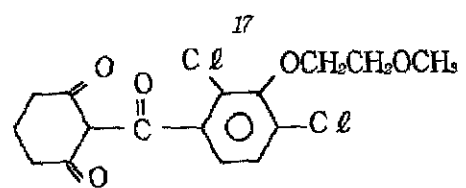
除草効果の評価値

除草率 (%)

605
605

(10)

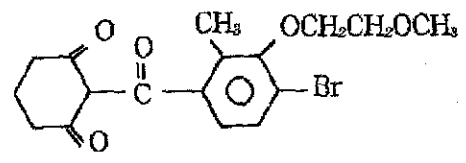
特開平6-271562



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

【0062】

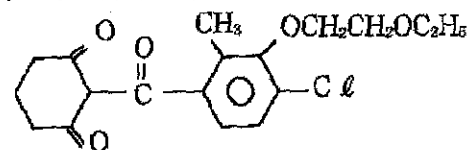
【化15】比較薬剤C；



(米国特許第5092919号明細書に記載の化合物)

【0063】

【化16】比較薬剤D；



18

(米国特許第5110979号明細書に記載の化合物)

【0064】試験例2. 水田雑草に対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験

5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壇土)を充填し、タイヌビエ、広葉雑草(アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベ)、ホタルイの種子を1~2cmの深さにそれぞれ30粒ずつを播種した。播種1日後に湛水し、水深を2cmに保った。播種3日後に2.5葉期の水稻を移植し、温室内で育成した。水稻移植1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を所定量となるように水で希釈して得た散布液をポット当たり10ml滴下した。

10

【0065】本試験は1薬液濃度区当たり2連制で行い、処理21日後に除草効果および水稻の薬害を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表3のとおりである。

【0066】

【表3】

20

供試化合物No.	活性成分 処理量(g/a)	除 草 効 果			水稻の 薬害
		タイヌビエ	広葉雑草	ホタルイ	
1	0.32	5	5	5	0
2	0.32	5	5	4	0
3	0.32	5	5	5	0
4	0.32	5	5	5	0
5	0.32	5	5	5	0
6	0.32	5	5	5	0
7	0.32	5	5	5	0
8	0.32	5	5	5	0
9	0.64	5	5	5	0
10	0.64	5	4	5	0
11	0.64	4	4	4	0
12	0.64	5	4	5	1
13	0.32	5	5	5	0
14	0.32	5	5	5	0
15	0.32	5	5	5	0
16	0.64	4	4	4	0
17	0.32	5	5	4	0
18	0.32	5	5	5	0
19	0.32	5	5	5	0
20	0.32	5	5	5	0
21	0.32	5	5	5	0
22	0.32	5	5	5	0
23	0.32	5	5	5	0
24	0.32	5	5	5	0
比較薬剤A	0.64	4	3	3	2
比較薬剤B	0.64	4	4	3	2
比較薬剤C	0.64	3	3	3	1
比較薬剤D	0.64	3	4	3	1
無処理区	-	(1.31)	(0.056)	(0.103)	-

注1) 比較薬剤A~Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の乾燥重量(g)を示す。

606 607

(11)

特開平6-271562

19

20

【0067】試験例3 畑作雑草に対する除草効果および作物に対する薬害試験

1) 畑作雑草に対する除草効果試験

5000分の1アールの大きさの素焼製ポットに畑土壌（沖積壤土）をつめ、表層1cmの土壌とメヒシバ、エノコログサ、シロザ、イヌビユ、イヌタデの各種雑草種子それぞれ50粒を均一に混合し、表層を軽く押圧した。播種2日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル（活性成分の施用量換算で10アール当り100g相当）を土壌表面に噴霧した。

【0068】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に除草効果を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。

【0069】2) 作物に対する薬害試験

10,000分の1アールの素焼製ポットに畑土壌（沖積壤土）をつめ、各作物の種子（ダイズ5粒、トウモロコシ5粒、ビート10粒、ナタネ10粒およびコムギ10粒）をそれぞれ別のポットに播種し、表層を軽く押圧した。播種1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル（活性成分量で10アール当り100g相当）を土壌表面に噴霧した。

【0070】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に各作物に対する薬害程度を、試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表4のとおりである。

【0071】

【表4】

608
607

(12)

特開平6-271562

供試化合物No.	畑地雑草に対する除草効果						作物に対する薬害			
	メヒシバ	エノコログサ	シロザ	イヌビユ	イヌタデ	ダイズ	トウモロコシ	ビート	ナタネ	コムギ
1	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
5	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
6	5	5	4	5	5	0	0	1	0	0
7	5	5	4	4	5	0	0	1	1	0
8	5	5	4	4	4	1	0	1	1	0
9	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
10	5	5	4	5	5	0	0	1	0	0
11	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
12	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
13	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
15	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	4	5	5	0	0	1	0	0
18	5	5	4	5	5	0	0	1	0	0
19	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
20	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
22	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
23	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
24	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
比較薬剤A	4	4	3	4	3	0	0	1	1	0
比較薬剤B	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
比較薬剤C	4	4	3	3	3	0	0	1	1	0
比較薬剤D	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
無処理区	(1.43)	(1.56)	(0.96)	(1.01)	(1.21)	-	-	-	-	-

注1) 比較薬剤A〜Dは表2と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の乾燥重量(g)を示す。

【0072】

【発明の効果】本発明化合物は、既知の類似化合物に比べ、優れた除草効力を有し、かつ作物と雑草間に優れた選択性を示す。すなわち、水田の湛水処理において、問題となる種々の雑草、例えばタイヌビエなどのイネ科雑草、アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベなどの広葉雑草、タマガヤツリ、ホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリなどのカヤツリグサ科雑草、コナギ、ウリカワなどに幅広く作用してほぼ完全に除草することができ、しかも水稻に対しては全く薬害を与えない。

50 ない。

【0073】また、本発明化合物は畑地の茎葉処理及び

土壌処理において、問題となるソバカズラ、イヌビユ、イヌタデ、ハコベ、シロザ、アオゲイトウ、ナズナ、イチビ、マルバアサガオなどの広葉雑草、タイヌビエ、イヌビエ、エノコログサ、メヒシバ、スズメノカタビラ、カラスムギなどのイネ科雑草、ハマスゲなどのカヤツリグサ科雑草に対しても幅広く作用してほぼ完全に除草することができ、しかもトウモロコシ、コムギ、イネ、ダイズ、ナタネ、ビートなどの主要作物に対し薬害を与えない。

610
609

3

AN 1989:173224 CAPLUS
 DN 110:173224
 ED Entered STN: 12 May 1989
 TI Pyrazole derivatives as herbicides and process of their preparation
 IN Someya, Shinzo; Kora, Seigo; Ito, Mikio; Watanabe, Hiroyuki; Tsuzuki, Kenji
 PA Agro-Kanesho Co., Ltd., Japan; Tosoh Corp.
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07D413-12
 ICS A01N043-82
 CC 28-8 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
 Section cross-reference(s): 5

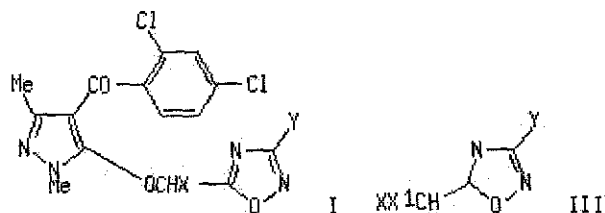
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 63264584	A	19881101	JP 1987-97042	19870420
PRAI JP 1987-97042		19870420		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 63264584	ICM	C07D413-12
	ICS	A01N043-82
	IPCI	C07D0413-12 [ICM,4]; C07D0413-00 [ICM,4,C*]; A01N0043-82 [ICS,4]; A01N0043-72 [ICS,4,C*]
	IPCR	A01N0043-72 [I,C*]; A01N0043-82 [I,A]; C07D0413-00 [I,C*]; C07D0413-12 [I,A]

OS MARPAT 110:173224
 GI



AB The title derivs. I [X = H, Me; Y = lower alkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, (halo)benzyl], useful as selective herbicides, are prepd. by treating 1,3-dimethyl-4-(2,4-dichlorobenzoyl)-5-hydroxypyrazole (II) with oxadiazole derivs. III (X, Y = same as I; X1 = halo). A soln. of II 1.43, III (X = H, Y = Me, X1 = Cl) 0.8, and K2CO3 0.83 g in MeCN was refluxed for 16 h to give 1.4 g I (X = H, Y = Me) (IV). Granules were formulated from IV 10, bentonite 50, and talc 40 parts. IV, at 10 g/are, showed complete control of Elatine triandra, Rotala indica, Cyperus microiria, Alisma canaliculatum, Scirpus juncooides, and C. serotinus, without any damage to rice.

ST benzoyloxazolymethyloxypyrazole prepn selective herbicide; pyrazole benzoyl oxazolymethyloxy prepn herbicide

IT Herbicides
 (selective, (benzoyl) (oxazolymethyloxy)pyrazole derivs.)

IT 1192-81-0 120003-15-8
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(3)

6/11/82

P697 Oficina de patente de Japon publicación de solicitud de patente
PUBLICACION DE PATENTE SYO63-264584

Int C14	No de distinción	No. interno	
C07 D 413/12	233	6529-4C	publicado Nov 1,1988 ✓
A01 N 43/82	104	7215-4H	aun no solicitado revisar
Total 6 paginas			

Titulo del invento Componente herbicida

Fecha de solicitud Abril 20,1987

(72)inventor Shinzo Sometan

C1108,3-20,Naka-Arai,Tokorozawa-Shi,Saitama-Ken

(72)inventor Seigo Koura

2-14-3, Kasuga-Cho,Nerima-Ku,Tokio

(72)inventor Mikio Ito

484-2,Oaza-Shimokami,Tokuyama-Shi,Yamaguchi-Ken

(72)inventor Hiroyuki Watanabe

4-10-3,Mandokoro,ShinNanyo-Shi,Yamaguchi-Ken

(72)inventor Kenji Tsuzukigi

8-38,Sakane-machi,ShinNanyo-Shi,Yamaguchi-Ken

(71) solicitante Agro Kanesyoun Kabushiki Kaisha

2-4-1,Marunouchi,Chiyoda-Ku,Tokio

(71)solicitante Higashi So Kabushiki Kaisha

No.4560,Oaza-Tomita,Shin-Nanyo-Shi,Yamaguchi-Ken

(74)apoderado Agente de patente Minoru Nakamura y otros 5

Detalles.

1. Titulo del invento Componente herbicida

2. Area solicitada del patente

(1) Formula general [I]

Derivado pirazol que se caracteriza por ser expresado como:

(Dentro de la formula,X expresa atomo hidrogeno o base metilico,Y representa base alquil de bajo rango,base alcoxialquil de bajo rango,base fenoxialquil de bajo rango,base fenoxialquil o base benzil reemplazable con el atomo halogeno)

Metodo de fabricar el derivado pirazol que puede expresarse como(Dentro de la formula, X expresa atomo hidrogeno o base metilico,Y representa base alquil de bajo rango,base alcoxialquil de bajo rango,base fenoxialquil de bajo rango,base fenoxialquil o base benzil reemplazable con el atomo halogeno) con el componente que puede expresarse por(II)

Formula [II]

P698 Junto con el componente de oxiadiazol halogenado que puede expresarse

613
~~612~~

con la formula(III)---(Dentro de la formula,X es atomo hidrogeno o base metilico,mientras Y es base alquil de bajo rango,base fenoxialquil de bajo rango,o base benzil reemplazable con el atomo halogeno)

(3)Formula general

[1]

3. Explicación detallada del invento.

[aplicación industrial]

Casi todas herbicidas utilizadas actualmente solo son efectivas contra las malezas anuales,pero no contra las multianuales;por lo tanto proliferación de estas malezas esta formando el problema para eliminarlas.

Una sola vez de aspersión de herbicida no sirve porque las malezas en arrozales se proliferan a lo largo del tiempo, o sea en el momento de aspersión,en el arrozal existen malezas de todas clases de desarrollo..

Por lo tanto en realidad se aplican la misma o diferentes herbicidas en varias veces.

(Los problematicos que el invento intenta solucionar)

Mencionadas aspersiones en varias veces se requieren muchas labores, y es problemática tanto en el costo como el problema de los residuos.

Por lo tanto, el invento tiene como objetivo,ofrecer herbicida que con una aspersión pueda combatir ampliamente a las malezas anuales hasta las multi-anuales y al mismo tiempo tenga efecto prolongado.

(El metodo y accion para solucionar los problematicos)

Como consecuencia de nuestros estudios para solucionar los problematicos,hemos conseguido un componente, este invento que muestra un elevado y amplio efecto que hasta con las malezas que hasta ahora muy difícil de erradicar las malezas multianuales como juncos. Ademas el componente inventado tiene carecteristica de ser absolutamente inocuo al cultivo de arroz.

P699

El metodo de fabricacion el novedoso herbicida que contiene el derivado de pirazol (en adelante se denomina el componente inventado)que ofrecemos.

Se puede fabrica el componente invenmtado por diferentes metodos, pero vamos a anotar aquí el metodo mas representativo por las formulas de reacciones quimicas.

Dentro de las explicaciones,X y Y tienen las mismas significaciones al anterior descripción y Hal significa el atomo halogeno.

— se obvia traducción en adelante —

619
613

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-264584

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 413/12
A 01 N 43/82

識別記号

2 3 3
1 0 4

庁内整理番号

6529-4C
7215-4H

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月1日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 除草剤組成物

⑯ 特 願 昭62-97042

⑰ 出 願 昭62(1987)4月20日

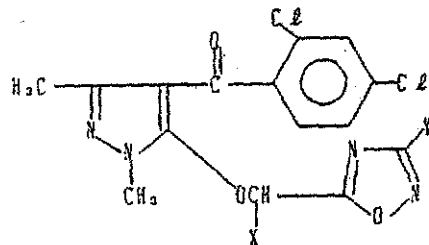
⑱ 発 明 者	染 谷 進 三	埼玉県所沢市中新井3-20番 C-1108
⑱ 発 明 者	小 浦 誠 吾	東京都練馬区春日町2-14-3
⑱ 発 明 者	伊 藤 幹 雄	山口県徳山市大字下上484番地の2
⑱ 発 明 者	渡 辺 博 幸	山口県新南陽市政所4丁目10番3号
⑱ 発 明 者	続 木 建 治	山口県新南陽市坂根町8番38号
⑲ 出 願 人	アグロカネショウ株式 会社	東京都千代田区丸の内2丁目4番1号
⑲ 出 願 人	東 ソ ー 株 式 会 社	山口県新南陽市大字富田4560番地
⑳ 代 理 人	弁理士 中 村 稔	外5名

明 細 書

1. 発明の名称 除草剤組成物

2. 特許請求の範囲

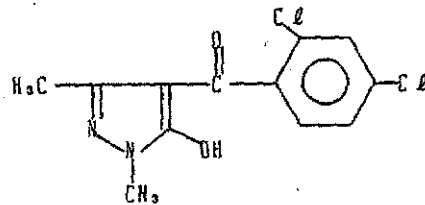
(1) 一般式〔I〕



(式中Xは水素原子またはメチル基を示し、Yは低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、フェノキシアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基を示す)

で表わされることを特徴とするピラゾール誘導体。

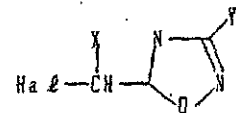
(2) 式〔II〕



〔II〕

で表わされる化合物と、

一般式〔III〕



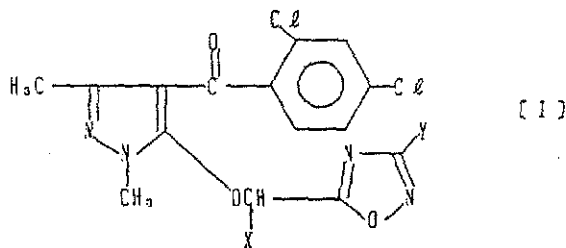
〔III〕

(式中Xは水素原子またはメチル基を示し、Yは低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、フェノキシアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基を示し、Haはハロゲン原子を示す)

で表わされるオキサジアゾールハロゲン化物とを反応させることを特徴とする一般式〔I〕

615

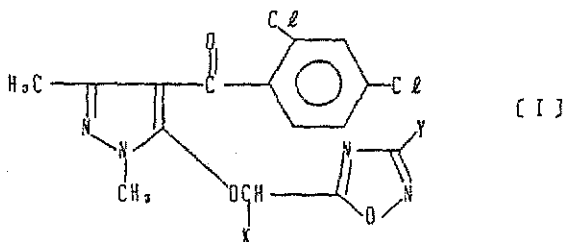
特開昭63-264584(2)



(式中Xは水素原子またはメチル基を示し、Yは低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、フェノキシアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基を示す)

で表わされるピラゾール誘導体の製造法。

(3) 一般式 [I]



3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なピラゾール誘導体、その製造法および該化合物を有効成分として含有する選択性除草剤組成物に関する。

〔従来の技術〕

現在、種々の除草剤が水稻作に用いられているが、その殆んどは1年生雑草には優れた効果を示すものの、多年生雑草には効果の劣るものが多く、そのためホタルイ、ミズガヤツリ、ウリカワ等の多年生雑草が増殖し、その防除が問題となっている。

多くの水田雑草は発生時期が一斉ではなく、長期にわたって発生すること、また除草剤散布時における生育状態も未発芽のものから或る程度生育の進んだものまで各種の発育段階のものが混在していることの為に、除草剤を1回散布するだけでは充分な効果が得られず、同種または異種の除草剤を数回にわたって散布する、いわゆる体系処理によって諸々の雑草を防除しているのが実情であ

る。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上記のような多量、多種かつ数回にわたる除草剤の散布は多くの労力を要するほか、経済的にもまた薬剤の残留の点からも問題がある。そこで農作業の省力化、省資源等の理由から1回の散布で水田に生育する1年生雑草および多年生雑草を防除する適期市が広くかつ、持続効果の長い除草剤を提供することが本発明の目的である。

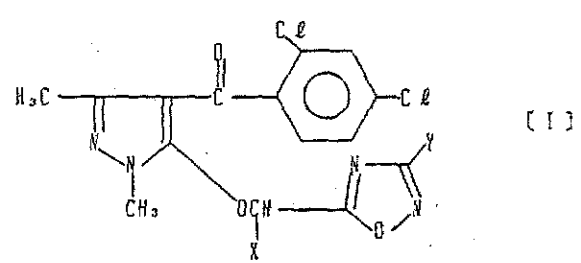
〔問題点を解決するための手段および作用〕

上記のような問題を解決するために、本発明者らは種々検討を重ねてきた結果、広範囲の雑草に効力を有し、更にこれらの雑草のなかでも従来防除が困難であり、かつ、有効な除草剤が皆無に近かったミズガヤツリ、ウリカワ、ホタルイ、ヘラオモダカなどの多年生雑草に著るしく効力の高い本発明の化合物を見出し、本発明を完成するに至った。また本発明の化合物は水稻に対する薬害が全くなく、安全に使用できるという特徴をも有する。

616
618

特開昭63-264584(3)

本発明は一般式〔I〕

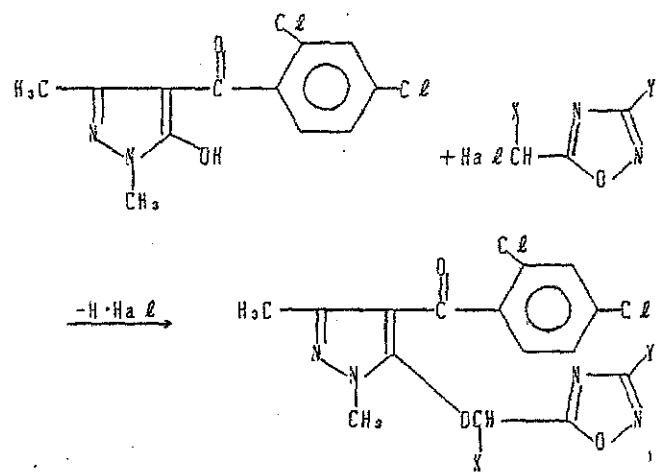


(式中Xは水素原子またはメチル基を示し、Yは低級アルキル基、低級アルコシアルキル基、フェノシアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基を示す)

で表わされる新規なピラゾール誘導体(以下本発明化合物という)、その製造法およびそれらを有効成分として含有する除草剤を提供する。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明化合物は種々の方法で製造することができるが、代表的な製造方法を下記反応式で示す。但し式中XおよびYは前記と同じ意味を表わし、Halはハロゲン原子を表わす。



これらの反応は反応溶媒の存在下あるいは不存在下に、適当な塩基を用いることによって本発明化合物を得る。反応溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、クロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニ

リン等の第3級アミンおよびアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、りん酸ヘキサメチルトリアミド等の極性溶媒等が用いられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ(5,4,0)-7-ウンデセン、ジメチルアニリン等の第3級アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ塩および水素化ナトリウムのような水素化金属等が用いられる。反応は、通常約0℃〜約150℃、好ましくは約20℃〜約100℃の反応温度で進行し、反応時間は、数分から約48時間程度である。

下記の第1表に本発明化合物の代表例を示すが、本発明はこれらの化合物のみに限定されるものではない。

第 1 表

化合物	X	Y	物理的定数
1	H	CH ₃	n _D ²⁵ 1.5755
2	CH ₃	CH ₃	n _D ²⁵ 1.5437
3	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	n _D ²⁵ 1.5840
4	H	CH ₂ OCH ₃	n _D ²⁵ 1.5693
5	H	CH ₂ O-C ₆ H ₄ -Cl	n _D ²⁵ 1.5900
6	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	n _D ²⁵ 1.5870

本発明化合物を除草剤として使用する場合、農薬補助剤を用いて農薬製造上一般に行われている方法により、例えば乳剤、水和剤、水溶剤、油剤、粉剤、粒剤等の製剤型態にして使用することができる。これら種々の製剤は実際の使用に際してはそのまま使用するか、または水で所定濃度に希釈して使用することができる。

農薬補助剤の具体例としては、例えば希釈剤、界面活性剤、安定剤、固着剤、エアゾル用噴射剤、共力剤等を挙げることができる。希釈剤としての溶剤は水、有機溶剤、例えば炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アルコールエーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、スルホキシド類を挙げることができる。また増量剤、固体担体としては無機質粉粒体、例えば消石灰、マグネシウム、石灰、石膏、炭酸カルシウム、珪土、パーライト、軽石、珪藻土、アルミナ、ゼオライト、粘土鉱物（滑石、パーミキュライト、カオリナイト）、植物性粉粒体（例えば澱粉、穀粉、ブドウ糖等）、合成樹脂粉粒体

（例えばフェノール樹脂、尿素樹脂、塩化ビニル樹脂）等を挙げることができる。界面活性剤としては、アニオン界面活性剤（例えばアルキル硫酸エステル類、アリールスルホン酸類、コハク酸塩類、ポリエチレングリコールアルキルアリールエーテル、硫酸エステル塩類）、カチオン界面活性剤（例えばアルキルアミン類、ポリオキシエチレンアルキルアミン類）、非イオン界面活性剤（例えばポリオキシエチレングリコールエーテル類、ポリオキシエチレングリコールエステル類、多価アルコールエステル類）、両性界面活性剤等を挙げることができる。その他、安定剤、固着剤、効力延長剤、分散安定剤、共力剤等を挙げることができる。

活性成分として使用する本発明化合物の量は製剤の形態および施用する方法、目的、時期および雑草の発生状況等によって適当に変更することができるが、一般的に使用する場合は0.6～40g/aであり、好ましくは2.5～20g/aである。

〔実施例〕

つぎに実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1

1, 3-ジメチル-4-(2, 4-ジクロルベンゾイル)-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサゾール-5-イル)メチルオキシピラゾール（化合物No.1）の合成

1, 3-ジメチル-4-(2, 4-ジクロルベンゾイル)-5-ヒドロキシピラゾール1.43g、3-メチル-5-クロルメチル-1, 2, 4-オキサゾール0.8gおよび炭酸カリウム0.83gをアセトニトリル50mlに加え、攪拌しながら16時間還流した。反応混合液を冷却してから無機物を濾別したのち、アセトニトリルを留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、ベンゼン/酢酸エチル=10/1(V/V)で展開〕で精製し、1.4gの目的物を得た

(n_D^{25} 1.5755)。

実施例2

1, 3-ジメチル-4-(2, 4-ジクロルベンゾイル)-5-(3-メトキシメチル-1, 2, 4-オキサゾール-5-イル)メチルオキシピラゾール（化合物No.4）の合成

1, 3-ジメチル-4-(2, 4-ジクロルベンゾイル)-5-(ヒドロキシピラゾール1.43g、3-メトキシメチル-5-クロルメチル-1, 2, 4-オキサゾール0.98gおよび炭酸カリウム0.83gをアセトニトリル50mlに加え、16時間還流した。反応混合液を冷却してから、無機物を濾別したのち、アセトニトリルを留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、ベンゼン/酢酸エチル=10/1(V/V)で展開〕で精製し、1.41gの目的物を得た

(n_D^{25} 1.5693)。

実施例3

粒剤の製造

本発明化合物No.1を10部（部は重量部を示し、以下同じ）、ペントナイト50部、およびタルク

618
617

特開昭63-264584(5)

40部を均一に混合、粉碎した後、少量の水を加えて攪拌、混合、捏和し、押出式造粒機で造粒し乾燥して粒剤にする。

5段階（5は完全枯死、1は全く影響無しを示す）に分けて表示した。また△は葉害無しを表わす。

実施例 4

水和剤の製造

本発明化合物No.4を20部、ジークライト65部、ホワイトカーボン10部およびソルポール5039（商品名：東邦化学工業製界面活性剤）5部を混合、粉碎して水和剤とした。

実施例 5

湛水条件における除草効果試験

5,000分の1アール　ワグネルポットに水田土壌を入れた後、水を入れて混和し、水深を2.0cmとする。タイヌビエ、コナギ、ミゾハコベ、キカシグサ、カヤツリグサ、ホタルイ、ヘラオモダカの種子を播種し、ウリカワ、ミズガヤツリの塊茎を置床した。翌日、その水面へ所定の葉量となる様に実施例3のようにして製剤した粒剤を処理した。処理後21日目に除草効果を調査し、第2表の結果を得た。生育抑制程度の数値は5～1の

第 2 表

化合物 No.	処理量 g/㎡	ミゾハコベ	キカシグサ	カヤツリグサ	ウリカワ	ヘラオモダカ	ホタルイ	ミズガヤツリ	種
1	1.0	5	5	5	5	5	5	5	△
	5	4	4	5	4	4	4	4	△
	2.5	4	4	5	3	3	4	3	△
2	1.0	5	5	5	4	4	4	4	△
	5	4	4	5	3	3	3	3	△
	2.5	2	2	4	2	2	2	2	△
3	1.0	5	5	5	4	4	4	4	△
	5	4	4	5	3	3	3	3	△
	2.5	3	2	4	2	2	3	2	△
4	1.0	5	5	5	5	5	5	5	△
	5	4	4	5	5	5	5	4	△
	2.5	3	3	5	3	3	3	3	△
5	1.0	5	5	5	5	5	5	4	△
	5	5	5	5	4	4	5	3	△
	2.5	5	5	5	3	3	3	2	△
6	1.0	5	5	5	5	5	5	4	△
	5	5	5	5	3	3	4	3	△
	2.5	3	3	4	1	1	3	2	△



USE OF CoMFA IN VALIDATING THE CONFORMATION USED IN DESIGNING 4-(1H-BENZIMIDAZOLE-2-CARBONYL)PIPERIDINES WITH H_1/NK_1 RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY

Roy J. Vaz,* George D. Maynard, Elizabeth M. Kudlacz, Larry D. Bratton,
John M. Kane, Scott A. Shatzer, and Robert W. Knippenberg

Hoechst Marion Roussel, Inc., 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215

Abstract: Support for the conformation used in the design of a series of 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with dual histamine H_1 /tachykinin NK_1 receptor antagonist activity has been presented. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) for both receptor binding affinities of the series as well as overlays with several crystal structures of selective receptor antagonists support the conformation.

© 1997 Elsevier Science Ltd.

The design rationale for the dual histamine H_1 and tachykinin NK_1 receptor antagonists described in the earlier publication¹ centered around designed 3-arylpyrrolidine dual NK_1 and NK_2 receptor antagonists² and the histamine receptor antagonist MDL 28,163³ (Figure 1), Compound 38 (Table 1) (H_1 IC_{50} = 59 nM⁴). The design of the 3-arylpyrrolidine dual NK_1 and NK_2 receptor antagonists,² included constraints on SR 48,968⁵ to design MDL 103,220 and then overlays of the low energy conformations of MDL 103,220 with those of CP 96,345⁶ to design MDL 105,212 (Figure 1). Combining the benzimidazole substructure from MDL 28,163 with the N-(3,4,5-trimethoxybenzamido)-3-aryl pyrrolidine substructure from MDL 105,212 lead to the design of dual H_1/NK_1 antagonists such as 2, MDL 103,896, and the analogs in Table 1. The compounds in Table 1 were used in the construction of Comparative Molecular Field Analyses (CoMFA)⁷ for both histamine H_1 and tachykinin NK_1 receptor affinity.

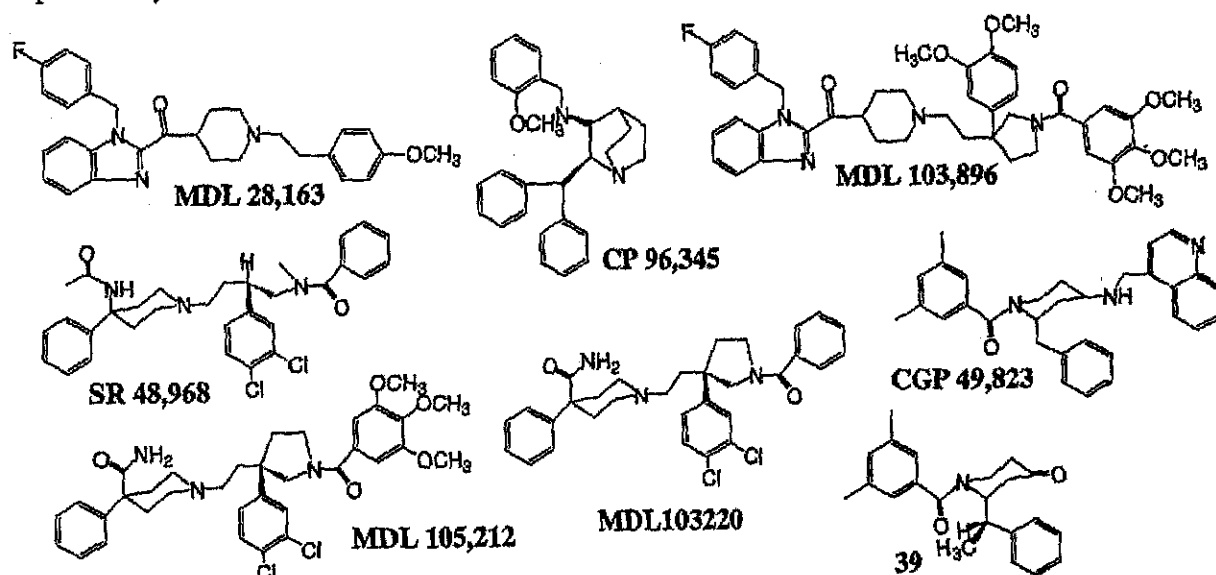
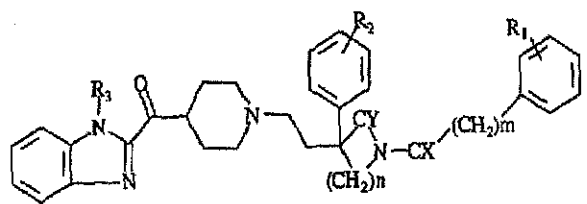
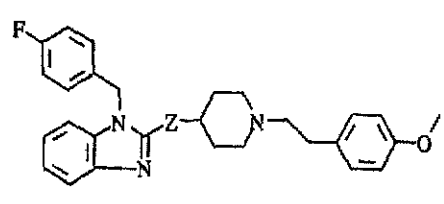


Figure 1: MDL 28,163, SR 48,968, CGP 49,823 and other molecules from earlier work.

620
620

Table 1: Structures used together with activities both measured and fitted from the CoMFA using alignment A in Figure 2a.

Compd	X	Y	n	m	R1	R2	R3	Z	pNK1	pH1	pNK1(fit)	pH1(fit)
1	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	4-F-PhCH ₂		5.91	6.80	6.37	6.77
2	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	4-F-PhCH ₂		7.36	6.48	6.92	6.38
3	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	morpholinoethyl		7.82	6.26	7.68	6.32
4	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	2-PyridylCH ₂		7.50	6.36	7.44	6.41
5	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	4-F-PhCH ₂		7.47	6.55	7.28	6.45
6	O	H ₂	3	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	4-F-PhCH ₂		6.54	6.67	6.52	6.79
7	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	2,4-F ₂	4-F-PhCH ₂		6.52	6.36	7.19	6.46
8	H ₂	O	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	4-F	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		6.93	6.60	6.92	6.64
9	O	H ₂	2	1	3-OCH(CH ₃) ₂	3,4-OCH ₂ O	4-F-PhCH ₂		6.54	6.60	6.27	6.58
10	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		7.51	6.47	7.61	6.31
11	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	4-F-PhCH ₂		7.47	6.63	7.31	6.46
12	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	-		7.44	6.30	7.32	6.31
13	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	2-PyridylCH ₂		7.56	6.44	7.56	6.39
14	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	-		6.98	5.71	7.08	5.96
15	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	-		7.27	6.39	7.22	6.29
16	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4-OCH ₂ O	4-F-PhCH ₂		6.84	6.69	6.89	6.58
17	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	4-Cl ₃	4-F-PhCH ₂		6.93	6.33	7.12	6.44
18	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	4-CH ₃ O ₂ C-PhCH ₂		7.65	5.93	7.98	5.94
19	O	H ₂	2	0	-	3,4,-(OMe) ₂	4-F-PhCH ₂		6.21	6.62	5.75	6.67
20	O	H ₂	2	0	2,4-Cl ₂	3,4-OCH ₂ O	4-F-PhCH ₂		5.00	6.89	5.40	6.85
21	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	HO ₂ C(CH ₂) ₃		7.76	5.00	7.70	5.02
22	O	H ₂	2	0	2,3,4-(OMe) ₃	3,4-OCH ₂ O	4-F-PhCH ₂		6.43	6.59	6.31	6.60
23	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		7.59	6.42	7.61	6.41
24	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	2-HO ₂ CPhO(CH ₂) ₃		7.57	5.04	7.37	5.13
25	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	2-CH ₃ O ₂ CPhO(CH ₂) ₃		7.81	6.00	7.74	6.00
26	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	2-FuranylCH ₂ OCH ₂ CH ₂		7.93	6.35	7.92	6.24
27	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	4-OMe	2-PyridylCH ₂		7.37	6.30	7.52	6.30
28	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	4-F	2-PyridylCH ₂		7.66	6.25	7.47	6.39
29	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		7.39	6.20	7.34	6.28
30	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	4-CH ₃ O ₂ C-PhCH ₂		7.63	6.02	7.61	5.87
31	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-Cl ₂	CH ₃ CH ₂ O ₂ C(CH ₂) ₃		7.57	6.02	7.53	6.12
32	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	2-FuranylCH ₂		7.68	6.53	7.71	6.47
33	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	3-PyridylCH ₂		7.57	6.38	7.56	6.41
34	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	4-HO ₂ CPhCH ₂		7.45	4.47	7.57	4.47
35	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,-(OMe) ₂	4-HO ₂ CPhCH ₂		7.00	4.56	7.14	4.47
36	O	H ₂	2	0	3,4,5-(OMe) ₃	-	4-PyridylCH ₂		7.43	6.55	7.36	6.53
37							-N=		5.86	7.33	5.75	7.35
38							-(C=O)-		5.28	7.23	5.40	7.23

The structures shown in Table 1 were constructed in the two conformations (two alignments) shown in Figure 2 and were subjected to a 3D-QSAR, CoMFA. Conformation A was derived by conformational searching to locate low energy overlay conformations between the 3-arylpyrrolidines, CP 96,345 and various other NK₁ selective receptor ligands². Conformation B was selected solely on the basis of low relative energy. In Table 1, only compounds 5 and 28 were optically pure. However, all the other compounds were constructed such that the chiral center was *R*. Compounds 4, 13, 27, 28, and 33 have either a 2- or 3-picoyl group. For each CoMFA alignment, two conformations for each of these compounds were constructed with the pyridyl nitrogen pointing either outwards with respect to the rest of the molecule or inwards (shielded). Then for each alignment, analyses for both H₁ receptor affinity and NK₁ receptor affinity were done, with the conformation of these compounds having the pyridyl nitrogen on the same side. In both alignment A and B, the conformation with the pyridyl nitrogen exposed, produces the more statistically significant CoMFA. A similar set of analyses was performed for both H₁ and NK₁ activities with the morpholino nitrogen as a free base and in a protonated state in compound 3. Both analyses with the free base were more statistically significant.

CP96345 free base
Compound 39
Compound 5
Compound 36 (MDL28163)

(a) overlay of Compound 5 in
Conformation A on crystal
conformations

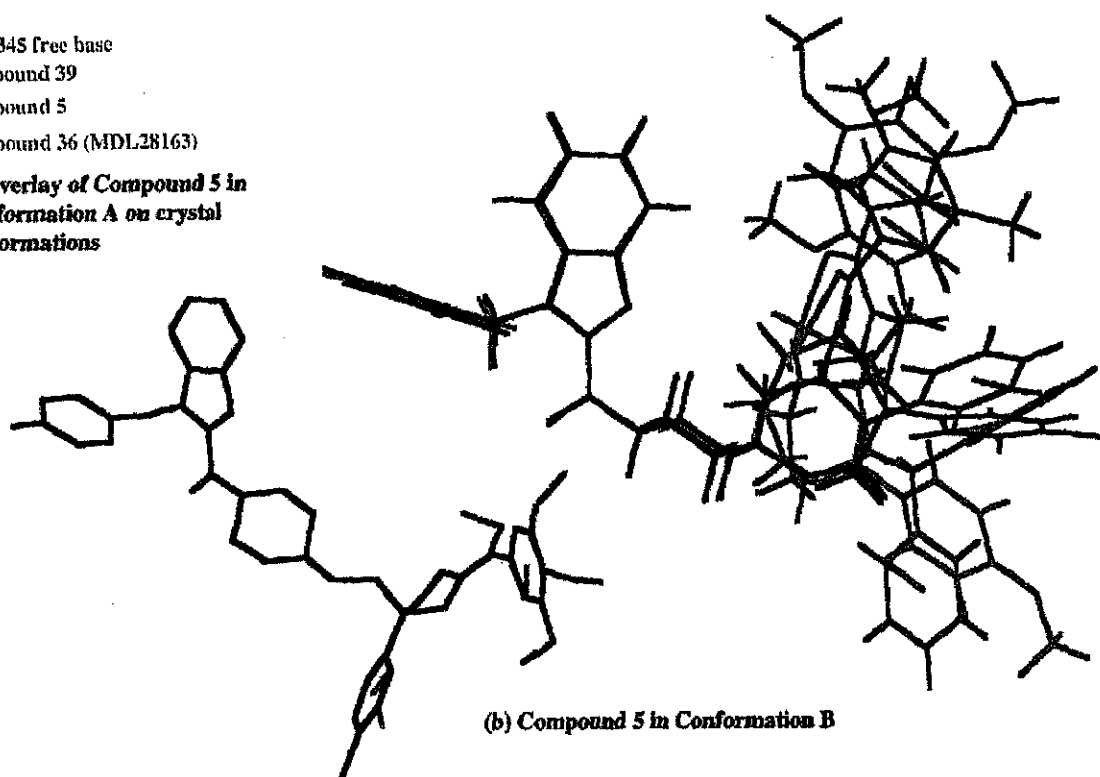
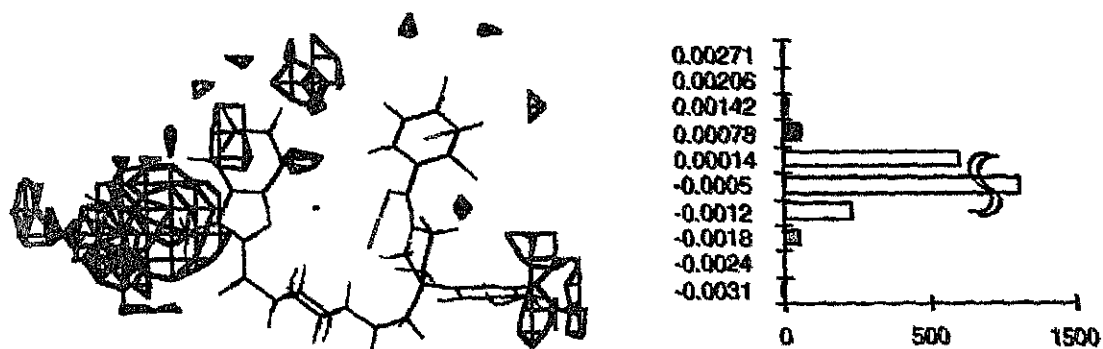


Figure 2: Compound 5 in the two conformations that were evaluated. (a) Conformation A has various crystal structures of selective antagonists overlaid. (b) Conformation B which had worse statistical significance in CoMFA than Conformation A

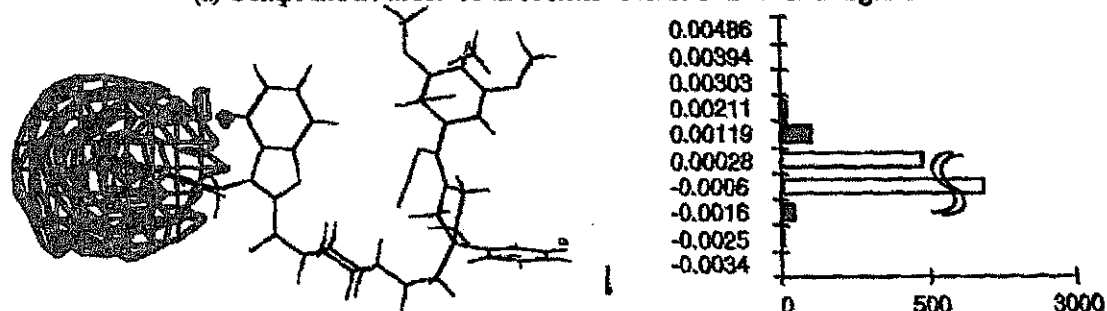
The statistical analysis of the CoMFA's obtained from these two alignments (with the pyridyl nitrogens exposed for the compounds 4, 13, 27, 28, and 33 and the morpholino nitrogen in the free base form in compound 3) are in Table 2. Besides providing a more statistically significant correlation with cross-validation, alignment A, is supported by two other pieces of information. The first is the overall overlap with the crystal structure of compound 38, MDL 28,163.⁸ The second is the overlap with the crystal structure of the free base form of CP 96,345 (Cambridge Crystallographic Database Ref. Code YAFJOE).⁹ Also, recent¹⁰ crystallographic data¹¹ on one of the chiral intermediates, compound 39 (Figure 1), involved in the synthesis of conformationally restricted analogs of NK₁ antagonist CGP 49,823 (Figure 1), also allowed a nice overlay with the alignment A (Figure 2a). This overlay shows 5, and the crystal structure of compound 39. The key to this overlay is the excellent overlap provided by the two benzene rings of CP 96,345, those of compound 39 and those in 5, the overlay of the lone pair of the hydrogen bond acceptors (the oxygen of the carbonyl group in compound 5 the secondary amine in CP 96,345 and the oxygen of the amide carbonyl in compound 39 as shown in magenta, as well as the tertiary amine of CP 96,345, the position in compound 39 corresponding to the tertiary amine of CGP 48,923 and the piperidine nitrogen in cpd 5. These were the same groups used in overlapping molecules for all the CoMFA work done.

Table 2: PLS results from the CoMFA performed on the H1 and NK1 antagonist activities using the two alignments shown in Figures 2a and 2b. The regions used had a 1 Å grid spacing.

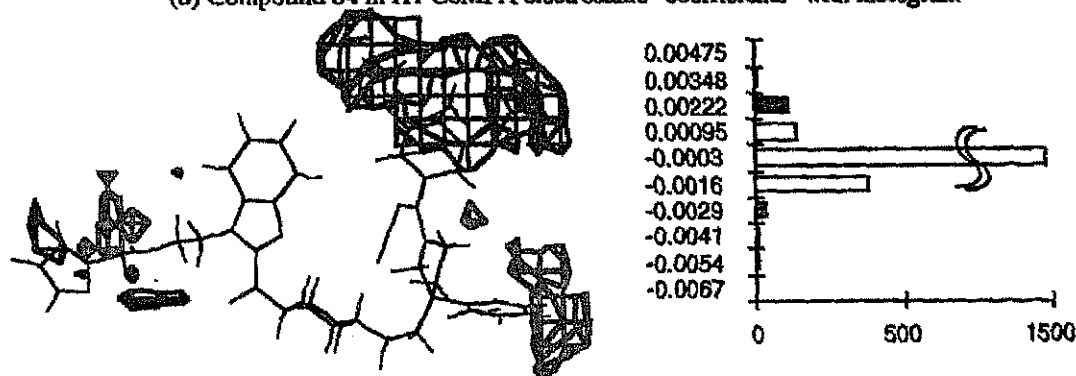
	component 1	component 2	component 3	component 4	component 5
NK₁ alignment A					
Standard Error of Prediction	0.512	0.481	0.48	0.471	0.492
q _{squared}	0.495	0.568	0.582	0.609	0.587
Standard Error of Estimate	0.444	0.37	0.287	0.23	
r _{squared}	0.621	0.744	0.851	0.907	
contribution:					
steric				0.674	
electrostatic				0.326	
H₁ alignment A					
Standard Error of Prediction	0.297	0.25	0.232	0.232	0.227
q _{squared}	0.773	0.843	0.868	0.873	0.881
Standard Error of Estimate	0.246	0.178	0.142	0.111	0.094
r _{squared}	0.844	0.92	0.951	0.971	0.98
contribution:					
steric					0.476
electrostatic					0.524
NK₁ alignment B					
Standard Error of Prediction	0.511	0.502	0.498	0.495	0.512
q _{squared}	0.497	0.529	0.55	0.568	0.552
Standard Error of Estimate	0.441	0.382	0.293	0.218	
r _{squared}	0.625	0.727	0.844	0.916	
H₁ alignment B					
Standard Error of Prediction	0.401	0.37	0.377	0.418	0.453
q _{squared}	0.586	0.657	0.654	0.586	0.529
Standard Error of Estimate	0.325	0.273			
r _{squared}	0.727	0.813			

62-1
C27

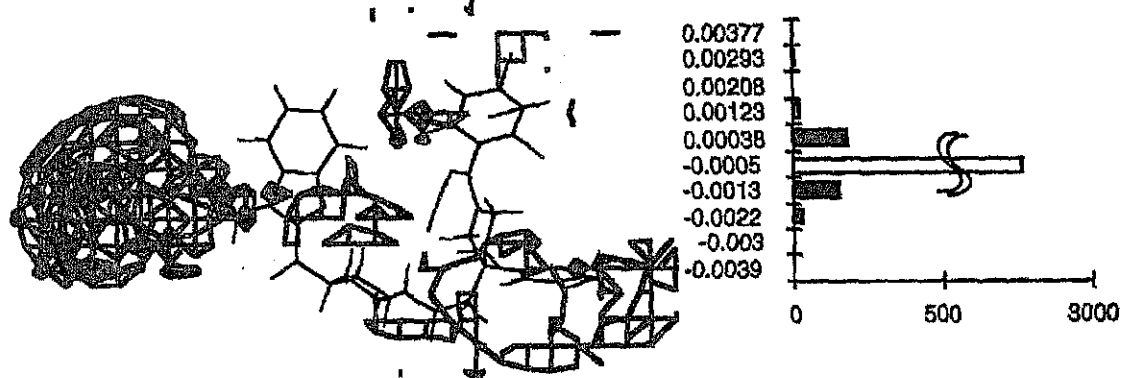
(a) Compound 20 in H1 CoMFA steric "coefficients" with histogram



(b) Compound 34 in H1 CoMFA electrostatic "coefficients" with histogram



(c) Compound 26 in NK1 CoMFA steric "coefficients" with histogram



(d) Compound 20 in NK1 CoMFA electrostatic "coefficients" with histogram

Figure 3: (Coefficient)*(Standard Deviation) or "coefficient" plots with active compounds shown in the steric "coefficient" plots and less active compounds in the electrostatic "coefficient" plots.

624
625

The CoMFA standard deviation times QSAR coefficient" plots, also called the coefficient plots in the text here for both the steric as well as the electrostatic fields for the NK₁ as well as the H₁ 3D-QSAR's are shown in Figure 3. Figure 3a shows one of the most active H₁ antagonists in the dual antagonist series in the H₁ steric coefficient plot with the fluorobenzyl group occupying the positive contour region where steric substitution enhances antagonist activity. Figure 3b shows one of the least active H₁ antagonists in the dual antagonist series in the H₁ electrostatic coefficient plot with the carboxyl group occupying the coefficient region that supports positively charged groups. Figure 3c shows one of the most active NK₁ antagonists in the dual antagonist series in the NK₁ steric coefficient plot with the tri methoxy substituted phenyl ring of the benzamide group occupying a positive contour region. Figure 3d shows one of the least active NK₁ antagonists in the dual antagonist series in the NK₁ electrostatic coefficient plot.

An overall observation made on the two sets of coefficient plots is that the benzamide end of the molecules in Table 1 seem to harbor NK₁ antagonist activity without significantly affecting H₁ antagonist activity. The benzimidazole end of the structures (the other end) affects H₁ antagonist activity without adversely affecting NK₁ antagonist activity. This could account for a single molecule with functionality at different ends having dual antagonist activity against different receptors without necessarily adopting two low energy conformations. Again, the overlap of compound 5 with the three structures having selective antagonist activity against H₁ and NK₁ activity respectively with very little in common between the two (Figure 2a) supports this observation.

Conclusion

Support of the conformation used to design dual antagonists of the H₁ and NK₁ receptors has been provided using statistical (3D-QSAR CoMFA) validation as well as overlap with selective H₁ and NK₁ receptor antagonists with little in common between them.

References and Notes

1. Maynard, G. D.; Bratton, L. D.; Kane, J. M.; Burkholder, T. P.; Santiago, B.; Stewart, K. T.; Kudlacz, E. M.; Shatzer, S. A.; Knippenberg, R. W.; Farrell, A. M.; Logan, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *accompanying paper*.
2. Burkholder, T. P.; Kudlacz, E. M.; Le, T. B.; Knippenberg, R. W.; Shatzer, S. A.; Maynard, G. D.; Webster, M. E.; Horgan, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 951.
3. Carr, A. A.; Hay, D. A.; Kane, J. M.; Staeger, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1399.
4. Kudlacz, E. M.; Shatzer, S. A.; Logan, D. E.; Olsen, K.; Knippenberg, R. W.; Hsieh, L.; Esteve, H.; Kehne, J.; Maynard, G. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1997**, *in press*.
5. (a) Emonds-Alt, X.; Vilain, P.; Goulaouic, P.; Proietto, V.; Van Broeck, D.; Advenier, C.; Naline, E.; Naliat, G.; Le Fur, G.; Breliere, J.-C. *Life Sci.* **1992**, *50*, PL101. (b) Emonds-Alt, X.; Proietto, V.; Van Broeck, D.; Advenier, C.; Naliat, G.; Le Fur, G.; Breliere, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 925.
6. (a) Lowe, J. A. III *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 527. (b) McLean, S. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 297.
7. Cramer, R. D. III; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959.
8. X-ray analysis of MDL 28,163 was performed by Dr. J. C. Huffman (1994, Report No. 94703).
9. Lowe, J. A. III; Drozda, S. E.; Snider, R. M.; Longo, K. P.; Zorn, S. H.; Morrone, J.; Jackson, E. R.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Bordner, J.; Nagahisa, A.; Kanai, Y.; Suga, O.; Tsuchiya, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2591.
10. (a) Veenstra, S. J.; Hauser, K.; Betschart, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 347. (b) Veenstra, S. J.; Hauser, K.; Betschart, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 351.
11. Thanks to S. J. Veenstra who provided the crystallographic information for compound 10 in ref 10a.

626
826

**Das Original lässt leider keine bessere
Reproduktionsqualität zu!**

**Mit freundlichem Gruß
UB / TIB Hannover**

**Due to bad print quality of the publication, it's
not possible to provide you with better
duplication!**

**Best regards
UB / TIB Hannover**



SYNTHESIS AND SAR OF 4-(1H-BENZIMIDAZOLE-2-CARBONYL)PIPERIDINES WITH DUAL HISTAMINE H₁/TACHYKININ NK₁ RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY

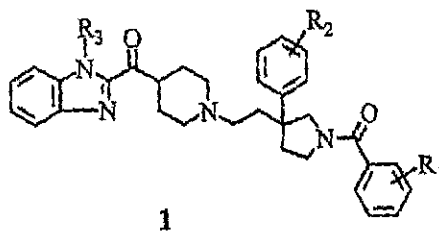
George D. Maynard,* Larry D. Bratton, John M. Kane, Timothy P. Burkholder, Braulio Santiago, Kenneth T. Stewart, Elizabeth M. Kudlacz, Scott A. Shatzer, Robert W. Knippenberg, Amy M. Farrell, and Deborah E. Logan

Hoechst Marion Roussel, Inc., 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215-6300

Abstract: A series of 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with dual histamine H₁/tachykinin NK₁ receptor antagonist activity has been prepared. Factors affecting receptor binding affinities and oral activity in this series are described. © 1997 Elsevier Science Ltd.

Due probably to the involvement of other mediators such as Substance P (SP), histamine H₁ receptor antagonists provide incomplete symptomatic relief in allergic rhinitis and related allergic inflammatory conditions.¹ The possibility that combined blockade of both histamine and substance P receptors might produce a significantly improved reduction of allergic symptoms has prompted us to explore the therapeutic potential of dual H₁/NK₁ receptor antagonism.² To this end, we have utilized molecular modeling as described in the accompanying paper³ to design 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines **1** with dual H₁/NK₁ receptor antagonist activity (Figure 1). The chemical synthesis and structure-activity relationships (SAR) of this series are described.

Figure 1

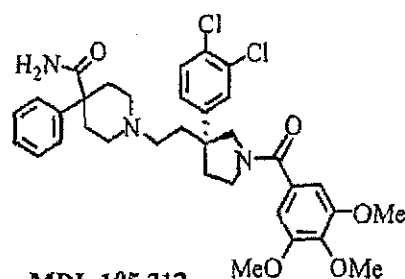


The design and synthesis of potent dual NK₁/NK₂ receptor antagonists, including MDL 105,212,⁴ and selective H₁ receptor antagonists, including MDL 28,163,⁵ has previously been reported from our laboratories (Figure 2). Based on SAR observed with the NK₁/NK₂ dual antagonists, we anticipated that NK₁ receptor affinity could be retained in hybrid structures **1** incorporating features from antihistamines such as MDL 28,163 in combination with the N-(3,4,5-trimethoxybenzamido)-3-arylpyrrolidine substructure. Since methoxylation of the phenethyl group of MDL 28,163 analogs significantly improves antihistaminic activity, we hoped that antihistaminic activity might likewise be enhanced by appropriately positioned methoxy groups in the dual H₁/NK₁ receptor antagonists. Hence, molecular modeling overlaps³ between the histamine H₁ receptor

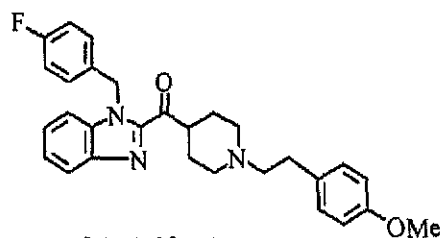
626
127

antagonist MDL 28,163 and the proposed 3-arylpyrrolidines led us to select the 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidines 1a and 1b as initial targets (see Table 1). Our SAR exploration then focused on varying R_1 , R_2 , and R_3 on structure 1.

Figure 2



MDL 105,212

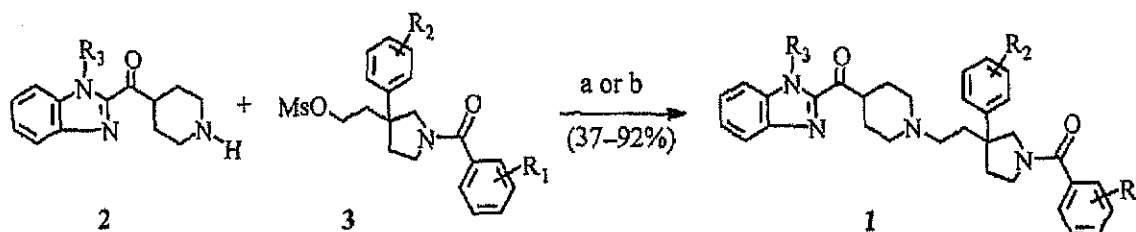
NK₁ IC₅₀ = 3 nMNK₂ IC₅₀ = 8 nMH₁ IC₅₀ >10,000 nM

MDL 28,163

H₁ IC₅₀ = 59 nMNK₁ IC₅₀ = 5200 nMNK₂ IC₅₀ = 3388 nM

Target compounds 1 were obtained either by reaction of benzimidazoylpiperidines 2 with mesylates 3 as shown in Scheme 1 or by alkylation of the benzimidazole 1-position as illustrated in Scheme 4. The various 4-(1*H*-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines 2 were prepared via the methods outlined in Schemes 2 and 3 and applied to the preparation of specific examples as listed in Table 1. Racemic 3-arylpyrrolidines 3 were prepared from the corresponding phenylacetonitriles in five steps with minor variations from the published route.^{4,6}

Scheme 1

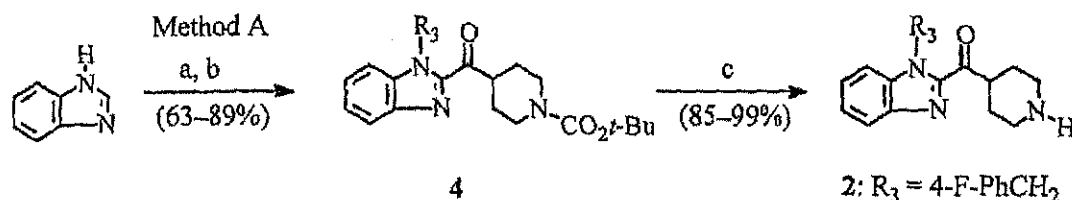


Reaction conditions: (a) aq NaHCO₃/THF or aq Na₂CO₃/THF, (b) DIEA/CH₃CN.

In Scheme 1, nucleophilic displacement of the mesylate function, which is at a sterically hindered center, with the relatively bulky benzimidazoylpiperidines was often a slow reaction. Reactions between amines and mesylates in THF/water in the presence of sodium bicarbonate or sodium carbonate often required heating at reflux for 2–3 days for complete consumption of mesylate. Yields obtained by this method varied considerably and were often less than 50% of theory. Improvements in the rates of reactions and yields were effected by conducting the displacement reactions in refluxing anhydrous acetonitrile in the presence of diisopropylethylamine. Displacement reactions conducted in acetonitrile/DIEA were sometimes accelerated by using the benzimidazoylpiperidine hydriodic acid salts. To improve solubility for oral administration and handling characteristics, the product benzimidazoylpiperidines 1 were often converted to acid salts.

The preparation of **2** ($R_3 = 4\text{-F-PhCH}_2$) was accomplished using an adaptation of previously published chemistry from our laboratories (Scheme 2).^{5,7} By this route, R_3 is incorporated in the first step of the synthesis (Method A) and must be stable to metallation at the benzimidazole 2-position. The desire for a more versatile and convenient means of varying R_3 prompted us to devise the new route shown in Scheme 3.

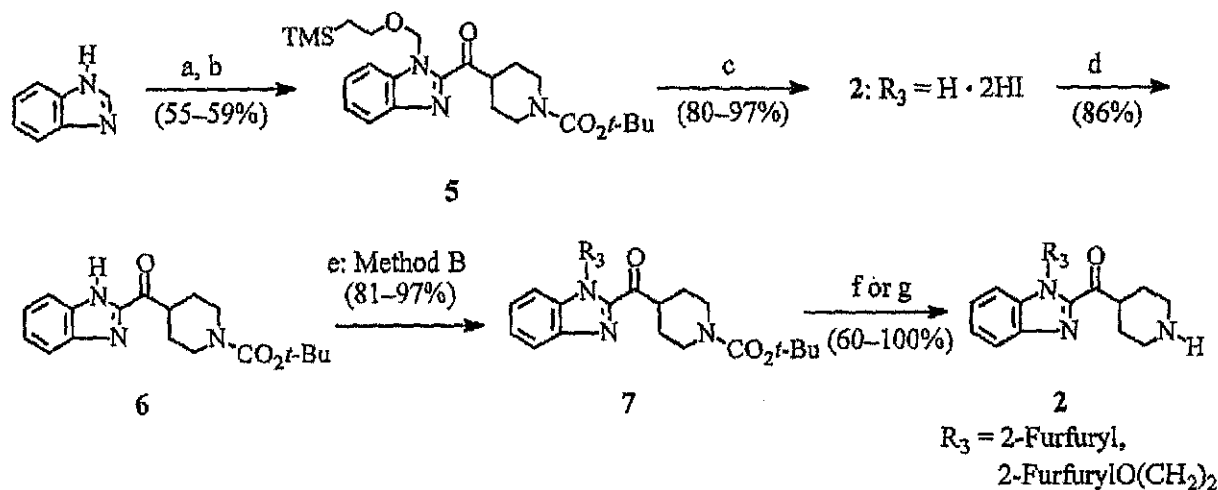
Scheme 2



Reaction conditions: (a) *i*: NaH, DMF; *ii*: 4-F-PhCH₂Cl; (b) *i*: *n*-BuLi, THF; *ii*: *N*-*tert*-butylcarbonate-protected 4-(*N*-methoxy-*N*-methyl-carboxamido)-1-piperidine, (c) *i*: trifluoroacetic acid; *ii*: aq NaHCO₃.

As shown in Scheme 3, protection of benzimidazole with 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (SEMCl) followed by metallation and reaction with *N*-*tert*-butylcarbonate-protected 4-(*N*-methoxy-*N*-methyl-carboxamido)-1-piperidine provided benzimidazoylpiperidine **5** in good yield. Although selective removal of the SEM group proved difficult, simultaneous removal of both protecting groups from **5** with hydriodic acid efficiently gave the bis-hydriodic acid salt **2** ($R_3 = \text{H}$). Treatment of this material with di-*tert*-butyldicarbonate in

Scheme 3



Reaction conditions: (a) *i*: NaH, DMF; *ii*: SEMCl; (b) *i*: *n*-BuLi, THF; *ii*: *N*-*tert*-butylcarbonate-protected 4-(*N*-methoxy-*N*-methyl-carboxamido)-1-piperidine, (c) 48% HI, 50 °C; (d) (BOC)₂O, 1 M NaHCO₃, *t*-BuOH; (e) $R_3\text{OH}$, DEAD, Ph₃P, THF; (f) *i*: trifluoroacetic acid, *ii*: aq NaHCO₃, CH₂Cl₂. (g) *i*: 4 N HCl dioxane, *ii*: aq NaHCO₃, CH₂Cl₂.

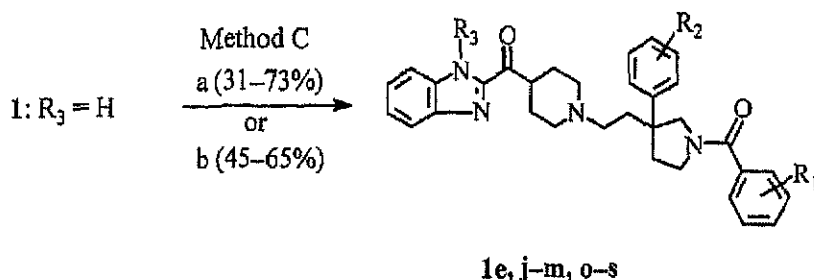
the presence of sodium bicarbonate selectively protected the piperidine nitrogen to give **6**. As exemplified, **6** efficiently participates in the Mitsunobu reaction⁸ to give alkylation at the benzimidazole 1-position (Method B). Removal of the *tert*-butylcarbonate protecting group in **7** was accomplished under acidic conditions with **4**

628

N HCl in dioxane, conditions which provided the best results with analogs bearing acid-sensitive functionality at R_3 . The resulting acid salts were neutralized prior to their use in Scheme 1.

Alternatively, variation of the benzimidazole 1-substituent was accomplished as exemplified in Scheme 4. Unsubstituted benzimidazoylpiperidines **1** ($R_3 = H$) were readily prepared from the bis-hydriodic acid salt of **2** ($R_3 = H$) as described in Scheme 1. These compounds were then alkylated at the benzimidazole 1-position with various electrophiles to obtain the desired final products.

Scheme 4



Reaction conditions: (a) R_3X ($X = \text{halogen}$), K_2CO_3 , acetone/water, reflux., (b) R_3X ($X = \text{halogen}$), DBU, CH_3CN , reflux.

The human histamine H_1 and guinea pig lung tachykinin NK_1 receptor IC_{50} values of key compounds from this effort are summarized in Table 1.^{9,10} Entries **1a-c** of Table 1 illustrate that, consistent with the SAR that we have observed with other substituted pyrrolidine derivatives (e.g., MDL 105,212), the 3,4,5-trimethoxybenzamide substituent is important for maintaining adequate NK_1 receptor binding affinity. Modifications in this region of the molecule did not produce large effects on H_1 receptor binding. In contrast to our expectations based on the SAR of MDL 28,163 and analogs, it was found that methoxylation of the phenyl ring at the pyrrolidine 3-position did not enhance H_1 receptor binding affinity (e.g., **1b** vs. **1i**). As illustrated by entry **1g**, ortho substitution on the 3-phenyl ring decreased binding affinity at both receptors of interest. Derivatives with $R_2 = H$ such as **1i** and **1k**, displayed equivalent or improved dual receptor binding relative to the corresponding substituted analogs.

H_1 receptor binding affinities were profoundly affected by modifications at the benzimidazole 1-position. Lipophilic benzimidazole 1-substituents are required for good H_1 receptor binding. Hence, carboxylic acid-containing benzimidazole 1-substituents gave very poor binding affinity at the H_1 receptor whereas less polar heteroatom-containing substituents such as 2-ethoxyethyl or picolyl were compatible with adequate H_1 receptor binding affinity. Benzimidazole 1-substituents with suitably positioned heteroatoms slightly enhanced NK_1 receptor binding (e.g., **1h** vs. **1j**). A more quantitative accounting of substituent effects in this series of compounds was obtained using comparative molecular field analysis (CoMFA).³

In vitro, compound **1b** acted as a pure antagonist at both receptors of interest. Thus, compound **1b** inhibited histamine-induced contraction of guinea pig ileum in a concentration-dependent fashion with a

calculated pA_2 value of 7.52 and produced a dose-dependent inhibition of SP-induced increases in phosphatidylinositol turnover in UC11 cells with a computed pA_2 value of 7.18.⁹ Based on this data, it was anticipated that **1b** and analogs possessing a similar balance of receptor binding affinities would act as dual antagonists in vivo.

Table 1

Compd	R ₃ Attachment		R ₁	R ₂	R ₃	H ₁ IC ₅₀	NK ₁ IC ₅₀
	Method					(nM) ⁹	(nM) ⁹
1a	A		H	3,4-(MeO) ₂	4-F-PhCH ₂	240	611
1b	A		3,4,5-(MeO) ₃	3,4-(MeO) ₂	4-F-PhCH ₂	309	31
1c^a	A		3,4,5-(EtO) ₃	3,4-(MeO) ₂	4-F-PhCH ₂	158	1239
1d^b	A		3,4,5-(MeO) ₃	3,4-OCH ₂ O	4-F-PhCH ₂	204	146
1e^a	C		3,4,5-(MeO) ₃	4-MeO	2-Picolyl	500	42
1f	A		3,4,5-(MeO) ₃	4-CF ₃	4-F-PhCH ₂	473	117
1g	A		3,4,5-(MeO) ₃	2,4-F ₂	4-F-PhCH ₂	436	296
1h^a	A		3,4,5-(MeO) ₃	3,4-Cl ₂	4-F-PhCH ₂	124	92
1j^a	A		3,4,5-(MeO) ₃	H	4-F-PhCH ₂	233	34
1j^b	C		3,4,5-(MeO) ₃	3,4-Cl ₂	2-Picolyl	437	32
1k	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	2-Picolyl	366	27
1l	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	3-Picolyl	416	27
1m	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	4-Picolyl	285	37
1n	-		3,4,5-(MeO) ₃	H	H	500	36
1o	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	4-MeO ₂ C-PhCH ₂	1210	23
1p^c	C ^d		3,4,5-(MeO) ₃	H	4-HO ₂ C-PhCH ₂	3420	36
1q	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	2-MeO ₂ C-PhO(CH ₂) ₃	994	16
1r^c	C ^d		3,4,5-(MeO) ₃	H	2-HO ₂ C-PhO(CH ₂) ₃	9447	27
1s^b	C		3,4,5-(MeO) ₃	H	EtO(CH ₂) ₂	381	26
1t	B		3,4,5-(MeO) ₃	H	2-Furfuryl	293	21
1u	B		3,4,5-(MeO) ₃	H	2-FurfurylO(CH ₂) ₂	446	12

^aMaleate salt, ^bMethane sulfonate salt, ^cHydrochloride salt, ^dPrepared by hydrolysis of the corresponding ester derivative, ^eData for selective receptor ligands: Histamine, H₁ IC₅₀ ≈ 1 μM; Terfenadine, H₁ IC₅₀ = 563 nM, NK₁ IC₅₀ >10,000 nM; Substance P, NK₁ IC₅₀ = 0.24 nM; CP 96,345, H₁ IC₅₀ ≈ 10,000 nM, NK₁ IC₅₀ = 0.56 nM.

Unfortunately, oral administration of **1b** as a solution was precluded by poor solubility in a variety of vehicles. Subsequently, it was found that the maleate salt of **1b** could be administered orally as a solution in 40% hydroxypropyl-β-cyclodextrin and that it inhibited the histamine-induced skin wheal response in guinea

632
631

pigs with an ED₅₀ of 18.9 mg/kg.⁹ The relatively poor oral potency was hypothesized to arise primarily from a combination of low aqueous solubility (< 0.1 µg/mL in 50 mM pH 7.4 phosphate buffer) and high lipophilicity (calculated log P = 4.72).¹¹ In support of this idea, the more soluble and less lipophilic picolyl derivative 1k (solubility at pH 7.4 = 38 µg/mL, calculated log P = 3.22) was found to inhibit the histamine-induced skin wheal response with an oral ED₅₀ = 10.3 mg/kg. Further studies to demonstrate similar oral activity at histamine H₁ and tachykinin NK₁ receptors and to explore the effect of dual receptor antagonism on allergen-induced responses were reserved for improved compounds and the results of these studies are in press.²

In summary, we have designed a series of benzimidazoylpiperidines with dual histamine H₁/tachykinin NK₁ receptor affinity. The lead compound from this series, 1b, was shown to act as an antagonist with similar potency at both receptors in vitro. Compound 1b is lipophilic, has poor solubility in pH 7.4 buffer, and shows relatively weak activity against histamine-induced skin wheal formation following oral administration. Future reports from our laboratories will describe the design of dual histamine H₁/tachykinin NK₁ receptor antagonists with significantly improved physiochemical properties and oral efficacy.

Acknowledgments. The authors wish to thank T.-M. Chen for performing solubility assessments and assisting in developing HPLC conditions for assessing the purity of final products, E. W. Huber and W. Magner for NMR investigations of these spectrally complex final molecules, and other colleagues from the Structural and Analytical Chemistry Department for providing additional spectral and analytical data. We also thank R. J. Vaz for developing a CoMFA analysis of the dual antagonists and providing advice on other calculations.

References and Notes

1. (a) White, M. V.; Kaliner, M. A. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1992**, *90*, 699. (b) Bousquet, J.; Vignola, A. M.; Campbell, A. M.; Michel, F.-B. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1996**, *110*, 207 (c) Woodhead, C. J. *Clin. Otolaryngol.* **1994**, *19*, 277.
2. Kudlacz, E.; Shatzer, S.; Logan, D.; Olsen, K.; Knippenberg, R.; Hsieh, L.; Esteve, H.; Maynard, G. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1997**, *in press*.
3. Vaz, R.; Maynard, G. D.; Kudlacz, E. M.; Bratton, L. D.; Kane, J. M.; Santiago, B.; Shatzer, S. A.; Knippenberg, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *accompanying paper*.
4. Burkholder, T. P.; Kudlacz, E. M.; Le, T.-B.; Shatzer, S. A.; Maynard, G. D.; Knippenberg, R. W.; Webster, M. E.; Horgan, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 951.
5. Kane, J. M.; Carr, A. A.; Hay, D. A.; Staeger, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1399.
6. As with compounds in reference 3, most of the NK₁ receptor affinity is expected to reside in the (*R*) enantiomers of 1. Preparation of optically pure pyrrolidinyl dual H₁/NK₁ receptor antagonists and the dependence of each of these activities on the absolute configuration at the pyrrolidine 3-position will be presented in future publications covering structurally related series of compounds.
7. Maynard, G. D.; Cheng, H. C.; Kane, J. M.; Staeger, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 753.
8. (a) Hughes, D. L. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, *42*, 335. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
9. For a detailed description of the biological assays used see ref 2.
10. All new compounds displayed spectra consistent with assigned structure and analytical data and are ≥95% pure by reverse-phase HPLC analysis.
11. Log P values were calculated using PCMODELS 4.41.

(Received in USA 15 August 1997; accepted 25 September 1997)

Stereognostic coordination chemistry 4

The design and synthesis of a selective uranyl ion complexant [☆]

Paul H. Walton, Kenneth N. Raymond ^{*}

Department of Chemistry, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

Received 23 May 1995; revised 25 July 1995

Abstract

A new approach to ligand design for the sequestration of metal-oxo cations has been called stereognostic coordination chemistry, in that the ligand incorporates a traditional Lewis base coordination to the metal center and a hydrogen bond donor to interact with the oxo group. This paper reports the synthesis of ligands that are more rigid and sterically predisposed to bind the targeted UO_2^{2+} cation. These are the tripod ligands tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane bis-hydrochloride (ETAC·2HCl) and tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-4-decyl-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane tris-hydrochloride (DETAC·3HCl), which chelate uranyl with a tris-carboxylate coordination sphere and provide a hydrogen bond donor through a protonated amine on the triazacyclononane macrocycle to interact with one uranyl oxo atom. Structural models predict that upon uranyl binding the hydrogen bond donor must point directly towards the oxo atom, enforcing a stereognostic interaction. Both ETAC and DETAC chelate the uranyl ion; DETAC is a powerful extractant and will quantitatively extract uranyl into an organic phase at pH 1.9 and above. The extraction coefficient is estimated to be 10^{14} in neutral aqueous conditions. Vibrational spectra of ^{18}O labeled UO_2^{2+} have been used to probe the stereognostic coordination to uranyl utilizing hydrogen bonding.

Keywords: Uranyl complexes; Stereognostic ligand complexes; Tripod ligand complexes

1. Introduction

Whether to address problems of metal-ion contamination (man-made or natural) or to aid metallurgical extraction and purification, there is a clear demand for technologies capable of metal-ion discrimination and sequestration. Examples of the former include purification of drinking water and the remediation of waste water from industry. An example of the latter is represented by the vast metal-ion resources of the seas. For example it is estimated that there are 4.5×10^{12} kg of uranium dissolved in seawater [3], whereas only approximately 1×10^9 kg are available from terrestrial sources. However, at a concentration of 3.3 ppb [4], the utilization of seawater as a source of uranium depends upon the development of a highly efficient means of complexation.

Present technologies for specific metal-ion separation are found in ion-exchange chemistry [5,6], extraction chemistry [7–9] and metal-ion chelation chemistry [10,11] with significant overlap between these areas [12,13]. Our focus is

the design and preparation of ligands specific for complexing a targeted metal ion. The ligands of Pedersen (crown ethers) [14], Lehn (cryptands) [15] and Cram (sphereands) [16], designed to chelate alkali metal cations, are paradigms. In this approach, the metal is viewed as an isotropic charged sphere, where discrimination is based on differences in metal-ion size. The ligands are tailored to snugly fit the targeted metal-ion with a chelation cavity and the best discrimination is obtained for ligands with the highest degree of preorganization of their chelation cavities. Further discrimination can be achieved by matching the metal-ion and ligand electronic properties [17].

A new approach can be taken with metal-oxo cations, e.g. vanadyl, VO^{2+} ; osmyl, OsO_2^{2+} ; molybdenyl, MoO_2^{2+} and uranyl, UO_2^{2+} . The marked anisotropy associated with these cations allows for a new approach akin to molecular recognition. This uses multiple point attachment (stereognosis [2]) to recognize the cation. Here we again consider uranyl ion as a target, in which the metal center can have coordination numbers ranging from six to eight [18]. In seawater uranium is virtually all present as the very stable tris-carbonato uranyl tetra anion, $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3]^{4-}$ [19]. As described in our earlier paper [20], previous ‘uranophiles’ have been

^{*} This paper is dedicated to Professor F. Basolo. For previous papers in this series, see Ref. [1]; see also Ref. [2].

^{*} Corresponding author.

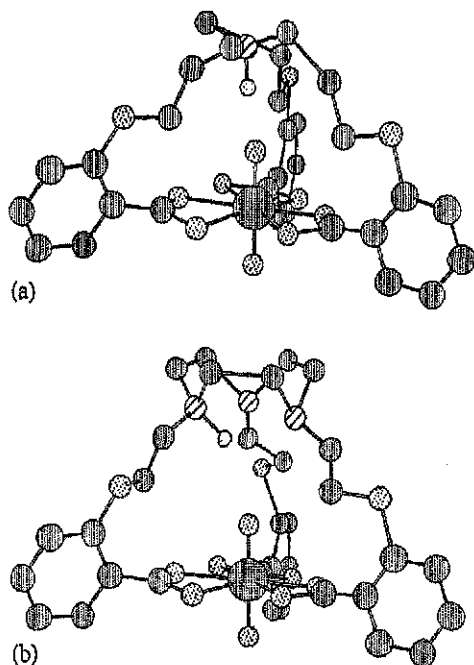


Fig. 1. Schematic representations of stereognostic ligands for uranyl: (a) a tris-salicylato, protonated tertiary amine design; (b) a tris-salicylato, protonated triazacyclononane macrocycle design.

designed to mimic this tris-carbonate coordination; the oxo atoms were simply regarded as blocked coordination sites.

In our ligand design the oxo groups are recognized using an intramolecular hydrogen bond donor from the ligand to interact with the metal oxo. The first generation of tris-carboxylate stereognostic ligands for uranyl were based on a tripod tris-salicylato design with a protonated quaternary amine as a hydrogen bond donor in position to hydrogen bond to the oxo group [20] (see Fig. 1(a)); they are effective extraction agents for uranyl. In the new ligands reported here the protonated quaternary amine has been replaced by a triazacyclononane ring with at least one protonated nitrogen. (For tri-alkyl substituted 1,4,7-triazacyclononane it has been estimated that the first two pK_a values of the protonated amines are ~ 12.0 and 10.8 [21].) Structural and computer modeling shows that a major advantage that this system offers is that upon binding to uranyl in a 1:1 ligand:uranyl complex the hydrogen bond donor is fully predisposed to interact with the oxo group and hydrogen bonding to external solvent molecules is precluded (see Fig. 1(b)). Furthermore the binding 'cavity' is more preorganized than in the previous ligands, which should increase the binding constant with uranyl.

We report herein the preparations of two new ligands tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane bis-hydrochloride (ETAC $\cdot 2HCl$) and tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-4-decyl-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane tris-hydrochloride (DETAC $\cdot 3HCl$) and their uranyl complexes. Vibrational studies of ^{18}O are used to probe the presence of a stereognostic interaction. Liquid phase extraction studies show that DETAC is a powerful UO_2^{2+} extractant, quantitatively removing this ion as a 1:1 complex at pH 1.9 and above.

2. Experimental

2.1. Synthesis

2.1.1. General

All reactions were carried out under an argon or nitrogen atmosphere unless otherwise noted. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed with Analtech silica gel GHLF glass-backed plates. Visualization was accomplished via iodine vapor or UV light. Flash chromatography was performed as described by Still and Mitra [22] using 230–400 mesh silica gel 60. IR spectra, ^1H NMR spectra, mass spectra and elemental analyses consistent with the proposed structures were obtained. IR spectra were obtained on a Nicolet 5-DXB FTIR spectrometer as KBr pressed pellets or Nujol mulls.

2.1.2. Materials

All solvents were used as received from commercial sources, except tetrahydrofuran which was distilled from sodium benzophenone immediately prior to use. 1,2-Dibromoethane (**Caution**: potent mutagen) was freshly distilled prior to use. Ethyl salicylate was used as received from Aldrich; 1,4,7-tritosyl-triazacyclononane and 1,4,7-triazacyclononane $\cdot 3HBr$ were prepared using a slightly modified literature procedure [23]. Tritosyl-diethylenetriamine was cyclized with 1,2 dibromoethane (**Caution**) in dry dimethylformamide in the presence of very dry potassium carbonate. Deprotection of the tritosyl macrocycle was accomplished by refluxing in hydrobromic acid/acetic acid [24] and the isolation of the free amine was achieved by elution through a basic Dowex (1×8) ion exchange column. The macrocycle was used immediately after isolation. 1,4,7-Triazacyclononane was isolated from its HBr salt by elution of an aqueous solution through an anion exchange column (OH^- form Dowex 1×8). Reagent grade uranyl nitrate hexahydrate was used as received from Baker.

2.1.3. Ligands

2.1.3.1. 1-Bromo-2-(2-ethoxycarboxy-phenoxy) ethane. Ethyl salicylate (4.0 ml, 3.5 g, 21 mmol), 1,2-dibromoethane (18 ml, 39.2 g, 209 mmol (**Caution**: potent mutagen)) and dried potassium carbonate (4.75 g) were stirred into dry acetone (40 ml). The mixture was set at reflux for 48 h. After cooling, the solids were removed by vacuum filtration and the excess 1,2-dibromoethane (**Caution**) was removed by vacuum distillation. Flash silica column chromatography (eluent 9:1 hexanes:ethyl acetate) was used to separate unreacted ethyl salicylate ($R_f = 0.80$) and the product ($R_f = 0.6$). Removal of the solvent from the product fraction in vacuo afforded the product as a very pale yellow oil. (1.16 g, 20%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 7.7–7.8 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, $J' = 1$ Hz, Ar-H), 7.4 (td, 1H, $J = 8$ Hz, $J' = 2$ Hz, Ar-H), 7.0 (td, 1H, $J = 8$ Hz, $J' = 1$ Hz, Ar-H), 6.9 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar-H), 4.3–4.4 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-Br$ and $O-CH_2-CH_3$), 3.6–3.7 (t, 2H, $J = 6$ Hz, $-CH_2-CH_2-Br$), 1.4

(t, 3H, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Anal. Calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$: C, 48.37; H, 4.80; N, 0.00. Found: C, 49.25; H, 5.05; N, -0.03% .

2.1.3.2. Tris- N,N',N'' -[2-(2-ethoxycarboxy-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane (ETAC- Et_3). Freshly isolated triazacyclononane (90 mg, 0.70 mmol), 1-bromo-2-(2-ethoxycarboxy-phenoxy) ethane (1 g, 3.66 mmol (excess)) and flame-dried potassium carbonate (2 g) were mixed with dry tetrahydrofuran (30 ml). The mixture was stirred in a capped flask for 48 h at room temperature, then for 24 h at 40°C . The solids were removed by filtration and the filtrate was reduced in vacuo and the residue was applied to a flash silica column (gradient eluent 2–6% methanol in dichloromethane). The product fraction ($R_f=0.50$) was collected and reduced in vacuo to afford the product as an air sensitive, clear, viscous oil (630 mg, 73%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 7.7–7.8 (dd, 3H, $J=7$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-(*o*)H), 7.3–7.4 (td, 3H, $J=7$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-(*m*)H), 6.9–7.0 (m, 6H, Ar-H), 4.3–4.4 (q, 6H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.1 (t, 6H, $J=6$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.1 (m, 6H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.0 (br, s, 12H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 1.3–1.4 (t, 9H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Mass spectrum FAB +ve ion (nitrobenzyl alcohol matrix): m/e 706 (MH^+), 728 (MNa^+).

2.1.3.3. Tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane bis-hydrochloride (ETAC- 2HCl). ETAC- Et_3 (900 mg, 1.28 mmol) was refluxed in methanol/3N NaOH (80/20 vol./vol., 100 ml) for 4 h. Addition of concentrated hydrochloric acid afforded mostly sodium chloride as a white precipitate. The precipitate was removed by filtration and the filtrate was reduced in vacuo to afford an off-white powder which was washed with cold methanol. The methanol washings were collected and reduced in vacuo to afford the product as a pale yellow powder. Recrystallization from 0.1 N HCl afforded the product as a white powder (512 mg, 58%, m.p. $152\text{--}154^\circ\text{C}$). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 250 MHz): δ 10.0 (br, s, 3H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 7.6 (dd, 3H, $J=8$ Hz, $J'=1$ Hz, Ar-(*o*)H), 7.4 (td, 3H, $J=7$ Hz, $J'=1$ Hz, Ar-(*m*)H), 6.9 (m, 6H, Ar-H), 4.4 (br, s, 6H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3.5 (br, s, 18H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$). Anal. Calc. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9 \cdot 2\text{HCl}$: C, 56.33; H, 6.02; N, 5.97. Found: C, 56.43; H, 6.45; N, 5.80%. Mass spectrum FAB +ve ion (thioglycerol/glycerol matrix): m/e 622 (MH^+).

2.1.3.4. 5-Decanoylsalicylate methyl ester [25]. Methyl salicylate (75.3 g, 0.495 mol) and decanoyl chloride (91.9 g, 0.482 mol) were dissolved in nitrobenzene (300 ml). To this was added aluminum trichloride (80 g) over a period of 15 min. The red solution was then stirred overnight. The solution was carefully poured onto water (350 ml) and stirred. The organic phase was removed and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×150 ml). The combined organic phases were extracted with brine and dried

over anhydrous sodium sulfate. Reduction of the organic phase in vacuo afforded the crude product as an orange oil. Addition of petroleum ether gave a white precipitate which was collected by suction filtration. Recrystallization of the residue from acetone afforded the product as colorless needles (63.75 g, 43%, m.p. $65\text{--}67^\circ\text{C}$, lit. [24] $63\text{--}64^\circ\text{C}$). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 11.2 (s, 1H, Ar-OH), 8.49 (d, 1H, $J=2$ Hz, Ar-H), 8.11 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-H), 7.02 (d, 1H, $J=9$ Hz, Ar-H), 4.0 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 2.9 (t, 2H, $J=7$ Hz, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.7 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.3 (m, 12H, $\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$), 0.9 (t, 3H, $J=6$ Hz, $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Anal. Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 70.56; H, 8.55; N, 0.00. Found: C, 70.67; H, 8.80; N, -0.01% .

2.1.3.5. 5-Decylsalicylic acid [25,26]. A solution of mercuric chloride (2.40 g, 8.80 mmol in 40 ml water), concentrated hydrochloric acid (1 ml) and zinc metal (24.00 g, 367 mmol) were stirred together for 5 min. The supernatant was decanted off and water (15 ml), toluene (90 ml), 5-decanoylsalicylic acid methyl ester (10.43 g, 34.04 mmol) and concentrated hydrochloric acid (35 ml) were added. The mixture was heated to reflux. Hydrochloric acid in 20 ml portions (total 80 ml) was added periodically over a period of 7 h. The mixture was then refluxed for a further 40 h. The reaction mixture was cooled and the organic phase was isolated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2×100 ml) and the combined organic phases were extracted with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. Reduction of the organic phase in vacuo afforded the crude product as a pale green viscous oil. The oil was dissolved in 95% ethanol containing sodium hydroxide (7.25 g, 180 mmol) and this was heated to reflux. A precipitate soon formed which redissolved on the addition of a little water. After 3 h the solution was cooled to 10°C and concentrated hydrochloric acid was added dropwise until the solution remained acidic. The resultant white precipitate was collected by suction filtration and recrystallized from methanol/water. Drying in vacuo gave the product as colorless needles (7.67 g, 81%, m.p. $86\text{--}87^\circ\text{C}$). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 7.7 (d, 1H, $J=2$ Hz, Ar-H), 7.3 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-H), 6.9 (d, 1H, $J=9$ Hz, Ar-H), 2.5 (t, 2H, $J=7$ Hz, Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.6 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.3 (m, 14H, $\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$), 0.9 (t, $J=6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Anal. Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$: C, 73.35; H, 9.41; N, 0.00. Found: C, 73.07; H, 9.45; N, 0.00%.

2.1.3.6. 5-Decylsalicylic acid ethyl ester. 5-Decylsalicylic acid (26.26 g, 94 mmol) was dissolved in absolute ethanol (260 ml). Concentrated sulfuric acid (53 ml) was added and the solution was set to reflux for 48 h. The cooled solution was reduced in vacuo to about half its original volume and then partitioned between toluene (300 ml) and water (300 ml). The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted with toluene (150 ml) and the combined organic layers were then extracted with aqueous sodium bicarbonate solution. Drying of the organic layer over anhy-

drous sodium sulfate and reduction in vacuo afforded the product as a pale yellow oil (26.10 g, 90%). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 10.7 (s, 1H, Ar-OH), 7.6 (d, 1H, $J=2$ Hz, Ar-H), 7.3 (dd, 1H, $J=8$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-H), 6.9 (d, 1H, $J=8$ Hz, Ar-H), 4.4 (q, 2H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.5 (t, 2H, $J=7$ Hz, Ar- CH_2-R), 1.7 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.4 (t, 3H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.2 (m, 14H, R- CH_2-R), 0.8 (t, 3H, $J=6$ Hz, R- CH_2-CH_3). *Anal.* Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 74.47; H, 9.87; N, 0.00. Found: C, 74.39; H, 9.62; N, 0.44%.

2.1.3.7. 1-Bromo-2-(2-ethoxycarboxy-4-decyl-phenoxy)-ethane. 5-Decylsalicylic acid ethyl ester (25.73 g, 84 mmol) was dissolved in a mixture of 1,2-dibromoethane (Caution: potent mutagen) (300 g, 1.60 mol, 19 equiv.) and acetone (200 ml). To this was added previously dried potassium carbonate (63 g). The mixture was stirred at room temperature for 24 h then stirred at reflux for 72 h. The cooled solution was filtered with suction, the acetone and the unreacted 1,2-dibromoethane (Caution) were removed by vacuum distillation. The residue was divided into three portions which were individually eluted through a flash silica column, with 9/1 vol./vol. hexanes/ethyl acetate, to separate the unreacted ester ($R_f=0.80$) from the product ($R_f=0.61$). The product fractions were combined and reduced in vacuo to afford the product as a pale yellow oil (4.51 g, 13%). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.6 (d, 1H, $J=2$ Hz, Ar-H), 7.2 (dd, 1H, $J=8$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-H), 6.8 (d, 1H, $J=8$ Hz, Ar-H), 4.3–4.4 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.6 (t, 2H, $J=6$ Hz), $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$), 2.5–2.6 (t, 2H, $J=8$ Hz, Ar- CH_2-R), 1.6 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.3–1.4 (t, 3H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.2 (m, 14H, R- CH_2-R), 0.9 (t, 3H, $J=6$ Hz, R- CH_2-CH_3). *Anal.* Calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Br}$: C, 61.01; H, 8.04; N, 0.00. Found: C, 61.23; H, 7.93; N, 0.20%.

2.1.3.8. Tris- N,N',N'' -[2-(2-ethoxycarboxy-4-decyl-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane (DETAC-ET₃). Freshly isolated triazacyclononane (188 mg, 1.45 mmol) and 1-bromo-2-(2-ethoxycarboxy-4-decyl-phenoxy)ethane (3.00 g, 7.26 mmol) were dissolved in dry tetrahydrofuran (40 ml). To the solution was added oven dried potassium carbonate (23 g). The mixture was stirred at room temperature for 3 days and heated to 55 °C for 24 h. The cooled solution was then suction filtered through a glass frit and the filtrate was reduced in vacuo, to afford an oil over a white solid. The residue was applied to a flash silica column (gradient eluent 2–10% methanol in dichloromethane). Unreacted ester and decomposition products were removed first ($R_f=0.95$) and the product ($R_f=0.50$) was collected. Reduction in vacuo of the product fraction afforded the product as an air sensitive, pale yellow, viscous oil (308 mg, 19%). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.5 (d, 3H, $J=2$ Hz, Ar-H), 7.0 (dd, 3H, $J=8$ Hz, $J'=2$ Hz, Ar-H), 6.2 (d, 3H, $J=8$ Hz, Ar-H), 4.2 (q, 6H, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.7–3.8 (m, 6H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.2–3.4 (m, 18H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 2.5 (t, 6H, $J=7$ Hz, Ar- CH_2-R), 1.5–1.6 (m, 6H, Ar-

$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.2–1.3 (m, 51H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, R- CH_2-R), 0.8–0.9 (t, 9H, $J=6$ Hz, R- CH_2-CH_3).

2.1.3.9. Tris- N,N',N'' -[2-(2-carboxy-4-decyl-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane tris hydrochloride (DETAC-3HCl). Tris- N,N',N'' -[2-(2-ethoxycarboxy-4-decyl-phenoxy)ethyl]-1,4,7-triazacyclononane (308 mg, 273 mmol) was added to 80/20 vol./vol. methanol/2 N sodium hydroxide (50 ml). The mixture was heated to reflux for 24 h. After the solution had cooled, concentrated hydrochloric acid was added until the solution became acidic, whereby an off-white, gelatinous precipitate appeared. The precipitate was isolated by suction filtration and dried in vacuo for 14 h to afford the product as a pale yellow powder (130 mg, 0.113 mmol, 41%, m.p. 205–211 °C (dec.)). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ 7.5 (s, 3H, Ar-H), 7.0 (d, 3H, $J=7$ Hz, Ar-H), 5.9 (d, 3H, $J=7$ Hz, Ar-H), 3.2–3.7 (m, 24H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 2.5 (m, 6H, $J=6$ Hz, Ar- CH_2-R), 1.4–1.5 (m, 6H, Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 1.0–1.1 (m, 42H, R- CH_2-R), 0.8 (t, 9H, $J=6$ Hz, R- CH_2-CH_3). *Anal.* Calc. for $\text{C}_{63}\text{H}_{99}\text{N}_3\text{O}_9 \cdot 3\text{HCl}$: C, 65.69; H, 8.92; N, 3.65. Found: C, 66.04; H, 8.84; N, 3.64%. Mass spectrum FAB +ve ion (4-nitrobenzylalcohol): m/e 1043 (MH^+), 1065 (MNa^+).

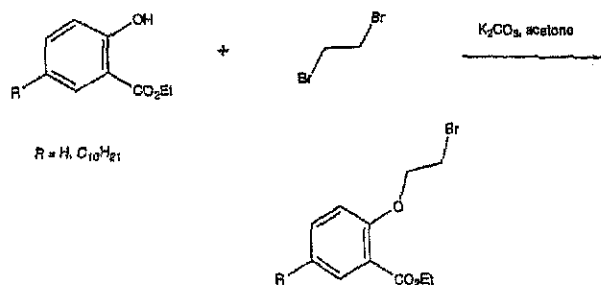
2.1.4. Uranyl complexes

2.1.4.1. Uranyl complex of ETAC. Uranyl nitrate hexahydrate (144 mg, 0.287 mmol) was dissolved in deionized water (5 ml) and adjusted to pH 4 with nitric acid. This solution was added with stirring to a solution of ETAC $\cdot 2\text{HCl}$ (200 mg, 0.287 mmol) and sodium bicarbonate (72 mg, 0.861 mmol) in water (10 ml). Immediately a pale yellow precipitate appeared. The resulting mixture was stirred for 0.5 h and then filtered with suction. The residue was washed repeatedly with water and then dried in vacuo to afford a pale yellow powder (138 mg, 0.155 mmol, 54%). Analysis was consistent with the mono-protonated macrocycle complex. *Anal.* Calc. for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{U}$: C, 44.55; H, 4.19; N, 4.72; U, 26.8. Found: C, 44.42; H, 4.22; N, 4.49; U, 25.8%.

2.1.4.2. Enrichment of UO_2^{2+} with ^{18}O [27]. Uranyl nitrate hexahydrate (386 mg, 0.769 mmol) was dissolved in H_2^{18}O (250 μl). To this was added (via cannula) an acidic (pH 1, hydrochloric acid) solution of Eu(II) (4.5 mMolar, 192 μl) in H_2^{16}O . The solution was stirred for 35 days. Removal of the water in vacuo afforded a yellow powder. FTIR spectroscopy (absorbance mode) indicated that the product contained approx. 12% U^{18}O_2 , 48% $\text{U}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ and 40% U^{16}O_2 . The ligand complex of the ^{18}O enriched uranyl was prepared in a similar manner to that described for the U^{16}O_2 complex.

2.2. Uranyl extraction

A dilute uranyl solution (0.1 mM) was prepared and its concentration checked using Arsenazo I dye as an indicator, against a known calibration plot using the method of Fritz



Scheme 1.

and Johnson-Richard [28]. Indicator solutions were prepared by placing a known volume of uranyl solution of unknown concentration, 0.5 ml of 0.01 M EDTA-Na₂, 2 ml of 1.0 mM Arsenazo I solution, and 5 ml of 0.5 M triethanolamine/0.25 M HNO₃ buffer solution into a 50 ml volumetric flask and diluting up to the mark with deionized water. The absorbance at 590 nm was measured and correlated with the previously determined calibration plot to determine the amount of uranyl in the sample.

Extractions were performed by placing 10 ml of a chloroform solution of the ligand (at known concentration) with 10 ml of 0.1 mM aqueous uranyl solution into a 90 × 25 mm poly-fluoroethylene centrifuge tube. The mixture was shaken vigorously for 2 min and then centrifuged at 10 000 rpm for 15 min. An aliquot of the aqueous layer was carefully removed and assayed for uranyl as described above. The distribution coefficient (D_{ex}) is defined as

$$D_{\text{ex}} = ([\text{UO}_2^{2+}]_{\text{T}} - [\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}}) / [\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}} \quad (1)$$

where

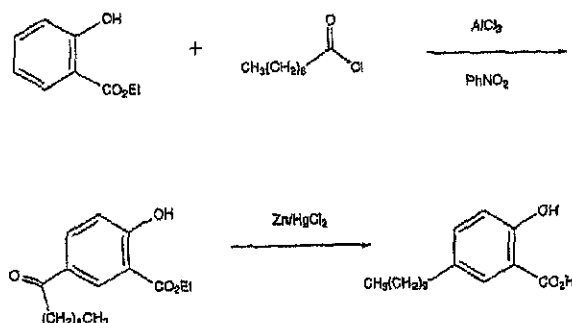
$$[\text{UO}_2^{2+}]_{\text{T}} = \text{initial } [\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}} \quad (2)$$

The separation of the aqueous from the organic phase was hampered by the formation of a thick emulsion between the phases at concentrations of ligand greater than 0.75 mM.

3. Results and discussion

3.1. Ligand synthesis

The control of the direction of the hydrogen bond donor moiety upon uranyl binding was paramount for this ligand



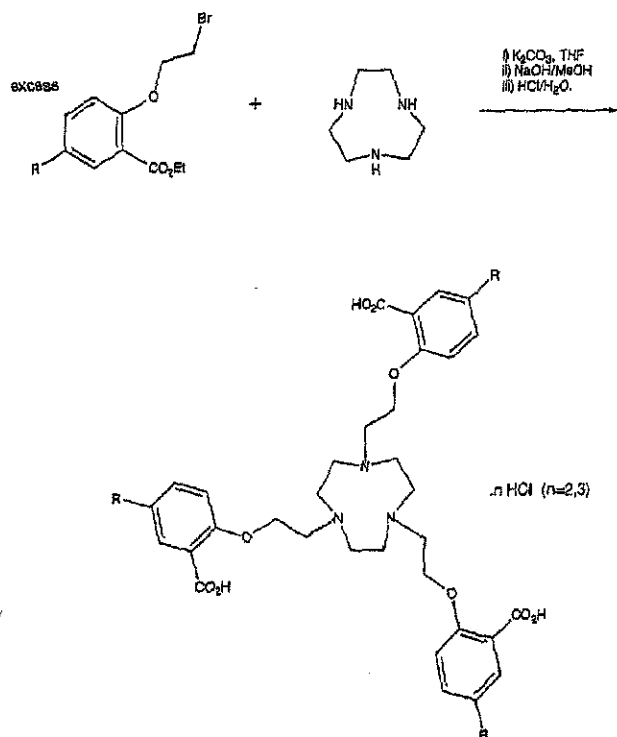
Scheme 2.

design. The substituted protonated triazacyclononane macrocycle provided this control without going to much more elaborate, and more difficult to prepare, ligand systems. Model studies suggested that a five-atom link was needed between the nitrogen of the macrocycle and the carboxylate so that the three arms of the tripod could reach around to coordinate the metal in its equatorial plane (Fig. 1). Use of a salicylate residue appended to the macrocycle with an ethyl link provided the necessary five-atom link and yet maintained a degree of rigidity to help preform the binding cavity. To achieve coordination to uranyl the plane described by the aryl ring of the salicylate group would have to lie almost parallel with the O=U=O axis. Although most crystal structures of previous benzoic acid derivative–uranyl structures show the planes of the aryl rings are almost perpendicular to the O=U=O axis [29–31] at least one example exists which exhibits the plane of the aryl ring(s) parallel to the O=U=O axis [32]. Hence the ETAC design was a feasible candidate. Vögtle et al. [33–36] have reported similar ligands based on the tripod design, and Flassbeck and Wiegardt [37] and Martell et al. [21] have reported a number of triazacyclononane derivatives for metal complexation.

The ligand 'arms' were prepared by condensing the ethyl ester of a salicylate derivative with an excess of 1,2-dibromoethane (**Caution**) in the presence of dry potassium carbonate (Scheme 1). Unfortunately, the yields for this reaction were very low (av. 20%, max. 32%), presumably due to reaction of the product with another equivalent of salicylate to form the 1,2-disalicylate ether. Changes in base and solvent did not improve the yield. Maximum yields were obtained when a large excess (> 15 equiv.) of 1,2-dibromoethane (**Caution**) was used. Careful drying of the potassium carbonate and heating the reaction mixture (~60 °C) also improved the yields slightly. The product could be purified readily from the disalicylate ether by flash silica chromatography. As with the macrocycle the product was used immediately in the next step.

A decyl derivative of salicylic acid was prepared by Friedel–Crafts alkylation followed by a Clemmensen reduction of the intermediate ketone. This followed a similar procedure reported for the C₁₈ derivatization of salicylic acid [1,24]. Conversion of this to the 1-bromo-2-salicylate ethane proceeded in a similar fashion to that for the unsubstituted salicylate (Scheme 2).

Coupling of the 'arms' (Scheme 3) to the macrocycle moieties proceeds smoothly, using very dry potassium carbonate as a base. It was found that prolonged drying of the potassium carbonate (in vacuo at 140 °C for 14 h, followed by careful heating with a flame) greatly improved the reaction yields. Quaternization of the amines did not occur — presumably due to the poor nucleophilicity of the formed tertiary amine. Flash silica chromatography provided an excellent means of isolating the product from the unreacted ester and mono- and di-substituted macrocycles. However, clean separation of the decyl derivative was hampered by the product 'smearing' on the column, which resulted in a lowered yield.



Scheme 3.

It was expedient to prepare the final products by immediately saponifying the isolated triester, which quickly turned brown on exposure to air. The final products were all powders that could be stored indefinitely as their hydrochloride salts under an inert atmosphere. The decyl derivative (DETAC·3HCl) is freely soluble in organic solvents, e.g. chloroform. In contrast, the unsubstituted analog (ETAC·2HCl) trisodium salt is soluble in water.

3.2. Uranyl complexes

Addition of UO_2^{2+} to an aqueous solution of Na_3ETAC was performed at $\text{pH} \sim 4$ to prevent excessive hydrolysis of the uranyl ion. The uranyl complex of ETAC-H was isolated as a yellow powder that was insoluble in organic solvents and only slightly soluble in water. The elemental analysis of the dried powder is consistent with the expected 1:1 ligand:uranyl complex. However, FAB positive ion mass spectroscopy showed small peaks associated with 2:1 ligand:uranyl and 2:2 ligand:uranyl complexes. This suggests that the product consists of oligomers/polymer and is consistent with the insolubility of the complex in nearly all solvents. Uranyl complexes of DETAC-H were soluble in chloroform at concentrations less than 1 mM.

3.3. Infrared spectroscopy

The free UO_2^{2+} ion has three fundamental vibrations: ν_1 symmetric stretch (Raman active); ν_2 doubly degenerate bend (IR active) and ν_3 antisymmetric stretch (IR active) [38]. Normally ν_2 is too weak in intensity and too low in wavenumber ($200\text{--}250\text{ cm}^{-1}$) to be conveniently studied by

IR spectroscopy. However, the ν_3 antisymmetric stretch is medium-strong in intensity and occurs at $\sim 920\text{ cm}^{-1}$ [18], making it amenable to observation by IR. Removal of the center of symmetry of UO_2^{2+} (particularly by hydrogen bonding to one of the oxo-oxygens) relaxes the mutual exclusion rule and the ν_1 stretch becomes IR active. Therefore, the appearance of the $\text{O}=\text{U}=\text{O}$ ν_1 stretch in the IR spectrum indicates an asymmetric environment about the $\text{O}=\text{U}=\text{O}$ axis and can be used to determine whether hydrogen bonding occurs to one of the oxo-oxygens.

Fig. 2 shows the comparison of the IR spectrum of the free ETAC-H₆ ligand (a) and the uranyl-ETAC-H complex (b). The free ligand has a 'window' extending from ~ 980 to 780 cm^{-1} where there are no large intensity ligand absorptions. Therefore bands in this region for the uranyl-ligand complex are very likely to be absorptions associated with the uranyl moiety. In the spectrum of the uranyl-ligand complex the typically strong ν_3 antisymmetric stretch is observed at 916 cm^{-1} and a medium-strong band is evident at 854 cm^{-1} . If the latter band is assumed to be the ν_1 symmetric stretch then solution of the secular equations from GF matrix calculations [38] give $F_{\pi} = 6.92\text{ mdyne/\AA}$ and $F_{\sigma} = -0.05\text{ mdyne/\AA}$. These values fall within the range expected for uranyl [39] and suggest that assignment of the band at 854 cm^{-1} as the uranyl symmetric stretch is correct. Unfortunately a Raman spectrum of the sample could not be obtained due to excessive sample fluorescence, despite the use of different excitation wavelengths.

To confirm that the band at 854 cm^{-1} was not a resonance enhanced ligand vibrational band an ^{18}O labeling study was performed. Uranyl-ETAC-H was prepared with partially ^{18}O labeled uranyl ($\sim 40\%$ (U^{16}O_2) $^{2+}$, 48% ($\text{U}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$) $^{2+}$, 12% (U^{18}O_2) $^{2+}$). The IR spectrum of the complex is shown in Fig. 3(c). It is possible to calculate an IR spectrum for the partially ^{18}O labeled complex using the force constants calculated above [21] and assuming that the relative intensities of the uranyl bands are dependent only on isotopic distribution, see Table 1. Fig. 3(a) shows the calculated spectrum assuming only asymmetric uranyl bands are present and that the band at 854 cm^{-1} is a ligand band. Fig. 3(b) shows the

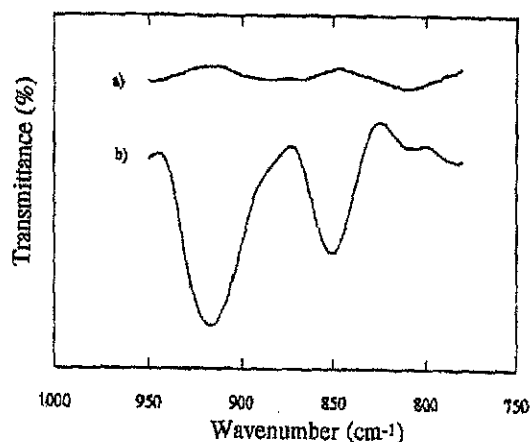


Fig. 2. IR spectra of (a) ETAC·2HCl and (b) $\text{UO}_2\cdot\text{ETAC-H}$.

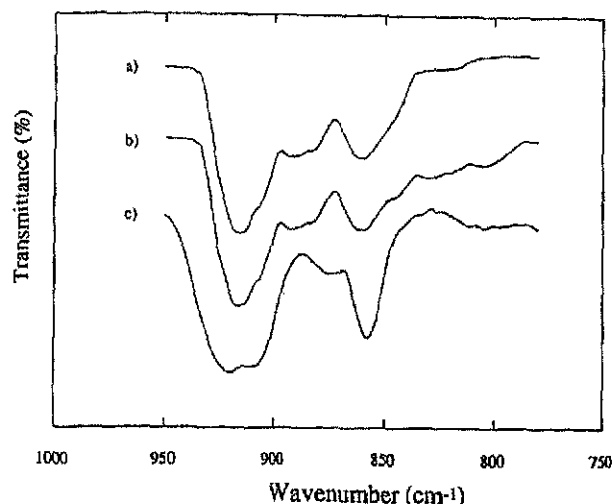


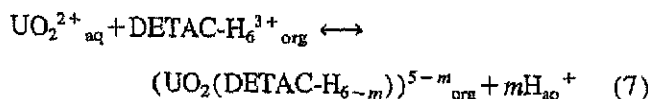
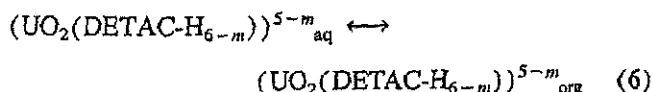
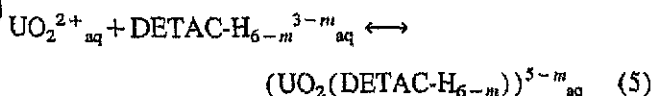
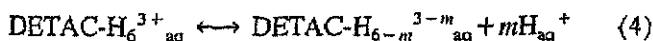
Fig. 3. Partial ^{18}O labeled uranyl-ETAC-H IR spectra for: (a) calculated without bands due to uranyl symmetric stretch; (b) calculated with bands due to uranyl symmetric stretch; (c) observed spectrum.

calculated spectrum assuming the presence of asymmetric and symmetric uranyl bands and that the band at 854 cm^{-1} is the uranyl symmetric stretch.

The real spectrum is best modeled by the presence of asymmetric and symmetric bands in the IR spectrum, which in turn is consistent with hydrogen bonding of ETAC- H^{2-} to one of the uranyl oxo atoms.

3.4. Extraction studies

The complexing and solvent extraction properties for UO_2^{2+} were investigated for the hydrophobic ligand DETAC- H_6^{3+} . The many potential variables involved in extraction of a metal from an aqueous solution are discussed in detail elsewhere [40]. For the extraction of UO_2^{2+} by DETAC- H_6^{3+} (with three of the aza-macrocycle nitrogens protonated, as indicated from analysis), the overall distribution equilibrium can be considered a sum of partial equilibria:



Eq. (3) represents the distribution of the ligand between the two phases. Eq. (4) represents the deprotonation of the ligand in the aqueous phase. The complexation reaction represented by Eq. (5) corresponds to the binding of three deprotonated carboxyl groups to the uranyl ion; with only one of the amine groups protonated the net charge on the complex is 0. Eq. (6) is the distribution of the uranyl complex between the organic and aqueous phases. Finally, Eq. (7) represents the overall extraction equilibrium, a sum of Eqs. (3)–(6). The equilibrium constant (K_{ex}) for this extraction is defined as:

$$K_{\text{ex}} = \frac{[\text{UO}_2(\text{DETAC-H}_{6-m})^{5-m}]_{\text{org}} [\text{H}^+]_{\text{aq}}^m}{[\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}} [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{\text{org}}} \quad (8)$$

Eq. (8) can be rearranged and expressed as

$$\log K_{\text{ex}} = \log ([\text{UO}_2(\text{DETAC-H}_{6-m})^{5-m}]_{\text{org}} / [\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}}) + m \log [\text{H}^+]_{\text{aq}} - \log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{\text{org}} \quad (9)$$

or

$$\log K_{\text{ex}} = \log D_{\text{ex}} + m \log [\text{H}^+]_{\text{aq}} - \log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{\text{org}} \quad (10)$$

where

$$D_{\text{ex}} = [\text{UO}_2(\text{DETAC-H}_{6-m})^{5-m}]_{\text{org}} / [\text{UO}_2^{2+}]_{\text{aq}} \quad (11)$$

The extraction equilibrium presented in Eq. (7) and the subsequent equilibrium expressions in Eqs. (8)–(11) encompass two key assumptions: (i) the only significant uranium-containing species in the organic phase is $\text{UO}_2(\text{DETAC-H}_{6-m})^{5-m}$; (ii) the only significant uranium-containing species in the aqueous phase is free, unbound UO_2^{2+} . These assumptions are based upon the ligand hydrophobicity and are tested by the subsequent fit of the model.

The proton stoichiometry (m in Eq. (7)) provides insight into the number of carboxyl groups bound to the uranyl ion in the extracted chelate; it is expected that $m = 5$ if the ligand is all in the organic phase as DETAC- H_6^{3+} and five protons are liberated upon uranyl binding — corresponding to coordination by all three carboxyl groups and the loss of two

Table 1
Observed and calculated positions (cm^{-1}) of labeled uranyl stretching vibrations

	$^{16}\text{O}=\text{U}=\text{O}$		$^{18}\text{O}=\text{U}=\text{O}$		$^{18}\text{O}=\text{U}=\text{O}$	
	Asymmetric	Symmetric	Asymmetric	Symmetric	Asymmetric	Symmetric
Observed	916	854	903	854	878	802
Calculated	916	854	893	830	870	805

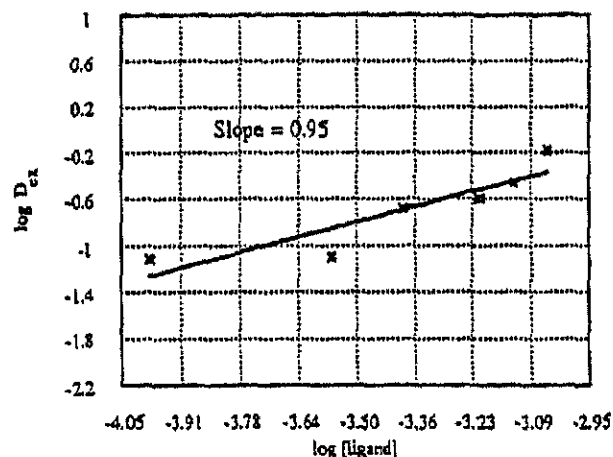


Fig. 4. Double logarithmic plot of the extraction coefficient D_{ex} vs. $[\text{DETAC-H}_6^{3+}]$ at pH 1.2.

protons from the protonated triazacyclononane ring. To determine m , Eq. (10) can be rearranged as:

$$\log D_{ex} = -m \log [\text{H}^+]_{aq} + (\log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{org} + \log K_{ex}) \quad (12)$$

or

$$\log D_{ex} = m\text{pH} + (\log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{org} + \log K_{ex}) \quad (13)$$

If the ligand concentration is constant, a plot of the log distribution coefficient versus pH should yield a straight line of slope m and a y-intercept of $(\log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{org} + \log K_{ex})$.

The extraction of uranyl by DETAC-H_6^{3+} (0.1 mM) into chloroform was performed at several different pH values between 1 and 3. However, due to the formation of a thick emulsion, only three reliable data points could be obtained. The plot of $\log D_{ex}$ versus pH for these points corroborated a proton stoichiometry of five, indicating that the uranyl complex was extracted as a neutral species. 50% extraction was observed at pH 1.25 and essentially quantitative extraction (> 99%) was observed for pH 1.90 and above.

Determination of the $\text{UO}_2/\text{ligand}$ stoichiometry can similarly be accomplished by measuring K_{ex} at constant acid concentration while varying the amount of ligand present in the organic phase. Rearrangement of Eq. (10) yields

$$\log D_{ex} = \log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]_{org} + (\log K_{ex} + 5 \cdot \text{pH}) \quad (14)$$

Thus, a plot of $\log D_{ex}$ versus $\log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]$ at a constant pH should yield a slope of one (the ligand/metal stoichiometry) and a y-intercept that is $\log K_{ex} + 5 \cdot \text{pH}$. Fig. 4 shows the plot of $\log [\text{DETAC-H}_6^{3+}]$ versus $\log D_{ex}$ carried out at a constant pH of pH 1.2. The low concentration range for the ligand (0.1 to 1.0 mM) was chosen to minimize emulsion formation and prevent the formation of insoluble uranyl–ligand complexes. A linear regression least-squares fit to the data shows an approximate linear relationship with a slope of one. The linear dependence suggests that the simple

equilibrium model is a satisfactory description of the real equilibria. The slope is consistent with a 1:1 metal:ligand stoichiometry, the expected value at these concentrations.

An estimate of the extraction constant at pH 1.25 can be obtained from this plot by equating the y-intercept to $\log K_{ex} + 5 \cdot \text{pH}$. This affords $K_{ex} \approx -1.66$ which correlates to $D_{ex} \approx 10^{14}$ at neutral pH for the extraction of uranyl with a 0.1 mM chloroform solution of DETAC. Previous tripod salicylate ligands have extraction coefficients of $\sim 10^{11}$ at neutral pH [20]. The higher value of 10^{14} is consistent with the greater rigidity of the ligands described herein. This value is certainly adequate to extract even trace amounts of uranyl from aqueous solution.

4. Conclusions

A new ligand system based on the stereognostic approach to coordinate metal-oxo cations has been designed to chelate uranyl. The ligand incorporates a tris-carboxylate coordination set to chelate the metal center and a protonated triaza-macrocyclic which requires that the ligand has a fully predisposed hydrogen bond donor to interact with the uranyl oxo group. Vibrational spectra of complexes of ^{18}O labeled uranyl have probed the proposed mode of hydrogen bond coordination to the uranyl oxo atoms. The lipophilic ligand quantitatively extracts uranyl into chloroform at pH ~ 1.9 and above. The extraction coefficient is estimated to be $\sim 10^{14}$ at neutral pH, and may provide the basis for more practical systems to remove uranyl from aqueous solution. This study demonstrates the feasibility of stereognostic ligand design to chelate uranyl and the practical use of these ligands to extract UO_2^{2+} from aqueous solutions.

Acknowledgements

This manuscript is dedicated to Professor Fred Basolo, a great mentor and scholar of inorganic chemistry. The work was supported by the Director, Office of Energy Research, Office of Basic Energy Sciences, Chemical Sciences Division, US Department of Energy, under Contract No. DE-AC03-76SF00098. We are grateful for the experimental assistance of Ms Sibylle Blumenthal, Dr Thaddeus S. Franczyk and Professor Jide Xu. Paul H. Walton acknowledges the generous support of a NATO/SERC postdoctoral fellowship.

References

- [1] A.S. Borovik, J. Du Bois and K.N. Raymond, *Angew. Chem.*, 107 (1995) 1473–1476; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34 (1995) 1359–1362.
- [2] *Webster's Third New International Dictionary*, unabridged, Merriam-Webster, Springfield, MA, 1986.

- [3] *Uranium Resources, Production and Demand*, Nuclear Energy Agency (OECD), Paris, Dec. 1975.
- [4] *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC, Boca Raton, FL, 64th edn.
- [5] F.G. Helfferich, *Ion Exchange*, McGraw-Hill, New York, 1962.
- [6] Y. Marcus and A.S. Kertes, *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes*, Wiley-Interscience, London, 1969.
- [7] J. Rydberg, *Ark. Kemi*, 8 (1954) 101.
- [8] J. Rydberg, *Ark. Kemi*, 8 (1954) 113.
- [9] Z. Kolarik, in R. Keim, Y. Marcus and C. Keller (eds.) *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry; Uranium Suppl.*, Vol. D2, System Number 55, Springer, Berlin, 1982, and Refs. therein.
- [10] M. Takagi and H. Nakamura, *J. Coord. Chem.*, 15 (1986) 53.
- [11] C. Seel and F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 31 (1992) 528.
- [12] R.A. Sachleben, B.A. Moyer, F.I. Case and S.A. Garmon, *Sep. Sci. Tech.*, 28 (1993) 1.
- [13] J. Korkisch, *Nature (London)*, 210 (1966) 626.
- [14] C.J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27 (1988) 1021.
- [15] J.M. Lehn, *Science*, 227 (1985) 849.
- [16] D.J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27 (1988) 1009.
- [17] R.G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, 100 (1990) 403.
- [18] L. Cattalini, U. Croatto, S. Degetto and E. Tondello, *Inorg. Chim. Acta Rev.*, 5 (1971) 19.
- [19] S.O. Cinneide, J.P. Scanlan and M.J. Hynes, *Inorg. Nucl. Chem.*, 37 (1975) 1013.
- [20] T.S. Franczyk, K.R. Czerwinski and K.N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 8138–8146.
- [21] A.E. Martell, R.J. Motekaitis and M.J. Welch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 1748.
- [22] W.C.K. Still and A. Mitra, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2923.
- [23] T.J. Atkins, J.E. Richman and W.F. Oettle, *Org. Synth.*, 158 (1978) 86.
- [24] H. Koyama and T. Yoshino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45 (1972) 481.
- [25] R.A. Coburn and A.J. Batista, *J. Med. Chem.*, (1981) 1245.
- [26] E.L. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (1936) 1438.
- [27] G. Gordon and H. Taube, *Inorg. Nucl. Chem.*, 16 (1961) 272.
- [28] J.S. Fritz and M. Johnson-Richard, *Anal. Chim. Acta*, 20 (1959) 164.
- [29] G. Micera, L.S. Erre, F. Cariata, D.A. Clemente, A. Marzotto and G. Valle, *Inorg. Chim. Acta*, 109 (1985) 135.
- [30] G. Bandoli and D.A. Clemente, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43 (1981) 2843.
- [31] L.R. Nassimbeni, A.L. Rodgers and J.M. Haigh, *Inorg. Chim. Acta*, 20 (1976) 149.
- [32] G. Micera, L.S. Erre, F. Cariata, D.A. Clemente, A. Marzotto and G. Valle, *Inorg. Chim. Acta*, 109 (1985) 173.
- [33] F. Vögtle and E. Weber, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18 (1979) 753.
- [34] B. Trummer, G. Maass, F. Vögtle, H. Sieger, U. Heimana and E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 2588.
- [35] F. Vögtle and H. Sieger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 396.
- [36] F. Vögtle and E. Weber, *J. Incl. Phen. Mol. Rec. Chem.*, 12 (1992) 75.
- [37] C. Flassbeck and K.Z. Wieghardt, *Anorg. Allg. Chem.*, 608 (1992) 60, and Refs. therein.
- [38] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Wiley, New York, 4th edn., 1986.
- [39] S.P. McGlynn, J.K. Smith and W.C. Neely, *J. Chem. Phys.*, 35 (1961) 105.
- [40] G.H. Morrison and H. Freiser, *Solvent Extraction in Analytical Chemistry*, Wiley, New York, 1957.

AN 1995:884521 CAPLUS
 DN 123:278720
 ED Entered STN: 28 Oct 1995
 TI Cyclohexanediones and herbicides containing them
 IN Morita, Takeshi; Shimozone, Takuro; Hirayama, Kazuo; Ishikawa, Hiromichi;
 Yoshizawa, Hirokazu; Yoshihara, Masako
 PA Hokko Chem Ind Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 14 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07C317-24
 ICS A01N041-10
 CC 5-3 (Agrochemical Bioregulators)
 Section cross-reference(s): 25

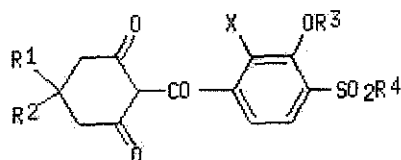
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 07206808	A	19950808	JP 1994-15724	19940117
PRAI JP 1994-15724		19940117		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 07206808	ICM	C07C317-24
	ICS	A01N041-10
	IPCI	C07C0317-24 [ICM,6]; A01N0041-10 [ICS,6]
	IPCR	C07C0317-00 [I,C*]; C07C0317-24 [I,A]; A01N0041-00 [I,C*]; A01N0041-10 [I,A]

OS MARPAT 123:278720
 GI



I

AB Herbicides contain cyclohexanediones I [R1, R2 = H, lower alkyl; R3 = CH2OR5 (R5 = lower alkyl), (CH2)2O(CH2)2OR6 (R6 = lower alkyl), CH2CH(OR7)2 (R7 = lower alkyl, ring-forming lower alkylene); R4 = lower alkyl; X = halo] as active ingredients. I (R1 = R2 = H, R3 = CH2OMe, R4 = Me, X = Cl) (prepn. given) (at 1.3 g/are) totally controlled Echinochloa oryzicola and did not give damage to paddy rice. Formulation examples are also given.

ST cyclohexanedione prepn herbicide

IT Herbicides

(cyclohexanediones as herbicides)

IT 169555-10-6P	169555-11-7P	169555-12-8P	169555-13-9P	169555-14-0P
169555-15-1P	169555-16-2P	169555-17-3P	169555-18-4P	169555-19-5P
169555-20-8P	169555-21-9P	169555-22-0P	169555-23-1P	169555-24-2P
169555-25-3P	169555-26-4P	169555-27-5P	169555-28-6P	169555-29-7P
169555-30-0P	169555-31-1P	169555-32-2P	169555-33-3P	169555-34-4P
169555-35-5P	169555-36-6P	169555-37-7P	169555-38-8P	169555-39-9P

RL: AGR (Agricultural use); BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

544
643

P213 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes
TOKU-KAI-HEI 7-206808

Fecha publicación Ago 8, 1995

(51)Int.Cl⁵ No.archivo interno F1

C07D 317/24

A01N 41/10

7419-4H

aun no solicitada la revision

FD total 14 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 6-15724

(22) Fecha de solicitud Enero 17, 1994 (71)solicitante 000242002

Hokkou Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

4-4-20, Hongoku-Cho. Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokio

(72)inventor Takeshi Morita

16-708, Takamura-Danchi, No.203, Takamura, Hiratsuka-Shi, Kanagawa-ken

(72) inventor Takuro Shimozone

B-207, SUN HEIM-Uchida, 1819-5, Sakai, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Kazuo Hirayama

Residencia Hokkou Kagaku, No.2385, Toda, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(72)inventor Hiromichi Ishikawa

5-4-20, Asahi-Cho, Atsugi-Shi, Kanagawa-Ken

(continua a la ultima pagina)

(54)titulo del invento: derivado de Ciclohexandion e herbicida

(57)resumen

[objetivo] Ofrecer el derivado de Ciclohexandion que posee excelente poder herbicida contra malezas de arrozal y huerto y no ofende a los humanos, animales ni a las peces. [estructura] Formula general.

(Formula 1)

El derivado de Ciclohexandion que puede expresarse como(En esta formula, R₁, y R₂, representan el atomo de hidrogeno o la base alquil de bajo rango, R₃ muestra la base -CH₂OR₅ (R₅ dentro de la base es base alquil de bajo rango) base-CH₂ CH₂O CH₂ CH₂ OR₆ (R₆ dentro de la base es base alquil de bajo rango); o base-CH₂ CH(OR₇)₂ (R₇ dentro de la base es base alquil de bajo rango, o base alquilen de bajo rango que se forma la cadena), R₄ es base alquil de bajo rango, mientras X representa el atomo halogeno)

P214 [area solicitada] [item solicitado 1] formula general

[Formula 1]

El derivado de Ciclohexandion que puede expresarse como(En esta

645
~~644~~

formula, R₁, y R₂, representan el átomo de hidrógeno o la base alquil de bajo rango, R₃ muestra la base -CH₂OR₅ (R₅ dentro de la base es base alquil de bajo rango) base-CH₂ CH₂O CH₂ CH₂ OR₆ (R₆ dentro de la base es base alquil de bajo rango); o base-CH₂ CH(OR₇)₂, (R₇ dentro de la base es base alquil de bajo rango, o base alquilen de bajo rango que se forma la cadena), R₄ es base alquil de bajo rango, mientras X representa el átomo halógeno)

La herbicida que se caracteriza con su contenido efectivo el derivado de Ciclohexandiono que es mostrado como (En esta formula, R₁, y R₂ representan el átomo de hidrógeno o la base alquil de bajo rango, R₃ muestra la base -CH₂OR₅ (R₅ dentro de la base es base alquil de bajo rango) base-CH₂ CH₂O CH₂ CH₂ OR₆ (R₆ dentro de la base es base alquil de bajo rango); o base-CH₂ CH(OR₇)₂, (R₇ dentro de la base es base alquil de bajo rango, o base alquilen de bajo rango que se forma la cadena), R₄ es base alquil de bajo rango, mientras X representa el átomo halógeno

[item solicitado] formula general

[Formula 2]

[deatallada]

[0001] [Objetivo del invento] [Aplicación industrial]

Sobre la herbicida que se caracteriza con su contenido novedoso derivado de Ciclohexandiono o contiene el derivado del mismo como su sustancia efectiva.

[0002] Por lo tanto, El invento es útil en los campos de la industria química o agrícola, en especial en el ramo de manufactura agroquímica.

[0003] [La técnica convencional]

Los informaciones sobre derivado de

Ciclohexandiono o los componentes químicamente similares a este, pueden encontrarse en los siguientes ①~④.

[0004] ① Publicación de patente Toku-Hyo-Hei 4-501726 tiene el escrito sobre los componentes que se expresan con las siguientes formulas generales, y hay indicaciones que debe procederse con 0.28kg/ Ha contra las malezas como centenos o avena

formula general

{Fo 3}

En esta formula, R significa el átomo del cloro o del bromo; R₁, R₂ y R₃ significan el átomo del hidrógeno o la base alquil C₁~C₄; cuando R₁, R₂, R₅ y R₆ sean todos sea la base alquil, R₃ y R₄ significan la base carbomil; R₅ significa el átomo del hidrógeno o la base alquil C₁ ~C₄; R₆ significa el átomo del hidrógeno, la base alquil C₁ ~C₄, o C₁ ~C₄ base alquil-sulfonil;

646
648

R7 significa la base metálica o etilica; X significa el átomo del oxígeno o del azufre.

[0005] ② U.S. Patent No 5092919 tiene publicado el componente que muestra la siguiente fórmula, y dice que debe aplicarse con esta sustancia activa 28 kg/ Ha contra las malezas como centeno o avena. Fórmula general

[Fórmula 4]

En esta fórmula, R₁ a R₃ significan el átomo del hidrógeno, la base alquilo de C₁ ~ C₄; R₅ significa la base hidróxido, el átomo del hidrógeno, la base alquilo de C₁ ~ C₄; R₆ significa el átomo del hidrógeno, la base alquilo de C₁ ~ C₄; R₇ significa la base metálica o etilica mientras R₈ significa el átomo halógeno o la base nitrada.

[0006] ③ U.S. Patent 5110979 tiene publicado el componente que muestra la siguiente fórmula Fórmula general

[Fórmula 5]

En esta fórmula, R₁ significa la base alquilo C₁ ~ C₄; La base haloalquilo C₁ ~ C₄; la base metoxietileno o etoxietileno; R₇ ~ R₁₂ significa el átomo del hidrógeno o la base alquilo de C₁ ~ C₄; mientras Q significa el átomo halógeno o la base nitrada.

[0007] ④ Publicación WIPO 92/19107 muestra una manera que eleva la actividad de la herbicida agregando elemento auxiliar al componente que representa la siguiente fórmula. Fórmula general

p215

[Fórmula 6]

En esta fórmula, R significa el átomo halógeno; R₁ ~ R₆ significan el átomo del hidrógeno o la base alquilo de C₁ ~ C₄; mientras R₇ y R₈ significan el átomo halógeno, la base metoxietileno o etoxietileno.

[0008] [tarea que el invento intenta solucionar]

Sin embargo, los componentes referidos en los reportes ② ~ ③ no siempre demuestran que sea efectivo, o incluso dañino a los cultivos, por lo tanto es esperado desarrollar otras herbicidas que no tengan tales defectos.

[0009] El invento intenta proveer una herbicida segura y efectiva que contiene el derivado de Ciclohexandiono u el mismo para huertos o para arrozales

[0010] [formación del invento]

Con el fin de conseguir el objetivo, los inventores sintetizaron varios derivados de Ciclohexandiono y revisaron sus utilidades. Luego de los trabajos descubrieron

un nuevo derivado de Cicloheandiono como se muestra en la formula (1) que demuestra buen efecto como herbicida a huertos u arrozales con la menor cantidad de aplicación pero con alta efectividad, y sin daño a los cultivos agrícolas.

[0011] Por lo tanto la formula (1) del invento es

[Formula general 1]

Es derivado de Ciclohexandiono que puede mostrar como (En esta formula, R_1, R_2 significan el atomo del hidrogeno, o la base alquil de bajo rango, $-CH_2 CH_2 OCH_2, CH_2 OR_6$ (en esta formula R_6 significa la base alquil de bajo rango), o base $-CH_2 (OR_7)_7$ (en esta formula, R_7 significa la base Alquil de bajo rango o base alquilen que se forma la cadena). mientras X expresa el atomo halogeno)

[0012] En el componente que se muestra en la formula general (1), como la base alquil de bajo rango, el nuemro del carbono 1 a 6, y puede ser de la cadena recta o ramificada.

Como ejemplo podran ser las bases metilica, etilica, n-propilica, isopropilica, n-butilica, isobutilica, sec-butilica, tert-butilica, pentilica, neopentilica, iso-pentilica, hexilica, isohexilica; y como la base alquil de bajo rango, el nuemro del carbono 2 a 4, y puede ser de la cadena recta o ramificada.

Como ejemplo podra ser la base etileno, propileno, 1,2-dimetiletieno..

[0013] El segundo objetivo del invento es obtener la herbicida que contiene el componente que se muestra en la formula (1)

[0014] Vea la Tabla 1 y 2 donde se muestra los ejemplos concretos de los componentes representativos de la formula general (1) del invento.

[0015] Los numeros que identifican cada componente se referiran tambien en los siguientes casos de los testimonios u experimentos.

[0016] la Tabla (1)

p216 [Tabla 4]

p217 [Tabla 5]

[Formula 8]

[0018] [accion]

El componente de la formula general (1) del invento. es un nuevo componente, y acciona como la sustancia eficaz para eliminar o prevenir a las hierbas en las huertas o arrozales.

[0019] como elaborar este componente.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-206808

(43) 公開日 平成7年(1995)8月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 317/24		7419-4H		
A 0 1 N 41/10	A			

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平6-15724

(22) 出願日 平成6年(1994)1月17日

(71) 出願人 000242002

北興化学工業株式会社

東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号

(72) 発明者 森田 健

神奈川県平塚市高村203番地 高村団地16-708

(72) 発明者 下園 卓郎

神奈川県厚木市酒井1819番地の5 サンハイム内田B-207号

(72) 発明者 平山 一雄

神奈川県厚木市戸田2385番地 北興化学寮

(72) 発明者 石川 弘道

神奈川県厚木市旭町5丁目40番12号

最終頁に続く

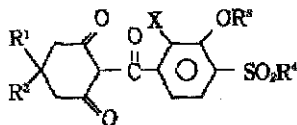
(54) 【発明の名称】 シクロヘキサンジオン誘導体および除草剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、水田雑草および畑地雑草に対して優れた除草効力を有し、かつ有用作物に薬害がなく、しかも人畜毒性、魚毒性もないシクロヘキサンジオン誘導体を提供することを目的とする。

【構成】 一般式

【化1】



【式中、R¹およびR²は、水素原子または低級アルキル基を表し、R³は、-CH₂OR⁵基（ただし、基中、R⁵は、低級アルキル基を表す。）、-CH₂CH₂OCMe₂CH₂OR⁶基（ただし、基中、R⁶は、低級アルキル基を表す。）または-CH₂CH(OR⁷)₂基（ただし、基中、R⁷は、低級アルキル基を表すか、または環構造を形成する低級アルキレン基を表す。）を表し、R⁴は、低級アルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。】で示されるシクロヘキサンジオン誘導体。

650
646

(2)

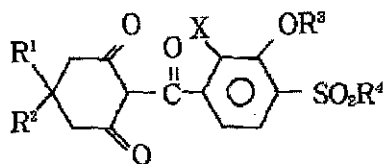
特開平7-206808

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

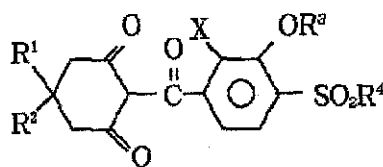
【化1】



【式中、R¹およびR²は、水素原子または低級アルキル基を表し、R³は、-CH₂OR⁵基（ただし、基中、R⁵は、低級アルキル基を表す。）、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OR⁶基（ただし、基中、R⁶は、低級アルキル基を表す。）または -CH₂CH(OR⁷)₂基（ただし、基中、R⁷は、低級アルキル基を表すか、または環構造を形成する低級アルキレン基を表す。）を表し、R⁴は、低級アルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。】で示されるシクロヘキサジオン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



【式中、R¹およびR²は、水素原子または低級アルキル基を表し、R³は、-CH₂OR⁵基（ただし、基中、R⁵は、低級アルキル基を表す。）、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OR⁶基（ただし、基中、R⁶は、低級アルキル基を表す。）または -CH₂CH(OR⁷)₂基（ただし、基中、R⁷は、低級アルキル基を表すか、または環構造を形成する低級アルキレン基を表す。）を表し、R⁴は、低級アルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。】で示されるシクロヘキサジオン誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なシクロヘキサジオン誘導体および該誘導体を活性成分として含有することを特徴とする除草剤に関する。

【0002】 したがって、本発明は化学工業ならびに農業、特に農業製造業分野で有用である。

【0003】

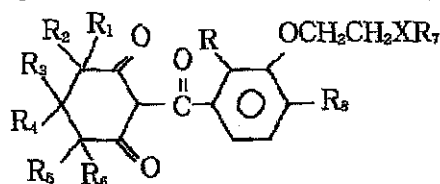
【従来の技術】 本発明のシクロヘキサジオン誘導体と化学構造上近似の化合物としては次の①～④の文献に記載されている。

【0004】 ① 特表平4-501726号公報には、下記の一般式で表される化合物が記載されており、これ

2

を活性成分として、スズメノテッポウ、一年生ライグラス、カラスムギなどの雑草に対して0.28kg/haで処理することが記載されている。一般式

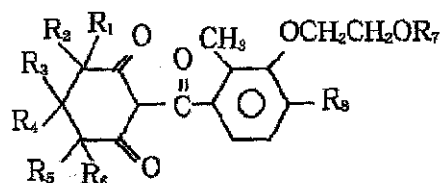
【化3】



式中、Rは塩素原子または臭素原子を示し、R₁、R₂、R₃は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₄は水酸基、水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₁、R₂、R₅およびR₆がすべてC1～C4アルキル基のとき、R₃とR₄はともにカルボニル基を示し、R₅は水素原子またはC1～C4アルキル基を示し、R₆は水素原子、C1～C4アルキル基、C1～C4アルキルチオ基またはC1～C4アルキルスルホニル基を示し、R₇はメチル基またはエチル基を示し、R₈はハロゲン原子、ニトロ基などを示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

【0005】 ② 米国特許第5092919号明細書には、下記の一般式で表される化合物が記載されており、これを活性成分としてスズメノテッポウ、ヒエ、一年生アサガオなどの雑草に対して0.28kg/haで処理することが記載されている。一般式

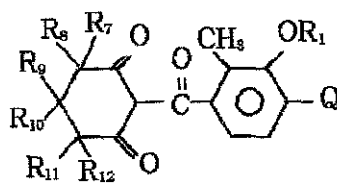
【化4】



式中、R₁～R₅は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、R₄は水酸基、水素原子、C1～C4のアルキル基などを示し、R₆は水素原子、C1～C4のアルキル基を示し、R₇はメチル基またはエチル基を示し、R₈はハロゲン原子、ニトロ基などを示す。

【0006】 ③ 米国特許第5110979号明細書には、下記の一般式で表される除草性化合物が記載されている。一般式

【化5】



式中、R₁はC1～C4のアルキル基、C1～C4のハ

651
650

(3)

特開平7-206808

3

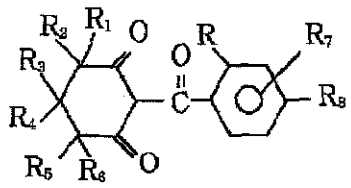
4

ロアルキル基、メトキシエチル基またはエトキシエチル基を示し、 $R_7 \sim R_{12}$ は水素原子またはC1～C4のアルキル基を示し、Qはハロゲン原子またはニトロ基などを示す。

【0007】④ WIPO92/19107号公報には下記的一般式で表される除草性化合物に補助剤を添加して除草性化合物の活性を高める方法が記載されている。

一般式

【化6】



式中、Rはハロゲン原子などを示し、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ は水素原子またはC1～C2のアルキル基を示し、 R_7, R_8 はハロゲン原子、メトキシエチル基またはエトキシエチル基などを示す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これら*

10

【0010】

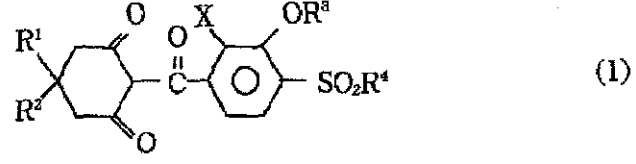
【発明の構成】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するために数多くのシクロヘキサジオン誘導体を合成し、それらの有用性について鋭意検討した。その結果、下記的一般式(1)で示される新規なシクロヘキサジオン誘導体が作物に薬害を与えることなく、水稻および畑作物の雑草、特に水田の主要雑草に対して低薬量で優れた除草効果を示すことを見いだした。

20

【0011】したがって、第1の本発明の要旨とするところは、一般式(1)

【化7】



【式中、 R^1 および R^2 は、水素原子または低級アルキル基を表し、 R^3 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 基(ただし、基中、 R^5 は、低級アルキル基を表す。)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ 基(ただし、基中、 R^6 は、低級アルキル基を表す。)または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}')_2$ 基(ただし、基中、 R' は、低級アルキル基を表すか、または環構造を形成する低級アルキレン基を表す。)を表し、 R^4 は、低級アルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。】で示されるシクロヘキサジオン誘導体にある。

【0012】一般式(1)で示される化合物において、低級アルキル基としては、炭素数1～6であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、

30

ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。また、低級アルキレン基としては炭素数2～4であり、直鎖状もしくは分岐状であってもよく、例えばエチレン基、プロピレン基、1,2-ジメチルエチレン基などが挙げられる。

40

【0013】また、第2の本発明の要旨とするところは、前記の式(1)化合物を活性成分として含有することを特徴とする除草剤にある。

【0014】次に、本発明の一般式(1)の化合物の代表的な具体例を表1～2に示す。

【0015】なお、化合物No. は以下の実施例および試験例でも参照される。

【0016】

【表1】

652
65

(4)

特開平7-206808

化合物 No.	置換基					物性値
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	
1	H	H	-CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5641
2	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5630
3	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ - n	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5622
4	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ - n	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5615
5	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ - iso	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5624
6	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5580
7	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5568
8	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5559
9	C ₂ H ₅	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5560
10	n - C ₃ H ₇	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5547
11	n - C ₄ H ₉	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5523
12	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5564
13	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5555
14	H	H	-CH ₂ CH $\begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{cases}$	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5643
15	H	H	-CH ₂ CH $\begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{cases}$	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5622
16	H	H	-CH ₂ $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5671
17	H	H	-CH ₂ $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	C ₂ H ₅	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5662
18	H	H	-CH ₂ $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	CH ₃	Cℓ	n _D ²⁰ 1.5659
19	H	H	-CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5730
20	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5721

[0017]

【表2】

653
652

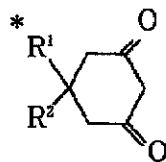
(5)

特開平7-206808

化合物 No.	置 換 基					物性値
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	
21	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅ -n	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5712
22	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅ -n	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5704
23	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5671
24	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5660
25	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5651
26	H	H	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5656
27	H	H	-CH ₂ CH $\begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{cases}$	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5728
28	H	H	-CH ₂ CH $\begin{cases} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{cases}$	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5713
29	H	H	-CH ₂ - $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5767
30	H	H	-CH ₂ - $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	C ₂ H ₅	Br	n _D ²⁰ 1.5759
31	H	H	-CH ₂ - $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$	CH ₃	Br	n _D ²⁰ 1.5747

【0018】

【作用】本発明の一般式(1)の化合物は、新規化合物である。そして、この一般式(1)の化合物は、水田、畑作地の各種雑草を防除するための活性成分として作用する。



(2)

【0019】

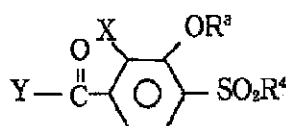
【実施例】(本発明化合物の製造法)

次に本発明化合物の製造法について詳しく説明する。すなわち、出発原料として、一般式(2)【化8】

(式中、R¹、R²は前記の意味を表す。)で示されるシ

クロヘキサジエン誘導体と、一般式(3)

【化9】

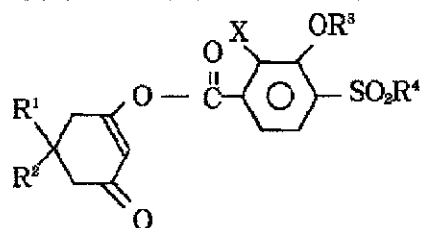


(3)

(式中、R³、R⁴およびXは、前記の意味を表し、Yは、ハロゲン原子を表す。)で示されるベンゾイルハラ※

※イド誘導体とを反応させることにより、一般式(4)

【化10】



(4)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびXは前記の意味を表す。)で示される中間体を得、次いでシアニド源を触

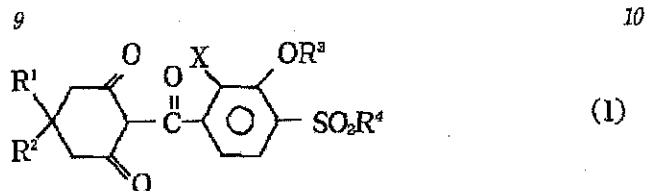
媒として反応させることにより、一般式(1)

【化11】

654
68

(6)

特開平7-206808



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記の意味を表す。)で示される本発明化合物が得られる。

【0020】式(2)化合物を式(3)化合物と反応させる工程は、それぞれ当量の反応成分を使用し、これに対し1当量あるいはそれ以上の脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は、0~50℃が適当であり、実質的に反応が完結するまで混合物を撹拌する。

【0021】脱ハロゲン化水素剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、 N 、 N -ジエチルアニリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が使用できる。

【0022】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリルなどを使用することができる。

【0023】反応終了後の反応液は、水を加えて有機溶媒で抽出し、それを濃縮などの通常の精製操作を行い、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶などの操作によって精製することもできる。

【0024】次に、式(4)化合物、すなわちエノールエステル中間体の転位反応の工程は、過剰(好ましくは約2当量)の塩基および触媒量(好ましくは、0.01~0.1当量)のシアナイド源の存在下、適当な溶媒中で反応させる。反応温度は溶媒の沸点に近い温度、好ましくは20~40℃であり、実質的に転位が完結するまで混合物を撹拌する。

【0025】塩基としては、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸カリウム、トリナトリウムホスフェートなどの無機塩基が使用できる。

【0026】また、シアナイド源としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリ金属シアナイド、アセトンシアニドリン、メチルイソブチルケトンシアニドリンのようなメチルアルキルケトンのシアニドリン、あるいはベンズアルデヒドのシアニドリン、アセトアルデヒドシアニドリン、プロピオンアルデヒドシアニドリンのような脂肪族アルデヒドのシアニドリン、さらにシアン化亜鉛、トリメチルシリルシアナイドなどが使用できる。

【0027】溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシ

レンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0028】反応終了後は、通常の精製操作を行い、必要ならばクロマトグラフィー、再結晶の操作によって目的物を精製することもできる。

【0029】この方法による製造例を実施例1~2に示した。

【0030】なお、出発原料である一般式(2)で表される化合物は、公知のものである。また、一般式(3)の出発原料は、新規の化合物であり、公知の方法により合成することができ、その製造例を参考製造例1~2に示した。

【0031】

【実施例】

実施例1

2-[2'-クロロ-4'-エチルスルホニル-3'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-1,3-シクロヘキサジオン(化合物No. 7)の製造

1,3-シクロヘキサジオン 6.1g、トリエチルアミン 6.6g、クロロホルム 70mlの混合物に、2-クロロ-4-エチルスルホニル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンゾイルクロライド 21.0gを氷冷下に加え、室温にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。このエノールエステルの粗組成物を、1,2-ジクロロエタン 70mlに溶かし、これにトリエチルアミン 10.1g(2当量)およびアセトンシアニドリン 0.3g(0.07当量)を加え、40℃にて1時間撹拌した。その後、反応液を5%塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、トルエン:アセトン=15:1)にて精製すると、淡黄色油状の標記化合物 17.4g(収率69%、 n_D^{20} 1.5568)が得られた。

【0032】実施例2

2-[2'-プロモ-4'-エチルスルホニル-3'-

655
(A)

(7)

特開平7-206808

11

[2-(1, 3-ジオキサニル) メトキシ] ベンゾイル
1, 3-シクロヘキサジオン (化合物No. 3
0) の製造

1, 3-シクロヘキサジオン 6.1 g、トリエチル
アミン 6.6 g、クロロホルム 70 ml の混合物に
2-プロモ-4-エチルスルホニル-3-[2-(1,
3-ジオキサニル) メトキシ] ベンゾイルクロライド
22.5 g を氷冷下に加え、室温にて30分撹拌した。

その後、反応液を5%塩酸水溶液および5%炭酸水素ナ
トリウム水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。このエ
ノールエステルの粗組成物をアセトニトリル 70 ml
に溶かし、これにトリエチルアミン 10.1 g (2当
量) およびアセトンシアニドリン 0.3 g (0.0
7当量) を加え、室温にて2時間撹拌した。その後、減
圧下で反応液を濃縮し、クロロホルム 70 ml を加
え、5%塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム層を無水硫
酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣
をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、トルエン:
酢酸エチル=15:1) にて精製すると、淡黄色油状の
標記化合物 20.2 g (収率76%, n_D^{25} 1.57
59) が得られた。

【0033】 参考製造例1

2-プロモ-4-エチルスルホニル-3-[2-(2-
メトキシエトキシ) エトキシ] ベンゾイルクロライドの
製造 [一般式 (3) の化合物]

tert-ブチルアミン 73.0 g、ジクロロメタン
500 ml の混合物にドライアイス/アセトンで約-
50℃まで冷却し、臭素 80.0 g を1時間かけてゆっ
くりと添加した。添加後、混合物を約-50℃で1時間
撹拌し、次にエチル-3-ヒドロキシベンゾエート 4
1.5 g を一度に加えた。この混合物を室温にて1夜放
置した。生成した白色固体を濾別し、少量のジクロロメ
タンで洗い、500 ml のジクロロメタンと500 ml
の10%塩酸水溶液を用い、フリーのフェノール (エチ
ル-2, 4-ジプロモ-3-ヒドロキシベンゾエート)
を白色結晶として60.8 g (収率75%) 得た。

【0034】 得られた上記フェノール 32.4 g、ジ
メチルホルムアミド 200 ml の混合物に炭酸カリウ
ム 27.6 g、さらに1-プロモ-2-(2-メトキシ
エトキシ) エタン 20.1 g を加えた。その後70
℃で7時間撹拌し、反応混合物に300 ml のトルエン
を加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル
-2, 4-ジプロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)
エトキシ] ベンゾエート 37.9 g (収率89
%) を淡褐色油状物として得た。

【0035】 得られた上記エステル 32.0 g、ジメ
チルホルムアミド 200 ml の混合物に炭酸カリウ
ム 31.1 g、さらにエチルメルカプタン 12.1
g を加えた。その後45℃で20時間撹拌し、反応混合

12

物に300 ml のトルエンを加え、水洗後トルエンを留
去することにより、エチル-2-プロモ-4-エチルメ
ルカプト-3-[2-(2-メトキシエトキシ) エトキ
シ] ベンゾエート 26.0 g (収率85%) を黄色油
状物として得た。

【0036】 得られた上記エステル 22.0 g、クロ
ロホルム 250 ml の混合物にm-クロロ過安息香酸
34.8 g を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了
後、20%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と5%炭酸ナト
リウム水溶液で順次洗浄後、水洗し、クロロホルムを留
去することにより、エチル-2-プロモ-4-エチルス
ルホニル-3-[2-(2-メトキシエトキシ) エトキ
シ] ベンゾエート 23.0 g (収率97%) を淡黄色
油状物として得た。

【0037】 得られた上記エステル 18.8 g、15
0 ml の80%メタノール/水 (混合比率、80:2
0) の混合物に水酸化ナトリウム 2.6 g を加え、室
温で5時間撹拌後、300 ml のエーテルを加え、分液
し、有機層を100 ml の5%水酸化ナトリウム溶液で
3回抽出した。先の分液水層にこの抽出液を併せ塩酸酸
性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有機層
を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去
し、2-プロモ-4-エチルスルホニル-3-[2-
(2-メトキシエトキシ) エトキシ] 安息香酸 16.
1 g (収率95%) を白色結晶 (m. p. 80~82
℃) として得た。

【0038】 上記の生成物 12.3 g、ジクロロメタ
ン 100 ml の混合物にジメチルホルムアミド 5滴
を加え、オキザリルクロライド 5.7 g をゆっくり添
加した。添加終了後、溶液を1時間還流し、減圧下で溶
媒を留去することにより、標記化合物 12.6 g (収
率98%) を淡褐色油状物として得た。

【0039】 参考製造例2

2-クロロ-4-エチルスルホニル-3-[2-(2-
メトキシエトキシ) エトキシ] ベンゾイルクロライドの
製造 [一般式 (3) の化合物]

エチル-3-ヒドロキシベンゾエート 41.5 g、ジ
イソプロピルアミン 0.5 g および1, 2-ジクロロエ
タン 500 ml の混合溶液に還流下で塩素 88.6 g
を5時間かけて加え、室温まで冷却した。冷却後、20
0 ml の5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで20
0 ml の水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾
燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をエーテル/ペン
タンで再結晶するとフリーのフェノール (エチル-2,
4-ジクロル-3-ヒドロキシベンゾエート) が白色結
晶として74.0 g (収率63%) 得られた。

【0040】 得られた上記フェノール 23.5 g、ジ
メチルホルムアミド 200 ml の混合物に炭酸カリウ
ム 27.6 g、さらに1-プロモ-2-(2-メトキシ
エトキシ) エタン 20.1 g を加えた。その後、7

656
65

0℃で7時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2, 4-ジクロロ-3-[2-(メトキシエトキシ)エトキシ]ベンゾエート 29.3g(収率87%)を淡褐色油状物として得た。

【0041】得られた上記エステル 25.3g、ジメチルホルムアミド 200mlの混合物に炭酸カリウム 31.1g、さらにエチルメルカプタン 12.1gを加えた。その後、45℃で20時間攪拌し、反応混合物に300mlのトルエンを加え、水洗後トルエンを留去することにより、エチル-2-クロロ-4-エチルメルカプト-3-[2-(メトキシエトキシ)エトキシ]ベンゾエート 22.6g(収率83%)を黄色油状物として得た。

【0042】得られた上記エステル 19.6g、クロロホルム 250mlの混合物にm-クロロ過安息香酸 34.8gを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、20%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と5%炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、水洗し、クロロホルムを留去することにより、エチル-2-クロロ-4-エチルスルホニル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンゾエート 20.5g(収率96%)を淡黄色油状物として得た。

【0043】得られた上記エステル 15.6g、150mlの80%メタノール/水(混合比率、80:20)の混合物に水酸化ナトリウム2.6gを加え、室温で5時間攪拌後、300mlのエーテルを加え、分液し、有機層を100mlの5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。先の分液水層にこの抽出液を併せ塩酸性とし、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、2-クロロ-4-エチルスルホニル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)安息香酸 14.0g(収率97%)を淡黄色油状物(n_D^{25} : 1.5347)として得た。

【0044】上記の生成物 11.0g、ジクロロメタン 100mlの混合物にジメチルホルムアミド 5滴を加え、オキザリクロライド 5.7gをゆっくり添加した。添加終了後、溶液を1時間還流し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物 11.4g(収率99%)を淡褐色油状物として得た。

【0045】

【実施例】(除草剤の製剤化方法)

本発明化合物を除草剤の活性成分として用いる場合は、通常、固体担体、液体担体、界面活性剤、その他の製剤の補助剤と混合して慣用の処方により乳剤、水和剤、液剤、フロアブル(ゾル)剤、粉剤、ドリフトレス剤、粒剤、微粒剤、錠剤などの適宜の形態として調製できる。

【0046】ここに使用される担体としては、農園芸用薬剤に常用されるものならば固体または液体のいずれで

も使用でき、特定のものに限定されるものではない。例えば、これら担体としては、鉱物質粉末(カオリン、ベントナイト、クレイ、モンモリロナイト、タルク、珪藻土、雲母、パーミキュライト、石膏、炭酸カルシウム、リン灰石、ホワイトカーボン、消石灰、珪砂、硫酸、尿素など)、植物質粉末(大豆粉、小麦粉、木粉、タバコ粉、デンプン、結晶セルロースなど)、高分子化合物(石油樹脂、ポリ塩化ビニル、ケトン樹脂、ダンマルガムなど)、アルミナ、ケイ酸塩、糖重合体、高分散性ケイ酸、ワックス類などが挙げられる。また、液体担体としては、水、アルコール類(メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、ベンジルアルコールなど)、芳香族炭化水素類(トルエン、ベンゼン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、クロロエチレン、モノクロロベンゼン、トリクロロフルオルメタン、ジクロロフルオルメタンなど)、エーテル類(エチルエーテル、エチレンオキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトン、イソホロンなど)、エステル類(酢酸エチル、酢酸ブチル、エチレングリコールアセテート、酢酸アミルなど)、酸アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ニトリル類(アセトニトリル、プロピオニトリル、アクリロニトリルなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、アルコールエーテル類(エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなど)、脂肪族または脂環式炭化水素類(n-ヘキサン、シクロヘキサンなど)、工業用ガソリン(石油エーテル、ソルベントナフサなど)、石油留分(パラフィン類、灯油、軽油など)などが挙げられる。

【0047】また、乳剤、水和剤、フロアブル剤などの製剤に際して、乳化、分散、可溶化、湿潤、発泡、潤滑、拡張などの目的で各種の界面活性剤(または乳化剤)が使用される。このような界面活性剤としては、非イオン型(ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルなど)、陰イオン型(アルキルベンゼンスルホネート、アルキルスルホサクシネート、アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルサルフェート、アリアルスルホネートなど)、陽イオン型[アルキルアミン類(ラウリルアミン、ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライドなど)、ポリオキシエチレンアルキルアミン類]、両性型(カルボン酸(ベタイン型)、硫酸エステル塩など)などが挙げられるが、もちろんこれらの例示のみに限定されるものではない。

657
656

【0048】また、これらの他にポリビニルアルコール (PVA)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、アラビアゴム、ポリビニルアセテート、アルギン酸ソーダ、ゼラチン、トラガカントゴムなどの各種補助剤を使用することができる。

【0049】本発明においては、前記した各種製剤を製造するに際して、本発明化合物を0.001%~95% (重量%; 以下同じ)、好ましくは0.01%~75%の範囲で含有するように製剤化することができる。例えば、通常、粉剤、DL粉剤、微粉剤 (F) の場合は、0.01%~5%、粒剤の場合は、0.01%~10%、水和剤、乳剤、液剤の場合は、1%~75%の範囲で含有できる。

【0050】このように調製された製剤は、例えば粒剤の場合は、そのまま土壌表面、土壌中または水中に活性成分量として10アール当たり0.3g~300g程度の範囲で散布すればよい。水和剤、乳剤およびソル剤などの場合は、水または適当な溶剤に希釈し、活性成分量として10アール当たり0.3~300g程度の範囲で希釈すればよい。

【0051】また、本発明化合物を除草剤として使用するに際して、既知の除草剤、殺虫剤あるいは植物調節剤などと混用して適用性の拡大を図ることができ、また場合によっては相乗効果を期待することもできる。

【0052】前記した一般式 (1) の本発明化合物を除草剤として製剤化する方法について以下の実施例3~6をもって説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではなく、他の種々の添加物と任意の割合で混合でき、また他の除草剤などを任意の割合で混合し、製剤化することもできる。

【0053】なお、化合物No. は前記の表1~2に示したものであり、また実施例で部とは、すべて重量部を示す。

【0054】実施例3 (粒剤)

化合物No. 3の化合物 1部、ラウリルサルフェート 1部、リグニンスルホン酸カルシウム 1部、ベントナイト 30部および白土 67部に水 15部を加え

て混練機で混練した後、造粒機で造粒し、流動乾燥機で乾燥して、活性成分1%を含む粒剤を得る。

【0055】実施例4 (水和剤)

化合物No. 16の化合物 15部、ホワイトカーボン 15部、リグニンスルホン酸カルシウム 3部、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 2部、珪藻土 5部およびクレー 60部を粉碎混合機で均一に混合して、活性成分15%を含む水和剤を得る。

【0056】実施例5 (乳剤)

10 化合物No. 21の化合物 20部、ソルボール700 H (東邦化学工業株式会社製乳化剤) 20部およびキシレン 60部を混合して、活性成分20%を含む乳剤を得る。

【0057】実施例6 (粉剤)

化合物No. 14の化合物 0.5部、無水珪酸微粉末 0.5部、ステアリン酸カルシウム 0.5部、クレー 50部およびタルク 48.5部を均一に混合粉碎して、活性成分0.5%を含む粉剤を得る。

20 【0058】次に本発明化合物の除草効果を例証するために試験例1~3に示す。試験例1. ヒエに対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌 (植壤土) を充填し、水を加えて代かきを行い、表層0~2cmにタイヌビエ種子50粒を播種し、2葉期の水稻を2cmの深さに1株2本植えてポット当たり3株移植し、水深を3cmに保った。

30 【0059】薬剤処理はタイヌビエの2葉期に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、ポット当たり10ml (活性成分の使用量換算で1アール当たり1.3g相当) を滴下した。

【0060】本試験は1薬液濃度区あたり2連制で行い、薬剤処理2日後に下記式により除草率 (%) を求め、以下に示す評価の指標に基づいて除草効果と薬害を調査した。その結果は表3~4のとおりである。

【0061】

【数1】

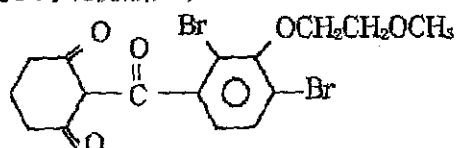
$$\text{除草率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{処理区の雑草の乾燥重量 (g)}}{\text{無処理区の雑草の乾燥重量 (g)}}\right) \times 100$$

【0062】

除草効果の評価値	除草率 (%)
5	100%
4	80~100%未満
3	60~80%未満
2	40~60%未満
1	20~40%未満
0	20%未満
薬害の評価値	薬害程度
5	枯死

【0066】

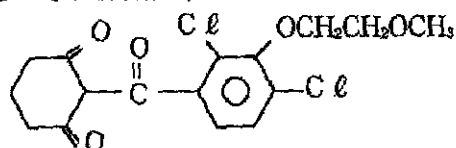
【化13】比較藥劑B；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

[0067]

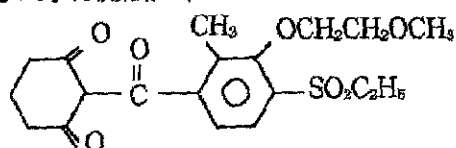
【化14】比較藥劑C；



(特表平4-501726号公報に記載の化合物)

[0068]

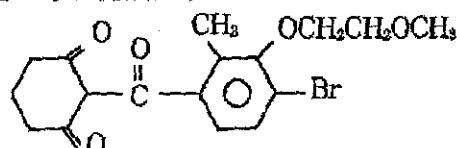
【化15】比較藥劑D；



(米国特許第5092919号明細書に記載の化合物)

【0069】

【化16】比較藥劑E；



(米国特許第5092919号明細書に記載の化合物)

【0070】試験例2. 水田雑草に対する除草効果試験および移植水稻に対する薬害試験5000分の1アールの大きさのプラスチック製ポットに水田土壌(植壤土)を充填し、タイヌビエ、広葉雑草(アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベ)、ホタルイの種子を1~2cmの深さにそれぞれ30粒ずつを播種した。播種1日後に灌水し、水深を2cmに保った。播種3日後に2.5葉期の水稻を移植し、温室内で育成した。水稻移植1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を所定量となるように水で希釈して得た散布液をポット当たり10ml滴下した。

【0071】本試験は1葉液濃度区当たり2連制で行い、処理21日後に除草効果および水稻の葉害を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表5～6のとおりである。

[0072]

【表5】

660
(8)

(12)

特開平7-206808

21 供試化合物No.	活性成分 処理量(g/a)	22 除 草 効 果			水稻の 被害
		タイムピエ	広葉雑草	ホタルイ	
1	0.32	5	5	5	0
2	0.32	5	5	5	0
3	0.32	5	5	5	0
4	0.64	5	5	5	0
5	0.64	4	5	5	0
6	0.32	5	5	5	0
7	0.32	5	5	5	0
8	0.32	5	5	5	0
9	0.32	4	5	4	0
10	0.64	5	5	5	0
11	0.64	4	5	4	0
12	0.32	5	5	5	0
13	0.32	5	5	5	0
14	0.32	5	5	5	0
15	0.64	5	5	5	0
16	0.32	5	5	5	0
17	0.32	5	5	5	0
18	0.32	4	5	4	0
19	0.32	5	5	5	0
20	0.32	5	5	5	0
21	0.32	5	5	5	0
22	0.32	5	5	5	0
23	0.32	5	5	5	0
24	0.32	5	5	5	0
25	0.32	5	5	5	0
26	0.32	5	5	5	0
27	0.64	5	5	5	0
28	0.64	4	5	5	0
29	0.32	5	5	5	0
30	0.32	5	5	5	0
31	0.32	4	5	4	0

【0073】

30【表6】

供試化合物No.	活性成分 処理量(g/a)	除 草 効 果			水稻の 被害
		タイムピエ	広葉雑草	ホタルイ	
比較薬剤A	0.64	4	4	3	1
比較薬剤B	0.64	4	3	3	2
比較薬剤C	0.64	4	4	3	2
比較薬剤D	0.64	4	3	4	1
比較薬剤E	0.64	3	3	3	1
無処理区	—	(1.31)	(0.056)	(0.103)	—

注1) 比較薬剤A～Eは表1～4と同じである。

注2) 表中の()内の数字はポット当りの各雑草の乾燥重量(g)を示す。

【0074】試験例3 畑作雑草に対する除草効果および作物に対する被害試験

1) 畑作雑草に対する除草効果試験
5000分の1アールの大きさの素焼製ポットに畑土壌(沖積壤土)をつめ、表層1cmの土壌とメヒシバ、エノコログサ、シロザ、イヌビユ、イヌタデの各種雑草種子それぞれ50粒を均一に混合し、表層を軽く押圧した。播種2日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水で希釈し、10アール当り100リットル(活性成分の施用量換算で10アール当り100g相当)を土壌表面に

噴霧した。

【0075】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に除草効果を試験例1と同様の評価の指標に基づいて調査した。

【0076】2) 作物に対する被害試験
10,000分の1アールの素焼製ポットに畑土壌(沖積壤土)をつめ、各作物の種子(ダイズ5粒、トウモロコシ5粒、ビート10粒、ナタネ10粒およびコムギ10粒)をそれぞれ別のポットに播種し、表層を軽く押圧した。播種1日後に実施例5に準じて調製した乳剤を水

661
660

で希釈し、10アール当り100リットル（活性成分量で10アール当り100g相当）を土壌表面に噴霧した。

*1と同様の評価の指標に基づいて調査した。その結果は表7～8のとおりである。

【0078】

【0077】本試験は1薬液濃度区当り2連制で行い、薬剤処理30日後に各作物に対する薬害程度を、試験例*

【表7】

供試化合物No.	畑地雑草に対する除草効果					作物に対する薬害				
	メヒシバ	エノコログサ	シロサ	イヌビエ	イヌタデ	ダイズ	トウモロコシ	ビート	ナタネ	コムギ
1	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
2	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
3	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
4	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
5	4	4	5	5	5	0	0	0	0	0
6	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
7	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
8	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
9	5	4	5	5	5	0	0	0	0	0
10	4	4	5	5	5	0	0	0	0	0
11	4	4	5	5	5	0	0	0	0	0
12	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
13	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
14	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
15	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
16	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
17	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
18	5	4	5	5	5	0	0	0	0	0
19	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
20	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
21	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
22	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
23	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
24	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
25	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
26	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
27	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
28	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
29	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
30	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0
31	5	4	5	5	5	0	0	0	0	0

【0079】

※ ※【表8】

供試化合物No.	畑地雑草に対する除草効果					作物に対する薬害				
	メヒシバ	エノコログサ	シロサ	イヌビエ	イヌタデ	ダイズ	トウモロコシ	ビート	ナタネ	コムギ
比較薬剤A	4	4	3	4	4	0	0	1	1	0
比較薬剤B	4	4	3	4	3	0	0	1	1	0
比較薬剤C	4	4	3	4	4	1	0	2	1	0
比較薬剤D	4	4	3	4	3	0	0	1	0	0
比較薬剤E	4	4	3	3	3	0	0	1	1	0
無処理区	(1.43)	(1.56)	(0.96)	(1.01)	(1.21)	-	-	-	-	-

注1) 比較薬剤A～Eは表1～4と同じである。

注2) 表中の（）内の数字はポット当りの各雑草の乾燥重量（g）を示す。

【0080】

選択性を示す。すなわち、水田の湛水処理において、問

【発明の効果】本発明化合物は、既知の類似化合物に比べ、優れた除草効力を有し、かつ作物と雑草間に優れた

題となる種々の雑草、例えばタイヌビエなどのイネ科雑草、アゼナ、キカシグサ、ミゾハコベなどの広葉雑草、

663
663

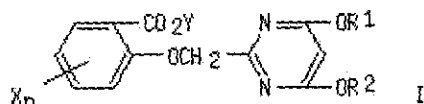
AN 1995:240069 CAPLUS
 DN 122:3573
 ED Entered STN: 13 Dec 1994
 TI Synergistic herbicides containing phoxymethylpyrimidine derivatives
 IN Nachara, Kazuo; Kawaguchi, Shinji; Higure, Rika; Furumine, Miki; Sasaki, Norio
 PA Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 13 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM A01N043-54
 ICS A01N033-22; A01N037-10; A01N037-34; A01N039-02; A01N039-04;
 A01N043-40; A01N043-50; A01N043-66; A01N047-30; A01N047-36
 CC 5-3 (Agrochemical Bioregulators)
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 06256113	A	19940913	JP 1993-39925	19930301
PRAI JP 1993-39925		19930301		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 06256113	ICM	A01N043-54
	ICS	A01N033-22; A01N037-10; A01N037-34; A01N039-02; A01N039-04; A01N043-40; A01N043-50; A01N043-66; A01N047-30; A01N047-36
	IPCI	A01N0043-54 [ICM,5]; A01N0033-22 [ICS,5]; A01N0033-00 [ICS,5,C*]; A01N0037-10 [ICS,5]; A01N0037-34 [ICS,5]; A01N0039-02 [ICS,5]; A01N0039-04 [ICS,5]; A01N0039-00 [ICS,5,C*]; A01N0043-40 [ICS,5]; A01N0043-34 [ICS,5,C*]; A01N0043-50 [ICS,5]; A01N0043-48 [ICS,5,C*]; A01N0043-66 [ICS,5]; A01N0043-64 [ICS,5,C*]; A01N0047-30 [ICS,5]; A01N0047-36 [ICS,5]; A01N0047-28 [ICS,5,C*]
	IPCR	A01N0033-00 [I,C*]; A01N0033-22 [I,A]; A01N0037-10 [I,C*]; A01N0037-10 [I,A]; A01N0037-34 [I,C*]; A01N0037-34 [I,A]; A01N0039-00 [I,C*]; A01N0039-02 [I,A]; A01N0039-04 [I,A]; A01N0043-34 [I,C*]; A01N0043-40 [I,A]; A01N0043-48 [I,C*]; A01N0043-50 [I,A]; A01N0043-54 [I,A]; A01N0043-64 [I,C*]; A01N0043-66 [I,A]; A01N0047-28 [I,C*]; A01N0047-30 [I,A]; A01N0047-36 [I,A]

OS MARPAT 122:3573
 GI



AB A synergistic herbicidal compn. contains phoxymethylpyrimidine derivs. I
 (X = halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower acyloxy, NO2; n = 0, 1, 2; Y =
 H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, substituted alkyl, etc.; R1,
 R2 = lower alkyl) in combination with ≥ 1 of 14 herbicides such as
 3-(4-isopropylphenyl)-1,1-dimethylurea and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.
 A small amt. of the mixt. can control a wide spectrum of weeds.

665
669

8

P809 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes

P79 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes

TOKU-KAI-HEI 6-256113

Fecha publicación Sept 13, 1994

(51)Int.Cls	No.archivo interno	F1
A01N 43/54	B 9159-4H	aun no solicitada la revision
33/22 101	9159-4H	numero de solicitud 1
	9159-4H	
37/10 106	9159-4H	
39/02	A 9159-4H	FD total 13 paginas

(21)No.solicitud Toku-Gan-Hei 5-39925

(22) Fecha de solicitud Marzo 1, 1993 (71)solicitante 000006057

Mitsubishi Yuka Kabushiki Kaisha

2-5-2, Marunouchi. Chiyoda-Ku, Tokio

(72)inventor Kazuo Naohara

c/o Laboratorio general enTsukuba de Mitsubishi Yuka Kabushiki Kaisha

8-3-1,Chuo,Am·Cho,Inasiki-Gun,Ibaragi-Ken

(72) inventor Shinji Kawaguchi

c/o Laboratorio general enTsukuba de Mitsubishi Yuka Kabushiki Kaisha

8-3-1,Chuo,Am·Cho,Inasiki-Gun,Ibaragi-Ken

(72) inventora Rika Higure

c/o Laboratorio general enTsukuba de Mitsubishi Yuka Kabushiki Kaisha

8-3-1,Chuo,Am·Cho,Inasiki-Gun,Ibaragi-Ken

(apoderados) Agentes de patente Michiteru Soga y otros seis.

Continua a la ultoma pagina

(54)Titulo del invento Los componentes de hierbicida

(57)Resumen [Objetivo]

Ofrecer los componentes de hierbicida que capaz de demostrar suficiente efecto herbicida con amplia gama y bajo consumo de la misma, ademas sea inofensiva a los cultivos utiles como trigo.

[estructura](A)Derivado de fenoximetilpirimidina

(por ejemplo,el componente que incluye;

6-cloro-2-[(4,6-dimetoxin-2-pirimidil)metiloxi]benzoicoacidotrietil amino sal y

(B) un particular compóneute activante hierbicida ya conocido,por ejemplo;

3-(4-isopropilfenil)-1,1-dimetil urea.

[area solicitada] (A) La siguiente formula general (1)

[Formula 1]

Con al menos un componente seleccionado desde los derivados de;

Fenoximetil piridina que puede expresarse como (Dentro de la formula, X representa atomo halogeno, base alquil de bajo rango, base alcoxi de bajo rango, base axiloxi de bajo rango o base nitrico, mientras n representa el numero entero 0 a 2. Y representa atomo del hidrogeno, base alquil de bajo rango, base alquenal de bajo rango, base alquenal de bajo rango, o bases alquenal de bajo rango reemplazable, base alquenal de bajo rango reemplazable, atomo metalico alcalino, atomo metalico de tierra alcalina, o cation amonio reemplazable por base alquil. R₁ y R₂ representan cada uno independientemente base alquil de bajo rango.)

Podemos ofrecer los componentes herbicidas que contienen (B) por lo menos un componente seleccionado desde los siguientes (1) a (14)

- 1) 3-(4-isopropilfenil)-1,1-dimetilurea
- 2) 4-diclofenoxiacido acetico.
- 3) 4-cloro-2-metilfenoxi acido acetico
- 4) 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-acido propionico
- 5) 3,6-dicloro-2-acido metoxi benzoico.
- 6) 4-hidroxi-3,5-diiodobenzonitril
- 7) 3,5-dicloro-4-hidroxibenzonitril.
- 8) metil-2-[3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina-2-il)ureidosulfonil]benzoato
- 9) metil-3-[3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina-2-il)ureidosulfonil]benzoato.
- 10) 2-cloro-N-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina-2-il-aminocarbonil)benzenosulfonamido.
- 11) 3-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-1-(N-metil-N-metilsulfonil)urea.
- 12) metil-6-(4-isopropil-4-metil-5-oximidazolinona-2-il)-3-metil-benzoato.
- 13) 1'-metilheptil[(4-amino-3,5-dicloro-6,2-piridil)oxil]acetato.
- 14) metil-5-(2,4-diclorofenoxi)-2-nitrobenzoato.

[0001] Luego explicare los detalles sobre los componentes herbicidas de este invento. Explicare en seguida los ejemplos concretos sobre las bases X y Y en los componentes expresados por la formula mencionada (1) que se utiliza como parte (A) del componente herbicida de este invento.

X representa atomo halogeno, base alquil de bajo rango, base alcoxi de bajo rango, base asiloxi de bajo rango o base nitrico. mientras n representa el numero entero 0 a 2. Dentro de ello, es la mas deseable el caso de X sea atomo cloro, base metil o etil, n=1. Tambien como la ubicación de X_n sobre la cadena fenil, cuando es, n=1, la posicion 6 es la mas deseable.

[0012] Y representa amonio- cation reemplazable con atomo hidrogeno, base alquil de bajo rango, base alquenal de bajo rango, base alquenal de bajo rango, base alquenal de bajo rango reemplazable, base alquenal de bajo rango reemplazable, atomo metalico alcalino, atomo metalico de tierra o base alquil.

Como base para reemplazar,,base alquil de bajo rango reemplazable,base alquenil de bajo rango reemplazable,base alquinila de bajo rango reemplazable,se puede mencionar atomo halogeno,base alcoxi de bajo rango, tio-base alquil de bajo rango,base carboxil,base carboxialquil,base fenil reemplazable,base cadena de cloro reemplazable. Entre ellos, los mas deseables son atomo de hidrogeno,base metil,base etil, anmonio-cation,o anmonio-cation reemplazable con alquil.

R₁ y R₂ representan cada uno base alquil de bajo rango independientemente,el caso cuando R₁ y R₂ sean ambos base metil es deseable.

[0013]Ahora mostramos los ejemplos concretos sobre bases y atomos en la descripción de X.Y, R₁ y R₂ dentro de la formula general(1)

Atomo halogeno= Fluoro,Cloro,Bromo,Yodo

Base alquil de bajo rango= base alquil de bajo rango con numero de carbon menos de 4 como bases metil,etil,n-propil,isopropil,n-butil,segundo butil,tercer butil etc.

Base alcoxi de bajo rango con numero de carbon menos de 4

= metoxi,etoxi,n-propoxi,segundo putoxi,tercer putoxi

Base asiloxi de bajo rango con nuemro de carbon menos de 4, por ejemplo acetiloxi, prpioniloxi.

Base alquenil de bajo rango, por ejemplo vinilo,alil,base 3-putenil,1-metil-2-propenil.

Base alquinil de bajo rango,por ejemplo propaguil,2-putinil,base3-putinil,etc.

Tio-Base alquil,por ejemplo,bases tiltio,n-propiltio,isopropiltio,n-putiltio, segundo putiltio,tercer putiltio.(de numero de carbon menos de 4)

—se obvia traduccion en adelante—

668
669

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-256113

(43) 公開日 平成6年(1994)9月13日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 0 1 N 43/54		B 9159-4H		
33/22	1 0 1	9159-4H		
37/10		9159-4H		
37/34	1 0 6	9159-4H		
39/02		A 9159-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-38925

(22) 出願日 平成5年(1993)3月1日

(71) 出願人 000006057

三菱油化株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 直原 一男

茨城県稲敷郡阿見町中央8丁目3番1号

三菱油化株式会社筑波総合研究所内

(72) 発明者 川口 真二

茨城県稲敷郡阿見町中央8丁目3番1号

三菱油化株式会社筑波総合研究所内

(72) 発明者 日暮 理加

茨城県稲敷郡阿見町中央8丁目3番1号

三菱油化株式会社筑波総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 曾我 道照 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 除草剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 コムギなどの有用作物に葉害を与えず、殺草スペクトラムが広くかつ低薬量で十分な除草効果を発揮し得る除草剤組成物を提供する。

【構成】 (A) フェノキシメチルピリミジン誘導体 [例えば6-クロロ-2-[(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジル) メチルオキシ] ベンゾイックアシッドトリエチルアミン塩] と、 (B) 特定の既知除草活性化合物 [例えば3-(4-イソプロピルフェニル)-1, 1-ジメチルウレア] を含有する除草剤組成物。

669
(68)

(2)

特開平6-256113

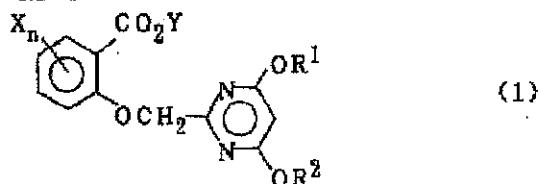
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) 下記一般式(1)：

【化1】



(式中、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基またはニトロ基を示し、nは0～2までの整数を示す。Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子またはアルキル基で置換されても良いアンモニウムカチオンを示す。R¹およびR²は各々独立して低級アルキル基を示す。)で表されるフェノキシメチルピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種の化合物と、

(B) 下記の化合物(1)～(14)から選ばれる少なくとも1種の化合物：

(1) 3-(4-イソプロピルフェニル)-1,1-ジメチルウレア

(2) 2,4-ジクロロフェノキシアセティックアシッド

(3) 4-クロロ-2-メチルフェノキシアセティックアシッド

(4) 2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-プロピオニックアシッド

(5) 3,6-ジクロロ-2-メトキシベンゾイックアシッド

(6) 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゾニトリル

(7) 3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンゾニトリル

(8) メチル 2-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホン]ベンゾエート

(9) メチル 3-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホン]チオフェン-2-カルボキシレート

(10) 2-クロロ-N-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノカルボニルベンゼンスルホンアミド

(11) 3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-(N-メチル-N-メチルスルホン)ウレア

(12) メチル 6-(4-イソプロピル-4-メチル-5-オキソイミダゾリノン-2-イル)-3-メチルベンゾエート

(13) 1'-メチルヘプテル[(4-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]アセテート

(14) メチル 5-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-ニトロベンゾエート

を有効成分として含有する除草剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は除草剤組成物に関し、さらに詳しくは或る種のフェノキシメチルピリミジン誘導体と或る種の既知の除草剤の組み合わせを有効成分として含有する、殺草スペクトラムが広くかつ低薬量で十分な除草効果を発揮し得る除草剤組成物に関する。

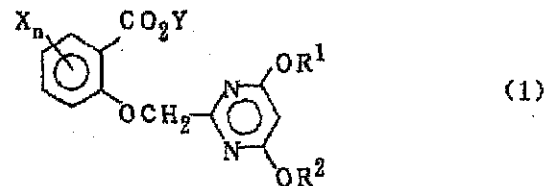
【0002】

【従来の技術および課題】長年に亘る除草剤の研究開発の中から多種多様な除草剤が開発され、これら除草剤は、有用作物の雑草害からの保護及び農作業の省力化等の農業の生産性向上の重要な資材として、現在、必要不可欠のものとなっている。しかし、現在までに多くの除草剤が上市されているにもかかわらず、それらは高薬量では種々の雑草種に有効であっても、低薬量で使用した場合は有効雑草種が少ないという問題点がある。

【0003】本発明者らは、先に応記一般式(1)で示されるフェノキシメチルピリミジン誘導体を創製し、該化合物が除草活性を有することを見いだした(特開平4-327578号公報)。

【0004】

【化2】



【0005】(式中、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基またはニトロ基を示し、nは0,1,2を示す。Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子またはアルキル基で置換されても良いアンモニウムカチオンを示す。R¹およびR²は各々独立して低級アルキル基を示す。)

【0006】本発明者らは、防除すべき雑草範囲の拡大および栽培作物への安全性の向上を目的として鋭意研究を重ねた結果、前記一般式(1)で示される化合物をある種の公知化合物と併用することにより、それぞれの化合物単剤では防除困難な雑草に対して、完全な防除効果を示すと共に、相乗的な除草効果により単剤では完全に防除し得ない低薬量においても、種々の雑草を有効に防除し、かつコムギに対して高い安全性を有することを見出し、本発明除草剤組成物を完成するに至った。

【0007】

670
869

(3)

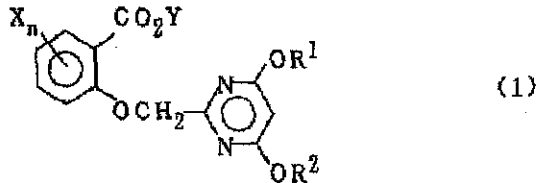
特開平6-256113

3

【課題を解決するための手段】かくして本発明によれば、(A) 下記一般式(1):

【0008】

【化3】



【0009】(式中、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基またはニトロ基を示し、nは0~2の整数を示す。Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子またはアルキル基で置換されても良いアンモニウムカチオンを示す。R¹およびR²は各々独立して低級アルキル基を示す。)で表されるフェノキシメチルピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種の化合物(以下これを「(A)成分」ということがある。)と、

【0010】(B) 下記の化合物(1)~(14)から選ばれる少なくとも1種の化合物(以下これを「(B)成分」ということがある。):

- (1) 3-(4-イソプロピルフェニル)-1,1-ジメチルウレア
- (2) 2,4-ジクロロフェノキシアセティックアシッド
- (3) 4-クロロ-2-メチルフェノキシアセティックアシッド
- (4) 2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-プロピオニックアシッド
- (5) 3,6-ジクロロ-2-メトキシベンゾイックアシッド
- (6) 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゾニトリル
- (7) 3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾニトリル
- (8) メチル 2-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホン]ベンゾエート
- (9) メチル 3-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホン]チオフェン-2-カルボキシレート
- (10) 2-クロロ-N-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノカルボニルベンゼンスルホンアミド
- (11) 3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-(N-メチル-N-メチルスルホン)ウレア
- (12) メチル 6-(4-イソプロピル-4-メチル-5-オキソイミダゾリノン-2-イル)-3-メチルベンゾエート

4

(13) 1'-メチルヘプチル[(4-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]アセテート

(14) メチル 5-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-ニトロベンゾエート

を有効成分として含有する除草剤組成物が提供される。

【0011】以下、本発明の除草剤組成物についてさらに詳細に説明する。本発明除草剤組成物の(A)成分として用いられる前記一般式(1)で表される化合物において、X及びYの基についての具体例を以下に説明する。

Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基またはニトロ基を示し、nは0~2の整数を示すが、これらの中でXが塩素原子、メチル基またはメトキシ基であり、nが1の場合が最も好ましい。また、フェニル環上のX_nの結合位置としては、nが1の場合は6位が最も好ましい。

【0012】Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子またはアルキル基で置換されても良いアンモニウムカチオンを示し、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基が挙げられるが、これの中で、水素原子、メチル基、エチル基、アンモニウムカチオンまたはアルキル置換アンモニウムカチオンが好ましい。

R¹およびR²は各々独立して低級アルキル基を示すが、この中で、R¹およびR²がともにメチル基である場合が好ましい。

【0013】上記一般式(1)におけるX、Y、R¹およびR²の定義において、それぞれの基および原子についての具体例を以下に示す。

ハロゲン原子; フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、

低級アルキル基; 例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第二ブチル、第三ブチル等の如き炭素数4以下の低級アルキル基等、

低級アルコキシ基; 例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、第二ブトキシ、第三ブトキシ等の如き炭素数4以下の低級アルコキシ基等、

低級アシルオキシ基; 例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ等の如き炭素数4以下の低級アシルオキシ基等、

低級アルケニル基; 例えば、ビニル、アリル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロペニル等の炭素数4以下の低級アルケニル基、

低級アルキニル基; 例えば、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル基等、

671

(4)

特開平6-256113

5

6

低級アルキルチオ基；例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、第二ブチルチオ、第三ブチルチオ基等の如き炭素数4以下の低級アルキルチオ基、

【0004】置換されていてもよいフェニル基；フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジメチルフェニル基等、

低級置換されていてもよい複素環基；例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル基が挙げられ、これらの置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ基等、

アルカリ金属原子；例えば、ナトリウム、カリウム等、

アルカリ土類金属原子；例えば、カルシウム、バリウム等、

アルキル基で置換されていてもよいアンモニウムカチオン；例えば、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、プロピルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム基等、

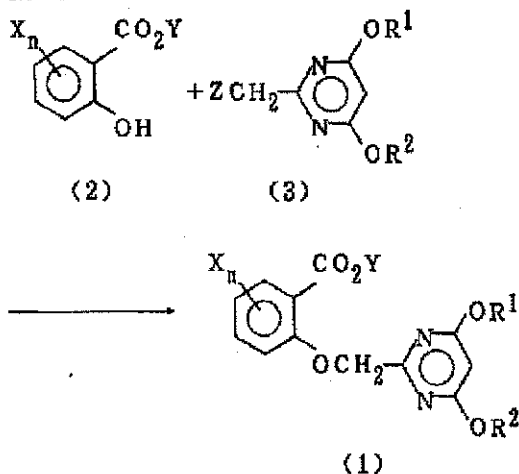
上記した基に具体的に示されていない基は、上記原子および基から任意に組み合わせて或いは一般的に知られた常識に従って選択される。

【0015】前記一般式(1)で表される化合物は、例えば、特開平4-327578号公報に記載の方法により製造することができるが、その一例を下記に示す。

A法

【0016】

【化4】



40

【0017】(式中X, n, Y, R¹ およびR² は前記と同じ意味を示し、Zはハロゲン原子またはアルキルスルホニルオキシ基を示す)。

上記A法の反応式において、式(1)で表される化合物は、上記式(2)のサリチル酸誘導体を無溶媒ないし適当な溶媒の存在下、適当な塩基を用いて、-78℃ないし溶媒の沸点の温度範囲において、上記式(3)のピリミジン誘導体と、1~24時間反応させることにより製造することができる。この反応の原料である化合物(3)は、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー・26巻913頁に従って合成される。この反応において溶媒を使用する場合、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、水などを挙げることができる。また、塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化金属類；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルキル金属類；リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のリチウムアミド類を挙げることができる。

【0018】B法

【0019】

【化5】

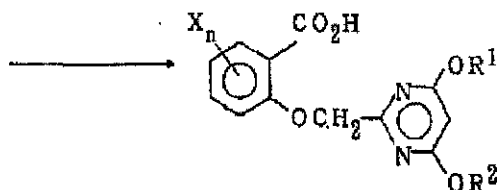
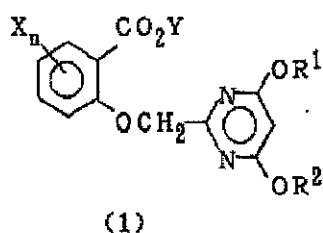
672
671

(5)

特開平6-256113

7

8



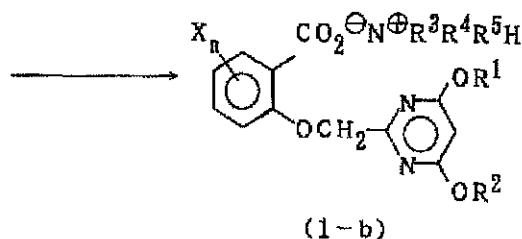
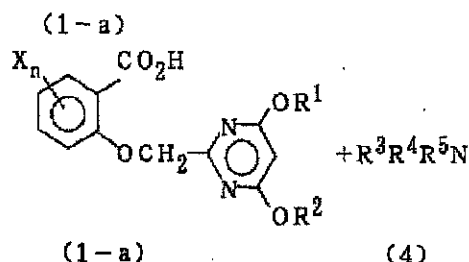
【0020】(式中X, n, Y, R¹ およびR² は前記と同じ意味を示す。)

上記反応式において、式(1-a)で表されるカルボン酸は、式(1)で表される化合物を酸または塩基の存在下、水または水と適当な溶媒の混合物中、氷冷ないし溶媒の沸点の温度範囲で1~48時間加水分解を行うことにより製造することができる。反応において使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸類、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等のアールスルホン酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミ等のルイス酸を挙げることができ、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物等を挙げることができる。

【0021】C法

【0022】

【化6】



【0023】(式中X, nおよびYは前記と同じ意味を示し、R³, R⁴ およびR⁵ はそれぞれ独立に、水素原子、前記低級アルキル基または前記置換低級アルキル基を示す。)

上記反応式において、式(1-b)で表されるカルボン酸塩は、式(1-a)で表されるカルボン酸と式(4)で表されるアミンとを、溶媒の存在または非存在下に反応させることにより製造することができる。反応において使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を挙げることができる。式(4)のアミンとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチル

673
672

(6)

特開平6-256113

9

10

アミン、セカンダリーブチルアミン、ターシャリーブチルアミン、ジブチルアミン、アミルアミン、ヘキシルアミン、ヘプチルアミン、オクチルアミン、ノニルアミン等のアルキルアミン類、アニリン、N-メチルアニリン、N、N-ジメチルアニリン、N-エチルアニリン、*

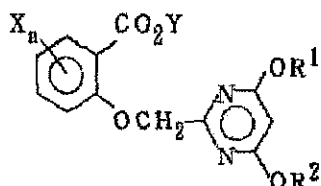
*アニシジン等の芳香族アミン等が挙げられる。

【0024】前記一般式(1)で表される化合物の中で、特に好ましい化合物の具体例を表1に示す。

【0025】

【表1】

表1



化合物No.	X _n	Y	R ¹	R ²
1	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃
2	6-Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
3	6-Cl	NH ₄	CH ₃	CH ₃
4	6-Cl	NH ₂ (C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃
5	6-Cl	NH(C ₂ H ₅) ₃	CH ₃	CH ₃
6	6-Cl	NH ₃ C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃
7	6-Cl	Na	CH ₃	CH ₃

【0026】一方、本発明除草剤組成物の(B)成分として用いられる化合物(1)~(14)は、それ自体既知の通常用いられる除草剤であり、その詳細は、例えば、下記のとおり、公知文献に記載されている化合物である。

(1) 3-(4-イソプロピルフェニル)-1,1-ジメチルウレア、(一般名:イソプロツロン、ベルギー特許第1,407,587号明細書参照)、(2) 2,4-ジクロロフェノキシアセティックアシッド、(一般名:2,4-D、Short Review of Herbicides & PGRs 6版 2ページ参照)、(3) 4-クロロ-2-メチルフェノキシアセティックアシッド、(一般名:MCPA、Short Review of Herbicides & PGRs 6版 4ページ参照)、(4) 2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-プロピオニックアシッド、(一般名:メコプロップ、ベルギー特許第820,180号;同第822,973号;同第825,875号明細書参照)、(5) 3,6-ジクロロ-2-メトキシベンゾイックアシッド、(一般名:ダイカンバ、米国特許第3,013,045号明細書参照)、(6) 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゾニトリル、(一般名:アイオキシニル、ベルギー特許第1,067,033号明細書参照)、(7) 3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾニトリル、(一般名:プロモキシニル、ベルギー特許第1,067,033号明細書参照)、

【0027】(8) メチル 2-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホニル]ベンゾエート(一般名:メツルフロンメチル、米国特許第4,370,480号明細書参照)、

(9) メチル 3-[3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレイドスルホニル]チオフェン-2-カルボキシレート、(一般名:チアメツロン、Short Review of Herbicides & PGRs 6版 94ページ参照)、(10) 2-クロロ-N-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノカルボニル]ベンゼンスルホンアミド、(一般名:クロルスルフロ、米国特許第4,127,405号明細書参照)、

(11) 3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-(N-メチル-N-メチルスルホニル)ウレア、(一般名:アミドスルフロ、AGROW'Sulfonyleurea herbicides 1991年2月版 151頁参照)(12) メチル 6-(4-イソプロピル-4-メチル-5-オキソイミダゾリノン-2-イル)-3-メチルベンゾエート、(一般名:イマザメタベンズ、Short Review of Herbicides & PGRs 6版 172ページ参照)(13) 1'-メチルヘプチル[(4-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]アセテート、(一般名:フルロキシビル、Shor

674
673

(7)

特開平6-256113

11

(Review of Herbicides & PGRs 6版 156ページ参照)

(14) メチル 5-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2-ニトロベンゾエート (一般名: ピフェノックス、英国特許第1, 232, 368号明細書参照)

【0028】上記した除草活性化合物を組み合わせ、除草剤として用いる場合には、担体もしくは希釈剤、添加剤、及び補助剤等と公知の手法で混合して、通常農薬として用いられる製剤形態、例えば、粉剤、粒剤、水和剤、乳剤、水溶液、フロアブル剤等に調製して使用される。また他の農薬、例えば、殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、除草剤、植物生長調節剤、肥料及び土壌改良剤等と混合又は併用して使用することができる。

【0029】製剤に際して用いられる担体もしくは希釈剤としては、一般に使用される固体ないしは液体の担体が挙げられる。固体担体としては、例えば、カオリナイト群、モンモリロナイト群、イライト群あるいはポリグロスカイト群等で代表されるクレイ類、もしくはパイロフィライト、アバタルジャイト、セピオライト、カオリナイト、ベントナイト、パーミキュライト、雲母、タルク等；石膏、炭酸カルシウム、ドロマイト、けいそう土、マグネシウム石灰、りん灰石、ゼオライト、無水ケイ酸、合成ケイ酸カルシウム等のその他無機物質；大豆粉、タバコ粉、クルミ粉、小麦粉、木粉、でんぷん、結晶セルロース等の植物性有機物質；クマロン樹脂、石油樹脂、アルキッド樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアルキレングリコール、ケトン樹脂、エステルガム、コーバルガム、ダンマルガム等の合成又は天然の高分子化合物；カルナウバロウ、蜜ロウ等のワックス類あるいは尿素等が例示できる。

【0030】適当な液体担体としては、例えば、ケロシン、鉱油、スピンドル油、ホワイトオイル等のパラフィン系又はナフテン系炭化水素；キシレン、エチルベンゼン、クメン、メチルナフタリン等の芳香族炭化水素；トリクロルエチレン、モノクロルベンゼン、オルトクロルトルエン等の塩素化炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、ジイソブチルケトン、シクロヘキサノン、アセトフェノン、イソボロン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸アミル、エチレングリコールアセテート、ジエチレングリコールアセテート、マレイン酸ジブチル、コハク酸ジエチル等のエステル類；メタノール、n-ヘキサノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；エチレングリコールエチルエーテル、ジエチレングリコールブチルエーテル等のエーテルアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒あるいは水等が挙げられる。

【0031】その他に本発明の化合物の乳化、分散、湿潤、展着、拡張、結合、崩壊性調節、有効成分安定化、流動性改良、防錆、凍結防止等の目的で界面活性剤その

12

他の補助剤を使用することもできる。使用される界面活性剤としては、例えば、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性及び両性イオン性のいずれも使用しうるが、通常は非イオン性及び(又は)陰イオン性のものが使用される。適当な非イオン性界面活性剤としては、例えば、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、等の高級アルコールにエチレンオキシドを重合付加させた化合物；ブチルナフトール、オクチルナフトール等のアルキルナフトールにエチレンオキシドを重合付加させた化合物；パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の高級脂肪酸にエチレンオキシドを重合付加させた化合物；ソルビタン等の多価アルコールの高級脂肪酸エステル及びそれにエチレンオキシドを重合付加させた化合物等が挙げられる。適当な陰イオン性界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイルアルコール硫酸エステルアミン塩等のアルキル硫酸エステル塩、スルホコハク酸ジオクチルエステルナトリウム、2-エチルヘキセンスルホン酸ナトリウム等のアルキルスルホン酸塩、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチレンビスナフタレンスルホン酸ナトリウム、リグニンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のアリアルスルホン酸塩等が挙げられる。

【0032】更に、本発明の除草剤には、製剤の性状を改善し、効果を高める目的で、カゼイン、ゼラチン、アルブミン、ニカワ、アルギン酸ソーダ、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール等の高分子化合物や他の補助剤を併用することもできる。上記の担体及び種々の補助剤は製剤の剤系、適用場面等を考慮して、目的に応じてそれぞれ単独あるいは組み合わせて適宜使用される。このようにして得られた各種製剤形における本発明化合物有効成分含有率は製剤形により種々変化するものであるが、通常0.1~99重量%が適当であり、好ましくは1~80重量%が最も適当である。

【0033】水和剤の場合は、例えば、有効成分化合物を通常25~90%含有し、残部は固体担体及び分散湿潤剤であって、必要に応じて保護コロイド剤、消泡剤等が加えられる。粒剤の場合は、例えば、有効成分化合物を通常1~35重量%含有し、残部は固体担体及び界面活性剤である。有効成分化合物は固体担体と均一に混合されているか、あるいは固体担体の表面に均一に固着又は吸着されており、粒の径は約0.2ないし1.5mmである。乳剤の場合は、例えば、有効成分化合物を通常5~30重量%含有しており、これに約5ないし20重量%の乳化剤が含まれ、残部は液体担体であり、必要に応じて展着剤及び防錆剤等が加えられる。フロアブル剤の場合は、例えば、有効成分化合物を通常5~50重量%含有しており、これに3ないし10重量%の分散湿潤剤が含まれ、残部は水であり必要に応じて保護コロイド

675
674

剤、防腐剤、消泡剤等が加えられる。本発明の前記一般式(1)の化合物誘導体は、化合物そのまま、あるいは上述した様な任意の製剤形態で除草剤として使用することができる。

【0034】本発明除草剤組成物において、前記一般式(1)で表される有効成分化合物から選ばれる少なくとも1種の化合物[(A)成分]と、化合物(1)~(14)よりなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物[(B)成分]との混合割合は適宜に選択変更できる。上記(B)成分として化合物(1)~(7)、(12)、(13)及び(14)を選んだ場合は、(A)成分1重量部に対して(B)成分を2~50重量部の割合で混合するのが好ましい。上記(B)成分として化合物(8)~(11)を選んだ場合は、(A)成分1重量部に対して(B)成分を0.1~1重量部の割合で混合するのが好ましい。本発明除草剤組成物の施用量は、目的とする雑草の種類、生育段階、施用場所、天候等によって適宜に選択変更できるが、その施用量は有効成分量[(A)成分と(B)成分の合計量]として、1ha当たり、0.01~5kg程度、好ましくは0.03~2kg程度である。

実施例1 (乳剤)

(A)成分：化合物No. 5	5 部
(B)成分：化合物(2)	25 部
シクロヘキサノン	10 部
ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム	3 部
ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル	4 部
キシレン	53 部

以上を均一に混合溶解して乳剤100部を得た。 ※ ※【0037】

実施例2 (水和剤)

(A)成分：化合物No. 5	2 部
(B)成分：化合物(6)	25 部
リグニンスルホン酸カルシウム	5 部
アルキルナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物	2 部
ケイソウ土	66 部

以上を混合し、ジェットミルで粉碎して水和剤100部を得た。 ★【0038】

実施例3 (フロアブル剤)

(A)成分：化合物No. 5	1 部
(B)成分：化合物(1)	25 部
スルホコハク酸ジ-2-エチルヘキシルエステルナトリウム塩	2 部
ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	3 部
消泡剤	1 部
プロピレングリコール	5 部
水	63 部

以上を湿式ボールミルで均一に粉碎混合し、フロアブル剤100部を得た。上述の製剤例に準じて本発明の化合物を用いた除草剤がそれぞれ製剤できる。

【0039】次に、除草効果を試験例をあげて説明する。

試験例1 (畑地茎葉処理)

試験例1 (畑地茎葉処理)

角型ポット (30×22×12cm) に畑地土壌を充填し、第2

*【0035】

【実施例】次に、製造例及び実施例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

製造例1

6-クロロ-2-[(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジル)メチルオキシ]ベンゾイックアシッドトリエチルアミン塩 (化合物No. 5) の合成 (C法)

6-クロロ-2-[(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジル)メチルオキシ]ベンゾイックアシッド0.4gをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、この溶液にトリエチルアミン0.13gを加え攪拌した後、溶媒を減圧留去して6-クロロ-2-[(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジル)メチルオキシ]ベンゾイックアシッドトリエチルアミン塩0.52gを得た。

¹H-NMR (δ, CDCl₃ 中; ppm) : 1.30(9H, t), 3.05(6H, q), 3.90(3H, s), 5.10(2H, s), 5.94(1H, s), 6.95-7.90(3H, m)

【0036】

5 部
25 部
10 部
3 部
4 部
53 部

※ ※【0037】

★【0038】

表に示す各種雑草種子を一定量ずつ播種し、1cmの覆土をした。播種後ポットをガラス温室内に置き、各植物が2~4葉期になるまで育成した後、表2に示したA成分、B成分及びその混合剤を実施例2に準じて水和剤に調製し、表2に示した有効成分量となるように500l/haの散布量相当で各植物の茎葉にむらなく散布した。薬剤処理を行ってから30日後に各種雑草への除草効果及

677
676

(10)

特開平6-256113

17

18

表2 畑地茎葉処理試験結果

除草剤組成物				除草効果			被害
A成分	gal/ha	B成分	gal/ha	ヤエムグラ	ハコベ	ナズナ	コムギ
化合物	20	—	—	8	7	7	0
No. 5	40	—	—	10	9	9	0
	80	—	—	10	10	10	0
化合物	0	化合物	500	0	9	2	0
No. 5	20		500	10	10	10	0
	40	(1)	500	10	10	10	0
化合物	0	化合物	200	0	7	6	0
No. 5	20		200	10	10	10	0
	40	(2)	200	10	10	10	0
化合物	0	化合物	125	4	4	8	0
No. 5	20		125	10	10	10	0
	40	(3)	125	10	10	10	0
化合物	0	化合物	750	5	8	5	0
No. 5	20		750	10	10	10	0
	40	(4)	750	10	10	10	0

【0042】

【表4】

678
677

(11)

特開平6-256113

19

20

表2 (続き)

除草剤組成物				除草効果			被害
A成分	gal/ha	B成分	gal/ha	ヤエムグラ	ハコベ	ナズナ	コムギ
化合物	0	化合物	75	2	6	4	0
No. 5	20		75	10	10	10	0
	40	(5)	75	10	10	10	0
化合物	0	化合物	100	5	7	6	0
No. 5	20		100	10	10	10	0
	40	(6)	100	10	10	10	0
化合物	0	化合物	250	4	7	5	0
No. 5	20		250	10	10	10	0
	40	(7)	250	10	10	10	0
化合物	0	化合物	2	0	8	7	0
No. 5	20		2	10	10	10	0
	40	(8)	2	10	10	10	0
化合物	0	化合物	10	3	6	5	0
No. 5	20		10	10	10	10	0
	40	(9)	10	10	10	10	0

【0043】

【表5】

679
128

(12)

特開平6-256113

21

22

表2 (続き)

除草剤組成物				除草効果			被害
A成分	gal/ha	B成分	gal/ha	ヤエムグラ	ハコベ	ナズナ	コムギ
化合物	0	化合物	5	3	8	8	0
No. 5	20		5	10	9	10	0
	40	(10)	5	10	10	10	0
化合物	0	化合物	15	9	5	5	0
No. 5	20		15	10	10	10	0
	40	(11)	15	10	10	10	0
化合物	0	化合物	200	7	3	3	0
No. 5	20		200	10	10	9	0
	40	(12)	200	10	10	10	0
化合物	0	化合物	50	5	7	2	0
No. 5	20		50	10	10	9	0
	40	(13)	50	10	10	10	0
化合物	0	化合物	400	6	6	8	0
No. 5	20		400	10	10	10	0
	40	(14)	400	10	10	10	0

【0044】

【発明の効果】一般式(1)から選ばれる少なくとも1種の化合物と、(B)成分として挙げられた前記公知化合物(1)~(14)から選ばれる少なくとも1種以上の化合物とを組み合わせた本発明除草剤組成物を使用すると、それぞれの化合物単剤では防除困難な雑草に対して完全な防除効果を示すと共に、相乗的な除草効果により単剤では防除困難な低薬量においても種々の雑草を有効に防除し、かつ或る種の栽培作物に対して高い安全性を有する。本発明除草剤組成物は、雑草の生育期の施用におい

て、畑地の広範囲の雑草を防除可能である。特に、畑地に発生するヤエムグラ、ハコベ、ナズナ、カミツレ、オランダミミナグサ、オオイヌノフグリ、パンジー、野生カラシナ、ホトケノザ、アオビユ、イチビ、シロバナチヨウセンアサガオ、オナモミ等の広葉雑草、及びオオスズメノテッポウ、野生エンバク、ジョンソングラス、シバムギ等の種々のイネ科雑草に対して優れた除草活性を示し、コムギ等の有用作物に対しては高い安全性を示す。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 0 1 N 39/04		A 9159-4H		
43/40	1 0 1	9159-4H		
43/50		Q 9159-4H		
43/66		9159-4H		
47/30		B 9159-4H		
47/36	1 0 1	E 9159-4H		

681
680

P1161

PUBLICACION DE PATENTES (A)

(11) No de Publicacion de patentes

TOKU-KAI-HEI 6-11797

(43) Fecha publicación Ene 21, 1994

(51) Int. Cl.

No. de archivo interno F1

G03C 1/83

9159-4H

aun no solicitada la revision

1/14

numero de solicitud 2

total 49 paginas

(21) No. de solicitud Toku-Gan-Hei 4-171009

(22) Fecha de solicitud Junio 29, 1992 (71) solicitante 000001270

Konica Kabushiki Kaisha

1-26-2, Nishi/Shinjuku, Shinjuku-Ku, Tokio

(72) inventor Akira Ohnishi

c/o Konica Kabushiki Kaisha, No.1, Sakura-Cho, Hino-Shi, Tokio.

(72) inventor Ysushi Usagawa

c/o Konica Kabushiki Kaisha, No.1, Sakura-Cho, Hino-Shi, Tokio

(continua a la ultima pagina)

(54) [titulo del invento; Emulsion sensible de plata halogenada

(57) [resumen]

[objetivo] Ofrecer emulsion sensible de plata halogenada que contiene el colorante preventivo a fenómeno de turbiarse, y con mejor estabilidad en su conservación, y en general con mejor calidad de las fotos.

[estructura] Material sensible de fotografia de plata halogenada que se caracteriza por contener por lo menos una capa mas de formar fotos que contiene el componente de la formula(1) sobre el cuerpo portador.

(Formula 1)

[area solicitada]

[item solicitado 1]

p1162

Material sensible de fotografia de plata halogenada que se caracteriza por contener por lo menos una capa mas de formar fotos que contiene el componente de la formula(1) sobre el cuerpo portador.

(R₁ ~ R₈ representan atomo hidrogeno o base reemplazable, y R₇, R₈ pueden combinarse para formar hetero- cadena. L₁, L₂ y L₃ representann bases metilico, mientras m es el numero entero entre 0 a 2.)

[item solicitado 2]

Material sensible de fotografia de plata halogenada presentado en

[item solicitado 1] que se caracteriza que contiene el componente de la formula(1) en forma del cuerpo disperso de particulas solidas.

[la explicación detallada del invento]

682
681

[0001] [area de aplicación industrial]

Este invento es relativo al material sensible de fotografía de plata halogenada incluyendo los colorantes. Con sus novedosos colorantes se pudo colorar capas específicas y ofrece menor turbiedad y deterioro por pasar tiempo.

[0002] [tecnica convencional]

La mayor nitidez y alta fidelidad de los colores son exigidas en material sensible de fotografía de plata halogenada.

[0003] En los ultimos tiempos, es exigidas acortar tiempo en los procesos, es decir la adaptabilidad al proceso ultra rapido como para competir a las ventajas que tiene la fotografía electronica.

Por ende, el sector ha realizado los esfuerzos para adecuar los materiales sensibles de fotografía con el menor grosor de sus capas y mayor adaptabilidad de plata halogenada o los componentes aditivos.

[0004] Son muy conocidos la inclusión de los colorantes a los materiales sensibles de fotografía de plata halogenada con el fin de mejorar la calidad de imagen o de ajustar la sensibilidad de la emulsion halogenada.

Se han utilizado por ejemplo esta tecnica para evitar el fenómeno del halo o irradiación, tambien se utilizan en la fabricación de los filtros absorbentes de los rayos específicos.

[0005] Los usos de los colorantes, últimamente se han ampliado como por ejemplo, desarrollo del colorante YC tendiente a sustituirse a plata coloidal en los materiales sensibles de fotografía de color, o desarrollar los colorantes para la capa del corte de la cruce, o colorantes para colorar la capa de emulsion no sensible en los materiales de la imprenta.

[0006] Las exigencia a los colorantes utilizados para tales objetivos son;

1. Que posea buen espectro absorbente.
2. Que no se disipe desde la capa colorada a la otra capa.
3. Que no ocasione efecto fotografico a la emulsion de plata halogenada de sensibilidad a la luz..
4. Que sea estable estando dentro de los materiales sensibles de plata halogenada.
- 5.. Que sea facil de manejar en su aplicación.
6. Que sea estable dentro del liquido para aplicar la emulsion, y sea inocuo a la densidad de la solucion.
7. Que no deje color residual después del proceso.

[0007] Se han propuesto hasta ahora varias clases de colorantes, como por ejemplo el colorante azoico, el oxionol (patente britanico 506, 385 y patente japones Toki-Kou.Syo 39-22069) y (U.S:Patent 2493747 colorante melocianino, 1845404 colorante stilil)..

[0008] [Tareas que este invento intenta solucionar]

De los colorantes mencionado, se utiliza el metodo generalizado de adicionar a

683
~~682~~

las capas conformantes de fotografía mezclandolos con agua o con disolvente organico. Para aplicarlos a la capa de formación fotografica.

En el caso que el disolvente es acuosa, el colorante se disipa a todo el superficie, y consume mayor cantidad del colorante, ademas se presenta fenómenos indeseables como rebaja de sensibilidad, alteración del tono, nublado inesperado etc. Especialmente cuando va a usar los materiales viejos, resulta una alteración grande de la sensibilidad o producción de nublados.

Si rebajamos la cantidad aplicada para evitar tales casos, se mer4ma el efecto original de absorción de luz.

Existen los colorantes con menor grado de disipación para colorar capas especificas como por ejemplo: U.S Patent 2538008, 2539009, 4420555, y en patente japones Toku-Kai-Syo 61-204630, 61-205934, 62-32460, 62-50958, 62-92949, 62-222248, 63-40143, 63-184749, 63-316852 informan los colorantes YC.

Estos colorantes fueron propuestos porque plata coloidal amarillo que se llama Carey Lea silver utilizada generalmente en los elementos para fotos de color merma la sensibilidad verde porque absorbe no solo la gama de color azul sino rebaja tambien del lado de larga lamda; ademas tiene el defecto de

Procirse nublado en las capas adyacentes. Ademas habra que economizar el precioso recurso mineral como es plata.

[0009] La aparicion de tales colorantes de tipo disipador, ha mejorado los defectos mencionado, pero por otra parte se empeoro la conservabilidad; es decir la merma de la sensibilidad al pasar tiempo causando la alteración de los colores.

P1163

Por lo tanto, actualmente esta requiriendo otra clase de colorantes para solucionar tales problemas.

[0010] [objetivo del invento]

El objetivo del invento es ofrecer los materiales de plata halogenada, sensibles para fotografia que se acomode a los mencionados colorantes con menor disipación, y que sea mejorado su estabilidad por tiempo y que presente menor riesgo de producir nublados.

[0011] [metodo para solucionar los problemas]

Nosotros inventores hemos estudiado mucho teniendo en cuenta los problemas mencionados, y conseguimos que el material halogeno sensible para fotografia que por lo menos contiene una capa de formación de foto que contenga el componente expresado en la formula generalizada [I] que en seguida presentamos.

[0012]

Formula general [I]

685
~~687~~

9

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-11797

(43) 公開日 平成6年(1994)1月21日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G 0 3 C 1/83

1/14

審査請求 未請求 請求項の数2(全49頁)

(21) 出願番号 特願平4-171009

(22) 出願日 平成4年(1992)6月29日

(71) 出願人 000001270

コニカ株式会社

東京都新宿区西新宿1丁目26番2号

(72) 発明者 大西 明

東京都日野市さくら町1番地コニカ株式会
社内

(72) 発明者 宇佐川 泰

東京都日野市さくら町1番地コニカ株式会
社内

(54) 【発明の名称】 ハロゲン化銀写真感光材料

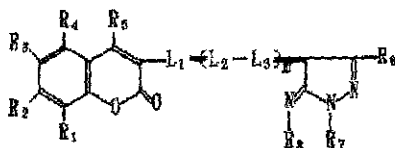
(57) 【要約】

【目的】 耐拡散性化された染料を含有することによ
り、かぶりが少なく、保存における経時安定性が改良さ
れ、かつ写真特性の優れたハロゲン化銀写真感光材料を
提供する。

【構成】 支持体上に下記一般式〔I〕で示される化合
物を含有する写真構成層を少なくとも一層有することを
特徴とするハロゲン化銀写真感光材料。

【化39】

一般式〔I〕



686
685

(2)

特開平6-11797

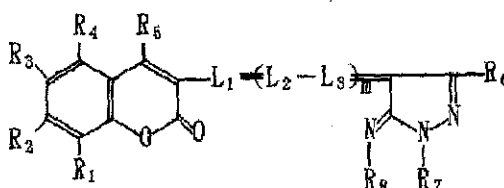
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体上に、下記一般式〔I〕で示される化合物を含有する写真構成層を少なくとも一層有する*

一般式〔I〕



(R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇及びR₈は水素原子又は、置換基を表す。R₇とR₈は、互いに結合して、ヘテロ環を形成してもよい。L₁, L₂及びL₃は、メチン基を表し、mは0, 1及び2を表す。)

【請求項2】 一般式〔I〕で示される化合物を、固体微粒子分散体の形で含有していることを特徴とする請求項1記載のハロゲン化銀写真感光材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は染料を含むハロゲン化銀写真感光材料に関するものであり、更に詳しくは新規な染料によって特定の層を染色させた、かぶり及び経時による減感の少ないハロゲン化銀写真感光材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 ハロゲン化銀写真感光材料には優れた鮮鋭性や色再現性等の高画質特性が要求されている。

【0003】 又、近年は競合する電子写真材料の即時性に対抗するためにも、よりいっそうの処理時間の短縮、即ち超迅速処理適性が要求されている。この様な写真感光材料に要求されている高画質特性と超迅速処理適性を実現させるために当業界においては写真感光材料のいっそうの薄膜化、ハロゲン化銀や添加化合物素材の最適化の努力がなされてきた。

【0004】 ところでハロゲン化銀写真感光材料中に画質の向上或はハロゲン化銀乳剤感度調整を目的として染料を含有させることは良く知られていることであり、例えばハレーション防止、イラジエーション防止、光吸収フィルターに使用されている。

【0005】 又、最近ではカラー写真感光材料における黄色コロイド銀の代替を目的とした染料（以下「YC染料」と称す）やX線写真感光材料におけるクロスオーバーカット層の染色染料、印刷写真感光材料における非感光乳剤層を染色する染料等その用途は広がっている。

【0006】 これらの目的で使用される染料は使用目的に応じて

1. 良好な吸収スペクトルを有していること
2. 着色した層から他層へ拡散しないこと
3. 感光性ハロゲン化銀乳剤に写真的な影響を与えないこと

*ことを特徴とするハロゲン化銀写真感光材料。

【化1】

4. ハロゲン化銀写真感光材料中で安定であること
 5. 添加が容易であること
 6. 乳剤塗布液中で安定であり、溶液粘度に影響を与えないこと
 7. 処理後に色が残らないこと
- 等が、その性質として要求される。

【0007】 これら要望される特性を満足させる目的で従来から多数の染料が提案されており、例えばアゾ染料をはじめ、英国特許506,385号および特公昭39-22069号にはオキソノール染料、米国特許2,493,747号にはメロシアニン染料、米国特許1,845,404号にはステリル染料等が提案されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 これらの染料は水や水と混和する有機溶媒に溶解させて写真構成層中に添加するのが一般的な方法であるが、染料が水溶性の場合染色させたい層に留まらずに全層に拡散してしまう。そのため、本来の目的を達成しようとする他層に拡散する分だけ多量の染料を添加しなければならず、自層、他層ともに例えば感度低下、階調変動やかぶり異常等の好ましくない現象が現われる様になる。特に、感光材料を経時保存させた場合、かぶりの発生や減感が著しく、これらを回避するために使用量を減らすと本来の光吸収効果が充分得られなくなってしまう。このような問題に対し特定層を染色するような拡散性を抑えた染料が知られており、耐拡散型の染料として例えば米国特許2,538,008号、同2,539,009号、同4,420,555号の各明細書、特開昭61-204630号、同61-205934号、同62-32460号、同62-56958号、同62-92949号、同62-222248号、同63-40143号、同63-184749号、同63-316852号の各公報にYC染料が記載されている。また、これらの染料はカラー写真要素で一般的に使用されているCarey Lea Silverと呼ばれる黄色コロイド銀が青色光領域だけでなく一部長波長側を吸収するために緑色感度を低下させてしまうこと、および隣接層のかぶりを増加させるという欠点の改良及び貴重な銀資源の節約のために多数提案されている。

【0009】 これらの耐拡散型の染料により上記欠点はある程度改良されるが、一方で保存性が悪化し、経時による減感が生じ、更に漂白性が不十分のため、色汚染の

687
688

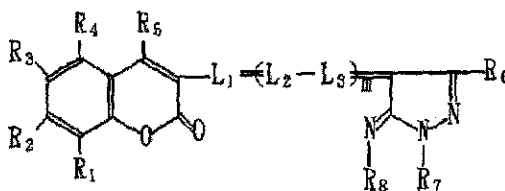
原因になるといった問題が新たに発生した。これらの問題を解決するために、新たな耐拡散型染料が求められている。

【0010】

【本発明の目的】従って本発明の目的は、耐拡散化された染料についての上記要求に合致し、かぶりの少ない経時安定性の改良されたハロゲン化銀写真感光材料を提供することにある。

【0011】

一般式【I】



【0013】(R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇およびR₈は、水素原子または置換基を表す。R₇とR₈は互いに結合して、ヘテロ環を形成してもよい。L₁, L₂およびL₃はメチン基を表わし、mは0, 1および2を表す。)以下に本発明を更に詳細に説明する。

【0014】R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇およびR₈ (以下R₁~R₈と記す)で表わされる置換基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールカルボニル基、アリールスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、シアノ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、スルホンアミド基、アミド基、ウレイド基、チオウレイド基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基、スルホ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子が好ましいものとして挙げることができる。

【0015】R₁~R₈で表わされるアルキル基としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、i-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ドデシル基、ペンタデシル基、エイコシル基等が挙げられる。該アルキル基は、置換基を有するものを含み、該置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等の各原子)、アリール基 (例えば、フェニル基、ナフチル基等)、シクロアルキル基 (例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基)、ヘテロ環基 (例えばピロリジル基、ピリジル基等)、スルフィン酸基、カルボキシ基、スルホ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、アミノ基 (例えばアミノ基、ジエチルアミノ基等)、アルキルオキシ基 (例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、

*【課題を解決するための手段】本発明者等は上記問題点に鑑みて鋭意検討を行なった結果、本発明の上記目的は、支持体上に下記一般式【I】で示される化合物を含有する写真構成層を少なくとも一層有することを特徴とするハロゲン化銀写真感光材料により達成されることを見出した。

【0012】

【化2】

n-ブチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、イソプロピルオキシ基等)、アリールオキシ基 (フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等)、カルバモイル基 (例えばアミノカルボニル基、メチルカルバモイル基、n-ベンチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等)、アミド基 (例えばメチルアミド基、ベンズアミド基、n-オクチルアミド基等)、アミノスルホニルアミノ基 (例えばアミノスルホニルアミノ基、メチルアミノスルホニルアミノ基、アニリノスルホニルアミノ基等)、スルファモイル基 (例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基、n-ブチルスルファモイル基等)、スルホンアミド基、(例えばメタンスルホンアミド基、n-ヘプタンスルホンアミド基、ベンゼンスルホンアミド基等)、スルフィニル基 (例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基等のアルキルスルフィニル基、フェニルスルフィニル基等のアリールスルフィニル基等)、アルキルオキシカルボニル基 (例えばメチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2-ヒドロキシエチルオキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル基等)、アリールオキシカルボニル基 (例えばフェニルオキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等)、アルキルチオ基 (例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-ヘキシルチオ基等)、アリールチオ基 (例えばフェニルチオ基、ナフチルチオ基等)、アルキルカルボニル基 (例えばアセチル基、エチルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、n-オクチルカルボニル基等)、アリールカルボニル基 (例えばベンゾイル基、p-メタンスルホンアミドベンゾイル基、p-カルボキシベンゾイル基、ナフトイル基等)、シアノ基、ウレイド基 (例えばメチルウレイド基、フェニルウレイド基等)、チオウレイド基 (例えばメチルチオウレイド基、フェニルチオウレイド基等)等が挙げられる。

689
689
689

(5)

特開平6-11797

7

8

基として挙げた前述の基が挙げられる。

【0021】 L_1 , L_2 , L_3 で表されるメチン基は置換基を有するものを含み、置換基としてはアルキル基(例えばメチル、エチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル等)、ハロゲン原子(例えば、弗素、塩素、臭素原子等)、アリール基(例えばフェニル基)、アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ等)などが挙げられ、これら各基は更に置換基を有するものを含み、該置換基としては、 $R_1 \sim R_3$ で表わされるアルキル基、または $R_1 \sim R_3$ で表わされるアルキル基の置換基として挙げた前述の基が挙げられる。

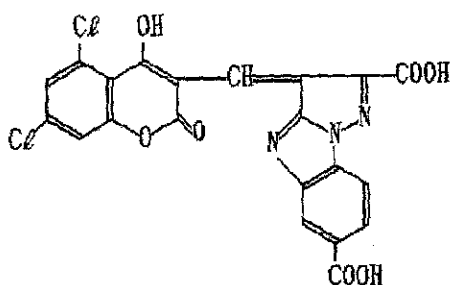
*【0022】本発明の一般式【I】で示される化合物は、固体微粒子分散体として、感光材料中に含有されることが好ましく、この場合には、一般式【I】中に、カルボキシル基、スルホンアミド基、アミノスルホン基の少なくとも1つを有する化合物を用いるのが好ましい。

【0023】以下に本発明の化合物の具体例を挙げるが、本発明は、これらに限定されるものではない。

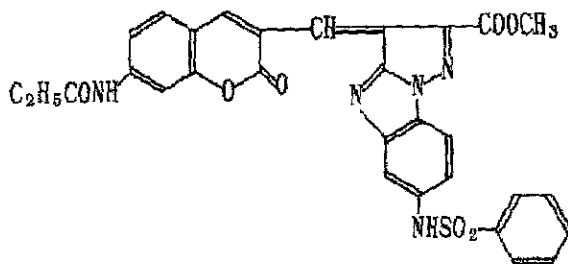
【0024】

【化3】

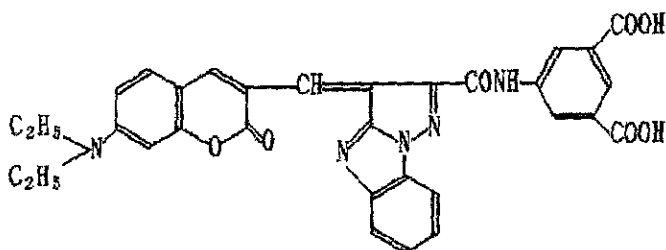
(1)



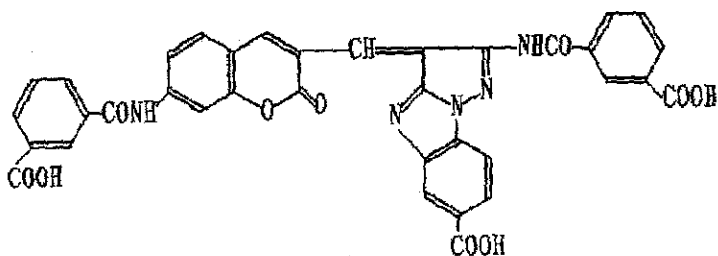
(2)



(3)



(4)



【0025】

【化4】

755
704

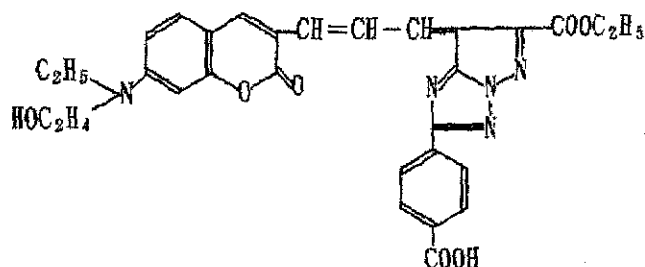
(21)

特開平6-11797

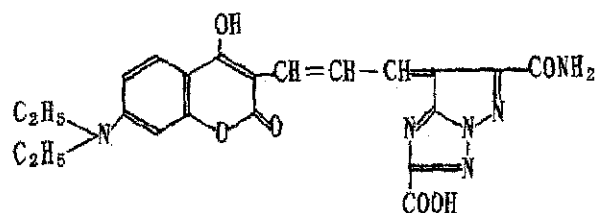
39

40

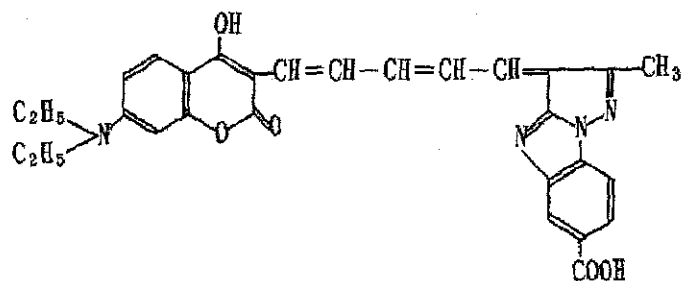
(67)



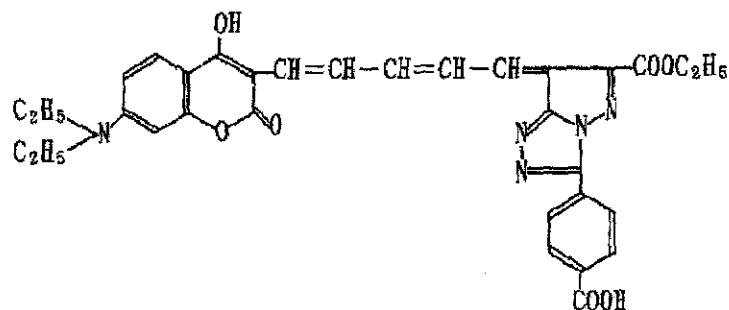
(68)



(69)



(70)



【0041】以下、本発明の化合物の具体的合成例を示すが、他の化合物も同様の方法で容易に合成することができる。

【0042】合成例1 例示化合物(25)の合成
6-エトキシカルボニル-3-(4-カルボキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,2-c]-s-トリアゾール30.0g、3-ホルミル-7-ジメチルアミノクマリン21.7g、ピペリジン2ml、氷酢酸1ml及びエタノール300mlの混合物を還流下に5時間過熱撹拌した。反応混合物を放冷後、生成物を濾取した。生成物をエタノール中で還流下にスラリーとし、濾過することにより精製した。この処理を繰り返して化

物(25)16.0gを得た。

【0043】化合物の構造をNMR、IR及びMASSスペクトルにより確認した。

【0044】本発明の化合物はハロゲン化銀写真感光材料中に目的に応じて光学濃度が0.05~3.0の範囲になるように使用される。

【0045】本発明の化合物の固体微粒子分散体を感光材料中に添加させる方法としては、特に制限されるものではなく、例えば米国特許4,857,446号に記載されている方法が挙げられる。

【0046】本発明において写真構成層とは例えば青感

700
705

性乳剤層、緑感性乳剤層および赤感性乳剤層、中間層、保護層、フィルター層、ハレーション防止層、イラジエーション防止層等の感光性層あるいは非感光性層を示す。

【0047】本発明の化合物は好ましくは非感光層中に含有され、特にフィルター層に含有させることが好ましい。

【0048】本発明の感光材料に用いるハロゲン化銀乳剤としては、通常ハロゲン化銀乳剤の任意のものを用いることができる。

【0049】該乳剤は、常法により化学増感することができ、増感色素を用いて、所望の波長域に光学的に増感できる。

【0050】ハロゲン化銀乳剤には、カブリ防止剤、安定剤等を加えることができる。該乳剤のバインダーとしては、ゼラチンを用いるのが有利である。

【0051】乳剤層、その他の親水性コロイド層は、硬膜することができ、又、可塑剤、水不溶性又は難溶性合成ポリマーの分散物（ラテックス）を含有させることができる。

【0052】カラー写真用感光材料の乳剤層には、カブラーが用いられる。

【0053】更に色補正の効果を有しているカラードカブラー、競合カブラー及び現像主薬の酸化体とのカップリングによって現像促進剤、漂白促進剤、現像剤、ハロゲン化銀溶剤、調色剤、硬膜剤、カブリ剤、カブリ防止剤、化学増感剤、分光増感剤、及び増感剤のような写真的に有用なフラグメントを放出する化合物等が用いられる。

試料1-1（比較）

第1層：ハレーション防止層（HC-1）

黒色コロイド銀	0.20
UV吸収剤（UV-1）	0.20
カラードカブラー（CC-1）	0.05
カラードカブラー（CM-2）	0.05
高沸点溶媒（Oil-1）	0.20
ゼラチン	1.5

第2層：中間層（I. L.-1）

UV吸収剤（UV-1）	0.01
高沸点溶媒（Oil-1）	0.01
ゼラチン	1.5

第3層：低感度赤感性乳剤層（RL）

沃臭化銀乳剤（Em-1）	0.8
沃臭化銀乳剤（Em-2）	0.8
増感色素（S-1）	2.5×10^{-4} （モル/銀1モル）
増感色素（S-2）	2.5×10^{-4} （モル/銀1モル）
増感色素（S-3）	0.5×10^{-4} （モル/銀1モル）
シアンカブラー（C-1）	0.5
シアンカブラー（C-2）	0.05
シアンカブラー（C-4）	0.5

【0054】感光材料には、フィルター層、ハレーション防止層、イラジエーション防止層等の補助層を設けることができるが、これらの層中及び／又は乳剤層中には現像処理中に感光材料から流出するかもしくは漂白される染料が含有させられてもよい。

【0055】感光材料には、ホルマリンスカベンジャー、蛍光増白剤、マット剤、滑剤、画像安定剤、界面活性剤、色カブリ防止剤、現像促進剤、現像遅延剤や漂白促進剤を添加できる。

10 【0056】感光材料の支持体としては、ポリエチレン等をラミネートした紙、ポリエチレンテレフタレートフィルム、バライタ紙、三酢酸セルロース等を用いることができる。

【0057】本発明の感光材料を用いて画像を得るには露光後、通常知られている写真処理を行うことができる。

【0058】

【実施例】以下に本発明の具体的実施例を述べるが、本発明の実施の態様はこれらに限定されない。

20 【0059】実施例1

以下の全ての実施例において、ハロゲン化銀写真感光材料中の添加量は特に記載のない限り1㎡当りの重量（g）を示す。また、ハロゲン化銀とコロイド銀は銀に換算して示した。

【0060】トリアセチルセルロースフィルム支持体上に、下記に示すような組成の各層を順次支持体側から形成して、多層カラー写真要素試料1-1を作製した。

【0061】

707
706

(23)

特開平6-11797

43	44
カラードシアンカプラー(CC-1)	0.05
D I R化合物(D-1)	0.002
高沸点溶媒(Oil-1)	0.5
ゼラチン	1.5
第4層：高感度赤感性乳剤層(RH)	
沃臭化銀乳剤(Em-3)	2.0
増感色素(S-1)	2.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-2)	2.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-3)	0.1×10^{-4} (モル/銀1モル)
シアンカプラー(C-2)	0.015
シアンカプラー(C-3)	0.10
シアンカプラー(C-4)	0.25
カラードシアンカプラー(CC-1)	0.015
D I R化合物(D-2)	0.05
高沸点溶媒(Oil-1)	0.2
ゼラチン	1.5
第5層：中間層(I. L.-2)	
ゼラチン	0.5
第6層：低感度緑感性乳剤層(GL)	
沃臭化銀乳剤(Em-1)	1.0
増感色素(S-4)	5.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-5)	1.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
マゼンタカプラー(M-1)	0.5
カラードマゼンタカプラー(CM-1)	0.01
D I R化合物(D-3)	0.02
D I R化合物(D-4)	0.02
高沸点溶媒(Oil-2)	0.3
ゼラチン	1.0
第7層：中間層(I. L.-3)	
ゼラチン	0.8
第8層：高感度赤感性乳剤層(GH)	
沃臭化銀乳剤(Em-3)	1.3
増感色素(S-6)	1.5×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-7)	2.5×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-8)	0.5×10^{-4} (モル/銀1モル)
マゼンタカプラー(M-2)	0.05
マゼンタカプラー(M-3)	0.15
カラードマゼンタカプラー(CM-2)	0.05
D I R化合物(D-3)	0.01
高沸点溶媒(Oil-3)	0.5
ゼラチン	1.0
第9層：イエローフィルター層(YC)	
黄色コロイド銀	0.1
色汚染防止剤(SC-1)	0.1
高沸点溶媒(Oil-3)	0.1
ゼラチン	0.8
第10層：低感度青感性乳剤層(BL)	
沃臭化銀乳剤(Em-1)	0.25
沃臭化銀乳剤(Em-2)	0.25
増感色素(S-10)	7.0×10^{-4} (モル/銀1モル)

708
707

(24)

特開平6-11797

45	46
イエローカプラー(Y-1)	0.5
イエローカプラー(Y-2)	0.1
D I R化合物(D-2)	0.01
高沸点溶媒(Oil-3)	0.3
ゼラチン	1.0
第11層：高感度青感性乳剤層(BH)	
沃臭化銀乳剤(Em-4)	0.50
沃臭化銀乳剤(Em-1)	0.20
増感色素(S-9)	1.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
増感色素(S-10)	3.0×10^{-4} (モル/銀1モル)
イエローカプラー(Y-1)	0.30
イエローカプラー(Y-2)	0.05
高沸点溶媒(Oil-3)	0.15
ゼラチン	1.1
第12層：第1保護層(PRO-1)	
微粒子沃臭化銀乳剤(平均粒径 0.08μ , AgI 2モル%)	0.4
UV吸収剤(UV-1)	0.10
UV吸収剤(UV-2)	0.05
高沸点溶媒(Oil-1)	0.1
高沸点溶媒(Oil-4)	0.1
ホルマリンスカベンジャー(HS-1)	0.5
ホルマリンスカベンジャー(HS-2)	0.2
ゼラチン	1.0
第13層：第2保護層(PRO-2)	
界面活性剤(Su-1)	0.005
アルカリで可溶性のマト剤(平均粒径 $2 \mu m$)	0.05
ポリメチルメタクリレート(平均粒径 $3 \mu m$)	0.05
シアン染料(AIC-1)	0.005
マゼンタ染料(AIM-1)	0.01
スベリ剤(WAX-1)	0.04
ゼラチン	0.6

尚、各層には上記組成物の他に塗布助剤Su-2、分散助剤Su-3、硬膜剤H-1(40mg/gゼラチン)、安定剤Stab-1、カブリ防止剤AF-1を添加した。

Em-1
平均粒径 $0.46 \mu m$, 平均沃化銀含有率7.0%, 単分散性の表面低沃化銀含有型乳剤

Em-2
平均粒径 $0.30 \mu m$, 平均沃化銀含有率2.0%, 単分散性で均一組成の乳剤

Em-3
平均粒径 $0.81 \mu m$, 平均沃化銀含有率7.0%, 単分散性の表面低沃化銀含有型乳剤

Em-4
平均粒径 $0.95 \mu m$, 平均沃化銀含有率8.0%, 単分散性の表面低沃化銀含有型乳剤

【0062】
【化20】

777
7/16

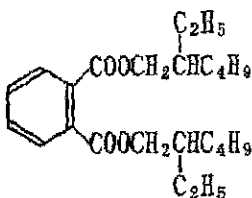
(33)

特開平6-11797

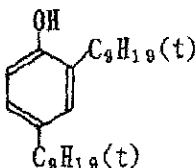
63

64

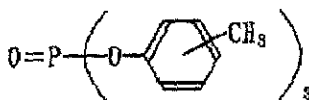
Oil-1



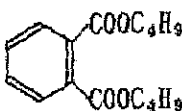
Oil-2



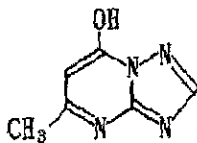
Oil-3



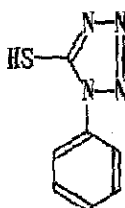
Oil-4



Stab-1



AF-1



【0071】（試料1-2の作製）第9層の黄色コロイド銀の代わりに、表1に示す染料を、高沸点溶媒（Oil-1-3）、色汚染防止剤（SC-1）及び界面活性剤アルカノールXC（アルキルナフタレンスルホネート、デュボン社製）と共に酢酸エチルに溶解し、ゼラチンと共に分散し塗布した以外は試料1-1と同様にして多層カラー写真要素1-2を作製した。

【0072】（試料1-3～1-10の作製）表1に示した試料1-3～1-10について、各々で使用する染料を以下の手順に従ってボールミル固体微粒子分散を行なった。

【0073】ボールミル容器に水と界面活性剤アルカノールXC（アルキルナフタレンスルホネート、デュボン社製）を入れ、それぞれの染料を加え、酸化ジルコニウムのビーズを入れて容器を密閉し4日間ボールミル分散した。

【0074】その後、ゼラチン水溶液を加えて10分間混ぜ、前記ビーズをとり除き、塗布液を得た。試料1-1における第9層として本塗布液を使用した以外は試料1-1と同様にして多層カラー写真要素1-3～1-10を作製した。又、試料1-1～1-10において、使用する染料の添加量はそれぞれ0.3g/㎡になるようにした。

【0075】

【化29】

719
718

67	68
[漂白液]	
エチレンジアミン四酢酸鉄アンモニウム塩	100.0g
エチレンジアミン四酢酸2アンモニウム塩	10.0g
臭化アンモニウム	150.0g
氷酢酸	10.0ml
水を加えて1lとし、アンモニア水を用いてpH=6.0 に調整する。	

【0080】

[定着液]	
チオ硫酸アンモニウム	175.0g
無水亜硫酸ナトリウム	8.5g
メタ亜硫酸ナトリウム	2.3g
水を加えて1lとし、酢酸を用いてpH=6.0 に調整する。	

【0081】

[安定液]	
ホルマリン (37%水溶液)	1.5ml
コニダックス(コニカ株式会社製)	7.5ml
水を加えて1lとする。	

【0082】又、上記処理工程の発色現像液から4-アミノ-3-メチル-N-エチル-N-(β-ヒドロキシエチル)-アニリン・硫酸塩を除いた処理液を調整し、これを用いて発色現像を行い、次いで処理工程Aと同様に漂白、定着、安定化の処理を施した。(処理工程Bとする)染料のカブリへの影響の評価を以下の様に行った。

* 黄色最小濃度と処理工程Bにおける黄色最小濃度との差
又、感光材料の経時保存性を評価するために55℃で80%相対湿度で3日間強制保存した後に上記の処理工程Aを施し、青感性乳剤層の感度の低下をΔS_qで示し比較した。

【0083】(カブリへの影響)
ΔD₈₂=各試料(1-1~1-10)の処理工程Aにおける*

【0084】
【数1】

$$\Delta S_q = \frac{55^\circ\text{C}80\%\text{R.H. 3日間保存後の青感性乳剤層の感度}}{\text{強制保存前の青感性乳剤層の感度}} \times 100(\%)$$

【0085】但し、青感性乳剤層の感度とは(最小濃度+0.3)の濃度の露光量の逆数で表す。得られた結果を表1に示す。

【0086】
【表1】

720
719

試料		第9層	ΔD_{B2}	ΔS_B
比較	1-1	黄色コロイド銀	0.12	93%
	1-2	比較染料1	0.08	78%
	1-3	比較染料2	0.08	84%
	1-4	比較染料3	0.07	85%
本発明	1-5	本発明の化合物(3)	0.05	94%
	1-6	本発明の化合物(6)	0.06	95%
	1-7	本発明の化合物(24)	0.05	95%
	1-8	本発明の化合物(25)	0.05	95%
	1-9	本発明の化合物(27)	0.05	95%
	1-10	本発明の化合物(46)	0.06	94%

【0087】表1に示される様に黄色コロイド銀を用いた場合に比べて本発明の試料は青感性層のカブリが改良されている。一方、比較染料1、2又は3(試料1-2~1-4)では、保存による青感性層の感度低下が見られる。それに対し、本発明の染料を用いた試料はカブリへの影響が少なく、保存性の良いことが分かる。

【0088】又、試料1-5の本発明の化合物(3)の代わりに(49)、(52)を用いた各試料についても本発明(試料2-1)

第1層(ハレーション防止層)

紫外線吸収剤(UV-1)	0.3
紫外線吸収剤(UV-2)	0.4
高沸点溶媒(Oil-1)	1.0
黒色コロイド銀	0.24
ゼラチン	2.0

第2層(中間層)

2,5-ジ- <i>t</i> -オクチルハイドロキノン	0.1
高沸点溶媒(Oil-1)	0.2
ゼラチン	1.0

第3層(低感度赤感性ハロゲン化銀乳剤層)

赤色増感色素(S-1、S-11)によって分光増感されたAgBrI (AgI 4.0モル%, 平均粒径 0.25 μ)	0.5
カプラー(C-5)	0.1モル
高沸点溶媒(Oil-3)	0.6
ゼラチン	1.3

第4層(高感度赤感性ハロゲン化銀乳剤層)

赤色増感色素(S-1、S-11)によって分光増感されたAgBrI	
----------------------------------	--

明の効果が認められた。

【0089】実施例2

下引加工したトリアセチルセルロースフィルム支持体上に、下記組成の各層を支持体側より順次塗布して多層カラー感光材料の比較試料として試料2-1を作成した。各成分の塗布量はg/㎡で示す。

【0090】

721
720

(37)

特開平6-11797

71	72
(AgI 2.0モル%, 平均粒径 0.6 μ)	0.8
カプラー(C-5)	0.2モル
高沸点溶媒 (Oil-3)	1.2
ゼラチン	1.8
第5層(中間層)	
2,5-ジ- <i>t</i> -オクチルハイドロキノン	0.1
高沸点溶媒 (Oil-4)	0.2
ゼラチン	0.9
第6層(低感度緑感性ハロゲン化銀乳剤層)	
緑色増感色素(S-12及びS-13)によって分光増感されたAgBrI	
(AgI 4.0モル%, 平均粒径 0.25 μ)	0.6
カプラー(M-4)	0.04モル
カプラー(M-5)	0.01モル
高沸点溶媒 (Oil-1)	0.5
ゼラチン	1.4
第7層(高感度緑感性ハロゲン化銀乳剤層)	
緑色増感色素(S-12及びS-13)によって分光増感されたAgBrI	
(AgI 2.0モル%, 平均粒径 0.6 μ)	0.9
カプラー(M-4)	0.10モル
カプラー(M-5)	0.02モル
高沸点溶媒 (Oil-1)	1.0
ゼラチン	1.5
第8層(中間層)	
第5層と同じ	
第9層(イエローフィルター層)	
黄色コロイド銀	0.1
ゼラチン	0.9
2,5-ジ- <i>t</i> -オクチルハイドロキノン	0.1
高沸点溶媒 (Oil-4)	0.2
第10層(低感度青感性ハロゲン化銀乳剤層)	
青色増感色素(S-14)により分光増感されたAgBrI	
(AgI 4.0モル%, 平均粒径 0.35 μ)	0.6
カプラー(Y-2)	0.3モル
高沸点溶媒 (Oil-1)	0.6
ゼラチン	1.3
第11層(高感度青感性ハロゲン化銀乳剤層)	
青色増感色素(S-14)によって分光増感されたAgBrI	
(AgI 2.0モル%, 平均粒径 0.9 μ)	0.9
カプラー(Y-2)	0.5モル
高沸点溶媒 (Oil-1)	1.4
ゼラチン	2.1
第12層: 第1保護層	
紫外線吸収剤 (UV-1)	0.3
紫外線吸収剤 (UV-2)	0.4
高沸点溶媒 (Oil-1)	0.6
ゼラチン	1.2
2,5-ジ- <i>t</i> -オクチルハイドロキノン	0.1
第13層: 第2保護層	
平均粒径0.08 μ m, 沃化銀1モル%を含む沃臭化銀 からなる非感光性微粒子ハロゲン化銀乳剤	銀量 0.8

725
722

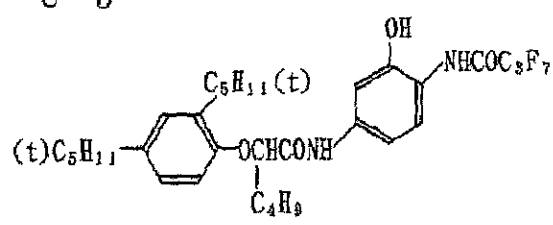
(39)

特開平6-11797

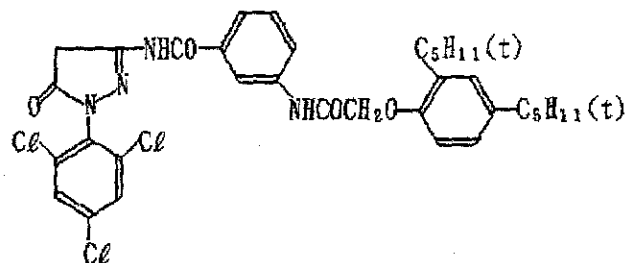
75

76

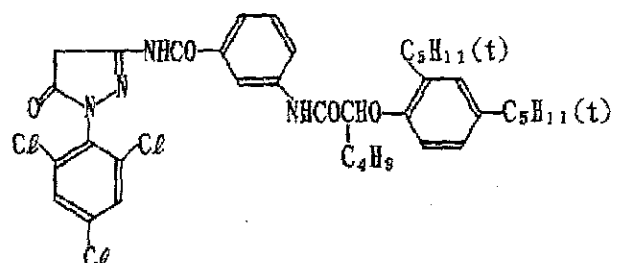
カブラーC-5



カブラーM-4



カブラーM-5



【0093】(試料2-2の作製)次に第9層の黄色コロイド銀の代わりに、表2に示す染料を、高沸点溶媒(Oil-4)、2,5-ジオクチルハイドロキノンと共に酢酸エチルに溶解し、ゼラチンと共に分散し塗布した以外は試料2-1と同様にして多層カラー写真要素2-2を作製した。

【0094】(試料2-3~2-10の作製)表2に示した試料2-3~2-10について、各々で使用する染料を以下の手順に従ってボールミル固体微粒子分散を行なった。

【0095】ボールミル容器に水と界面活性剤アルカノールXC(アルキルナフタレンスルホネート、デュボン社製)を入れ、それぞれの染料を加え、酸化ジルコニウムのビーズを入れて容器を密閉し4日間ボールミル分散した。

【0096】その後、ゼラチン水溶液を加えて10分間混ぜ、前記ビーズを取り除き、塗布液を得た。試料2-1における第9層として本塗布液を使用した以外は試料2-1と同様にして多層カラー写真要素2-3~2-10を作製した。

【0097】又、試料2-1~2-10において、使用する染料の添加量はそれぞれ0.3g/㎡になるようにした。

【0098】このようにして得られた試料2-1~2-10を白色光にてウェッジ露光した後、下記現像処理を行った。

【0099】

処理工程	処理時間	処理温度
第1現像	6分	38℃
水洗	2分	38℃
40 反転	2分	38℃
発色現像	6分	38℃
調整	2分	38℃
漂白	6分	38℃
定着	4分	38℃
水洗	4分	38℃
安定	1分	常温
乾燥		

上記処理工程に用いた処理液組成は以下の通りである。

【0100】

724
723

(40)

特開平6-11797

77

78

第1 現像液

テトラボリ燐酸ナトリウム	2g
亜硫酸ナトリウム	20g
ハイドロキノン・モノスルホネート	30g
炭酸ナトリウム (1水塩)	30g
1-フェニル-4-メチル-4-ヒドロキシメチル-3-ピラゾリドン	2g
臭化カリウム	2.5g
チオシアン酸カリウム	1.2g
沃化カリウム (0.1%溶液)	2ml
水を加えて	1000ml

反 転 液

ニトリロトリメチレンホスホン酸・6ナトリウム塩	3g
塩化第1 錫 (2水塩)	1g
p-アミノフェノール	0.1g
水酸化ナトリウム	8g
氷酢酸	15ml
水を加えて	1000ml

発色現像液

テトラボリ燐酸ナトリウム	3g
亜硫酸ナトリウム	7g
第3 燐酸ナトリウム (2水塩)	36g
臭化カリウム	1g
沃化カリウム (0.1%溶液)	90ml
水酸化ナトリウム	8g
シトラジン酸	1.5g
N-エチル-N-β-メタンスルホンアミドエチル-3-メチル -4-アミノアニリン・硫酸塩	11g
2,2-エチレンジチオジエタノール	1g
水を加えて	1000ml

調 整 液

亜硫酸ナトリウム	12g
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (2水塩)	8g
チオグリセリン	0.4ml
氷酢酸	3ml
水を加えて	1000ml

漂 白 液

エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (2水塩)	2g
エチレンジアミン四酢酸鉄(III)アンモニウム (2水塩)	120g
臭化アンモニウム	100g
水を加えて	1000ml

定 着 液

チオ硫酸アンモニウム	80g
亜硫酸ナトリウム	5g
重亜硫酸ナトリウム	5g
水を加えて	1000ml

安 定 液

ホルマリン (37重量%)	5ml
コニダックス (コニカ株式会社製)	5ml
水を加えて	1000ml

各々現像された試料を青色光にて最大濃度 (D_{max}) 及 50 び最小濃度 (D_{min}) を測定した。又、各々の試料を55

725
721

℃, 80%相対湿度で4日間保存した後に上記露光及び処理を施し、青感性乳剤層の感度の低下を ΔS_p で示し、比較した。 * 【0101】
【数2】

$$\Delta S_p = \frac{\text{55℃80\%R.H. 4日間保存後の青感性乳剤層の感度}}{\text{強制保存前の青感性乳剤層の感度}} \times 100(\%)$$

【0102】青感性乳剤層の感度とは濃度2.0での露光量の逆数で表す。 ※ 【0104】
【表2】

【0103】得られた結果を表2に示す。 ※

試料	第9層	Dmin	Dmax	ΔS_p
比較	2-1 黄色コロイド銀	0.15	3.56	93%
	2-2 比較染料1	0.14	3.70	81%
	2-3 比較染料2	0.13	3.69	86%
	2-4 比較染料3	0.13	3.69	88%
本発明	2-5 本発明の化合物(4)	0.12	3.75	94%
	2-6 本発明の化合物(8)	0.11	3.76	94%
	2-7 本発明の化合物(9)	0.11	3.75	94%
	2-8 本発明の化合物(31)	0.12	3.75	94%
	2-9 本発明の化合物(33)	0.12	3.74	94%
	2-10 本発明の化合物(47)	0.11	3.74	93%

【0105】表2に示される様に、黄色コロイド銀を用いた場合に比べて本発明の試料は最大濃度が高い。又、比較染料を用いた試料は最小濃度が大きく、また保存時での青感性層の感度低下が見られるのに対し、本発明の化合物を用いた試料は最小濃度が小さく十分な最大濃度

を有し、かつ保存性も良好であった。

【0106】又、試料2-5の本発明の化合物(4)を(55)に代えた各試料についても本発明の効果が認められた。

【0107】実施例3

(乳剤層用塗布液の調整)

溶液A

水	9.7l
塩化ナトリウム	20g
ゼラチン	105g

溶液B

水	3.8l
塩化ナトリウム	365g
ゼラチン	94g
臭化カリウム	450g
ヘキサクロイリジウム酸カリウム塩の0.01%水溶液	28ml
ヘキサプロモジウム酸カリウム塩の0.01%水溶液	1.0ml

溶液C

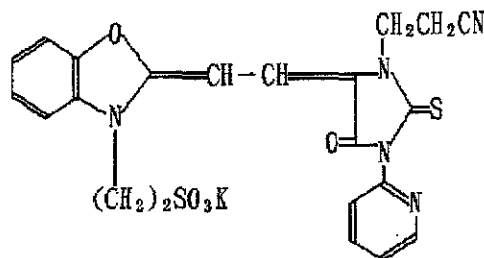
水	3.8l
---	------

726
728

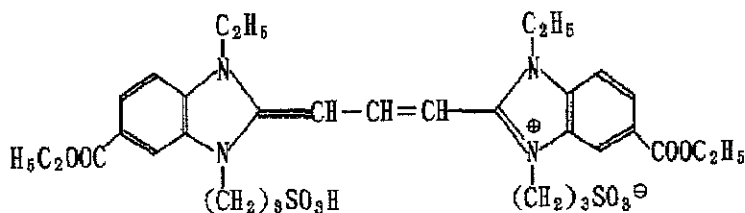
40℃に保温された上記溶液A中にpH3, pAg7.7に保ちながら上記溶液B及び溶液Cを同時に関数的に60分間にわたって加え、更に10分間攪拌し続けた後炭酸ナトリウム水溶液でpHを6.0に調整し、20%硫酸マグネシウム水溶液2l及びポリナフタレンスルホン酸の5%水溶液2.55lを加え、乳剤を40℃にてフロキュレート化し、デカンテーションを行い水洗して過剰の水溶液の塩を除去する。次いで、それに3.7lの水を加えて分散させ、再び20%の硫酸マグネシウム水溶液0.9lを加えて同様に過剰の水溶液の塩を除去する。それに3.7lの水と141gのゼラチンを加えて、55℃で30分間分散させる。

【0108】これによって臭化銀38モル%、塩化銀62モル%、平均0.25 μ m単分散度9の粒子が得られる。この粒子にクエン酸1%の水溶液140ml、臭化カリウム5%の水溶液を57ml加えた後、チオ硫酸ナトリウム0.1%の

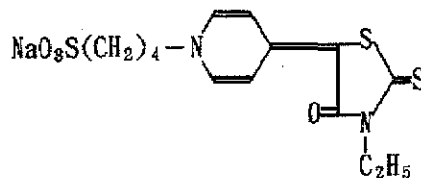
(a)



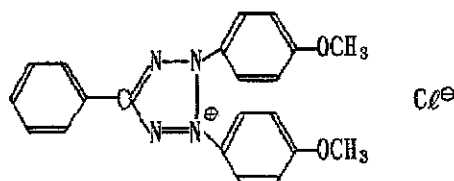
(b)



(c)



(d)



水溶液を70mlを加えて58℃で70分間熟成した。

【0109】得られた乳剤に安定剤として4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,3a,7-テトラザインデンを10g、ゼラチンの20%水溶液を1,600ml加えて熟成を停止した後、下記増感色素(a)を3.5g、(b)を1g、(c)を1g添加し、更に硬調化剤として化合物(d)を7g添加し、続いて延展剤としてp-ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムを10g、サポニン30g、ポリマーラテックスとしてアクリル酸ブチルとアクリル酸とスチレンの共重合体を120g、pAg調節剤として臭化カリウムを3g、増粘剤としてスチレン-無水マレイン酸共重合体を20g添加し、硬膜剤としてホルマリンとグリオキザールを添加して乳剤層用塗布液を調整した。

【0110】

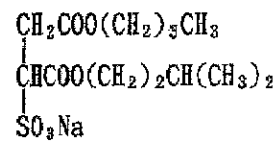
【化32】

729
726

【0111】（保護層用塗布液の調整）ゼラチン500gを7.5lの水に溶解したのち、延展剤として下記化合物(e)を15g、マット剤として平均粒径3.5μmのシリカを10g、硬膜剤としてホルマリンを添加して保護層用塗布液を調*

*整した。
【0112】
【化33】

化合物(e)



【0113】（バックング下層用塗布液の調整）ゼラチン650gを10lの水に溶解した後、表3に示す化合物を実施例1と同じ方法で固体微粒子分散し、0.2g/m²となるように添加し、ついで延展剤としてサポニン30g、ポリマーラテックスとしてアクリル酸ブチルと塩化ビニリデンの共重合体を30g、被膜物性改良剤としてコロイダルシリカを150g、増粘剤としてステレンー無水マレイン酸共重合体を3g、硬膜剤としてグリオキザールを2.5g添加して、バックング下層用塗布液を調整した。

【0114】（バックング上層用塗布液の調整）ゼラチン400gを水600mlに溶解した後、マット剤として平均粒径4μmのポリメチルメタアクリレート20g、延展剤としてビス-(2-エチルヘキシル)スルホコハク酸エステルナトリウム塩を3g、硬膜剤としてグリオキザールを添加してバックング上層用塗布液を調整した。

【0115】（試料の作製）下引き加工を施した厚さ100μmのポリエチレンテレフタレートフィルムベース上にバックング下層および上層を同時重層塗布し、続いてバックング層とは反対側の面上に乳剤層と保護層を同時重層塗布した。塗布銀量は4.2g/m²、ゼラチン付量は乳剤層が1.95g/m²、保護層が1.2g/m²、バックング下層が2.7g/m²、バックング上層が1.0g/m²であった。

【0116】得られた試料を下記処方による現像液及び定着液を用いて自動現像機GR-27（コニカ株式会社製）にて処理し、網点品質及び保存安定性の評価を行い、結果を表3にまとめた。

【0117】（網点品質）網点面積90%となるように網かけ露光をしたのち処理し、網点品質を10段階にわけて評価した。網点品質最良を10とし、1を極めて悪いレベルとし、5以上を実用可能なレベルとした。

【0118】（保存安定性）得られた試料を23℃50%RHにて調湿したのち乳剤面側とバックング面側を接触させて重ね密封した。この試料を50℃20%RHの条件下で5日間保存し、保存前の試料の感度を100とした保存後の試料の感度を求めた。

【0119】ここに感度は濃度2.5を得るのに必要な露光量の逆数を用いた。

【0120】現像処理条件

(工程)	(温度)	(時間)
現像	28℃	30秒
定着	28℃	約20秒
水洗	常温	約20秒
乾燥	45℃	20秒

現像液組成

(組成A)

純水（イオン交換水）	150ml
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	2g
ジエチレングリコール	50g
亜硫酸カリウム（55%W/V水溶液）	100ml
炭酸カリウム	50g
ハイドロキノン	15g
5-メチルベンゾトリアゾール	200mg
1-フェニル-5-メルカプトテトラゾール	30mg
臭化カリウム	4.5g
水酸化カリウム水溶液	pHを10.4にする量

(組成B)

純水（イオン交換水）	3mg
ジエチレングリコール	50g
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩	25mg
酢酸（90%水溶液）	0.3ml

728
729

(44)

特開平6-11797

85

86

5-ニトロインダゾール

110mg

1-フェニル-3-ピラゾリドン

500mg

現像液の使用時に水500ml中に上記組成A、組成Bの順
に溶解し、11に仕上げて用いた。 * 【0121】

定着液処方

(組成A)

チオ硫酸アンモニウム (72.5%W/V水溶液)

240ml

亜硫酸ナトリウム

17g

酢酸ナトリウム・3水塩

6.5g

クエン酸ナトリウム・2水塩

2g

硼酸

6g

酢酸 (90%W/V水溶液)

13.6ml

(組成B)

純水 (イオン交換水)

17ml

硫酸 (50%W/V水溶液)

4.7g

硫酸アルミニウム

26.5g

(Al₂O₃換算含有量が8.1%W/V水溶液)

定着液の使用時に水500ml中に上記組成A、組成Bの順
に溶解し、11に仕上げて用いた。 ※ 【0123】

【表3】

【0122】この定着液のpHは約4.3であった。 ※20

試料No.	使用化合物	網点 品質	保存安定性 50℃5日間	備考
3-1	比較染料-2	5	138	比較
3-2	比較染料-3	6	72	比較
3-3	本発明の化合物(2)	9	104	本発明
3-4	本発明の化合物(8)	9	97	本発明
3-5	本発明の化合物(9)	8	96	本発明
3-6	本発明の化合物(32)	9	102	本発明
3-7	本発明の化合物(33)	9	105	本発明
3-8	本発明の化合物(37)	9	107	本発明

【0124】表3から明らかなように本発明の試料3-
3~3-8は網点品質がよく、保存安定性も優れている
ことがわかる。

【0125】実施例4

本実施例においては、下記のようにしてハロゲン化銀写
真感光材料を作製した。

【0126】まず、次のようにして乳剤を調製した。

【0127】(A) 単分散乳剤の作成

反応釜の条件として60℃、pAg=8、そしてpH=2に
保ちつつダブルジェット法により、平均粒径0.3μmのヨ
ウ化銀2モル%を含むヨウ臭化銀の単分散立方晶乳剤を

40 得た。電子顕微鏡観察によれば、双晶の発生率は個数で
1%以下であった。この乳剤を種晶として、さらに以下
のように成長させた。

【0128】反応釜内にゼラチン水溶液を40℃に保ち上
記種晶を添加し、さらにアンモニア水と酢酸を加えてp
H=9.5に調整した。

【0129】アンモニア性銀イオン液にてpAg7.3に調
整後、pH及びpAgを一定に保ちつつアンモニア性銀イ
オンとヨウ化カリウムと臭化カリウムを含む溶液をダブ
ルジェット法で添加し、ヨウ化銀30モル%を含むヨウ臭
化銀層を形成せしめた。

729
728

【0130】酢酸と臭化銀を用いてpH=9, pAg=9.0に調整した後にアンモニア性銀イオン液と臭化カリウムを同時に添加し成長後粒径の90%にあたるまで成長させた。この時pHは9.0から8.20まで徐々に下げた。

【0131】臭化カリウム液を加えpAg=11とした後にさらにアンモニア性銀イオン液と臭化カリウムを加えてpHを徐々にpH8まで下げながら成長せしめ、平均粒径*

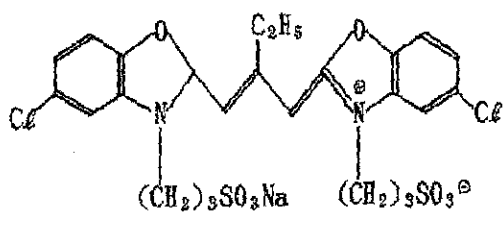
*0.7 μ m、ヨウ化銀2モル%を含むヨウ臭化銀乳剤を得た。

【0132】また乳剤の調製の際に、下記増感色素(A)を乳剤中の銀1モル当たり300mg、増感色素(B)を15mg添加し、乳剤を得た。

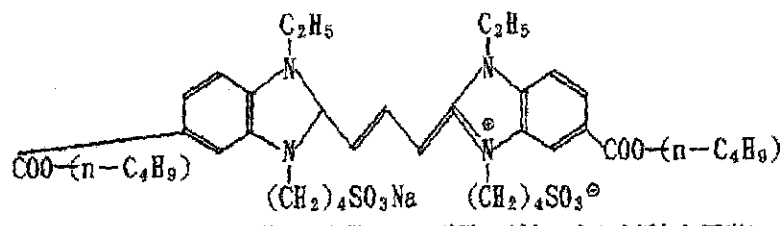
【0133】

【化34】

増感色素(A)



増感色素(B)



【0134】次に、下記に示すように、過剰塩をとり除く脱塩工程を行った。

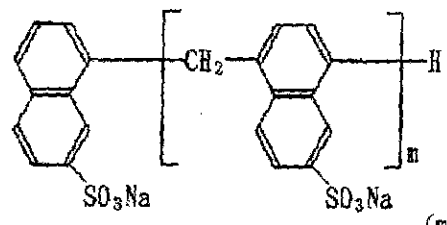
【0135】ハロゲン化銀乳剤溶液を40℃に保ち、下記化合物(I) (特開昭58-140322号公報中に示してある例示化合物II-1)を加えてハロゲン化銀粒子を沈降せしめ、上澄液を排出後さらに40℃の純水を加えた。そして※30

※硫酸マグネシウムを添加し再度ハロゲン化銀粒子を沈降せしめ上澄液をとりさる。これをもう一度行いゼラチンを加えpH6.0, pAg8.5の乳剤を得た。

【0136】

【化35】

化合物(I)



(nは重合度を示す)

【0137】上記により得られた乳剤を55℃に保ち、塩化金酸そしてハイポを加えて化学増感を行い4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,3a,7-テトラザインデンを加えて感光★

★性乳剤を得た。これを乳剤(A)とする。

【0138】上記(A)の感光性乳剤に添加剤としてハロゲン化銀1モル当たり、

トピチルカテコール	400mg
ポリビニルピロリドン(分子量10,000)	1.0g
スチレン-無水マレイン酸共重合体	2.5g
トリメチロールプロパン	10.0g
ジエチレングリコール	5.0g
ニトロフェニルトリフェニルフォスホニウムクロライド	50mg
1,3-ジヒドロキシベンゼン-4-スルホン酸アンモニウム	4.0g
2-メルカプトベンゾイミダゾール-5-スルホン酸ソーダ	5.0mg

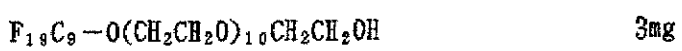
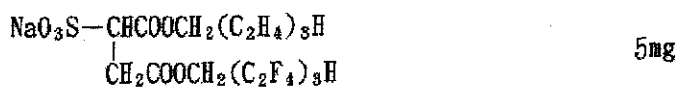
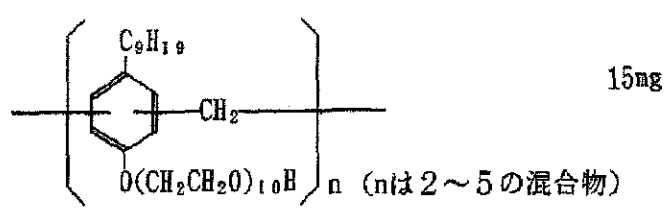
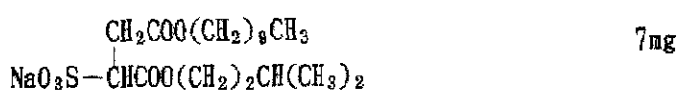
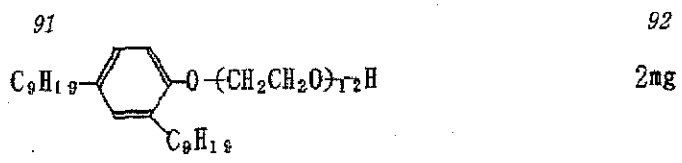
【0139】

50 【化36】

731
730

(47)

特開平6-11797



【0141】

- 平均粒径7 μm のポリメチルメタクリレートからなるマツト剤 7mg
- 平均粒径0.013 μm のコロイダルシリカ 70mg
- 2-ヒドロキシ-4,6-ジクロロトリアジンナトリウム 30mg

上記各塗布液を用いた、以下のごとく試料4-1を作成した。

【0142】試料4-1

下引液としては、グリジメチルメタクリレート50wt%、メチルメタクリレート10wt%、ブチルメタクリレート40wt%の共重合体をその濃度が、10wt%になるように希釈した共重合体水性分散液を用い、これを両面に塗布することにより下引加工した支持体を得た。ついで該支持体上に片面銀量として3.2g/m²となるように乳剤層を、片面ゼラチン量として0.98g/m²となるように保護層、塗布ス

【0143】試料4-2

試料4-1に対して、乳剤層と下引層の間に、表4に示す染料を含有するクロスオーバーカット層を挿入するように塗布を行った。染料の添加方法は、染料を少量のトリエチルアミンを含むメタノールに溶解後、ゼラチン水溶液に添加してpHを6.0とし塗布液とした。

【0144】試料4-3~4-10

試料4-2と同様にクロスオーバーカット層を挿入するように塗布を行った。ただし染料の添加方法は、実施例

1で行ったと同様の固体微粒子分散を行い、染料を添加した。試料4-2~4-10の染料の添加量は両面1m²当り50mg/m²となるようにした。

【0145】得られた試料に対し、次の評価を行った。

【0146】(センシトメトリーの測定)「新編、照明のデータブック」に記載の標準の光Bを光源とし、露光時間0.1秒、3.2cmsでノンフィルターでフィルム両面に同一の光量となるように露光した。上記試料は、SRX-501自動現像機(コニカ(株)製)を用い、XD-SR現像液で45秒処理を行い、次いで定着、乾燥後、各試料の感度を求めた。感度は、黒化濃度が1.0だけ増加するのに必要な光量の逆数を求め、表4の試料4-1の場合の感度を100とした相対感度で表した。

【0147】(MTFの評価)0.5~10ライン/mmの鉛製の矩形波の入ったMTFチャートを蛍光スクリーンK0-250(コニカ(株)製)のフロント側の裏面に密着させ、フィルム面の鉛のチャートで遮蔽されていない部分の濃度が、両面で約1.0になるようにX線を照射した。

【0148】上記のようにしてX線を照射した試料を前述と同様の現像処理をした後、記録された矩形波のパタ

732
471

ーンをサクラマイクロデンストメーターM-5型（コニ
カ（株）製）を用い、測定した。なお、この時のアパーチ
ャーサイズは矩形波の平行方向に300μm、直角方向に25
μmであり、拡大倍率は20倍であった。得られたMTF*

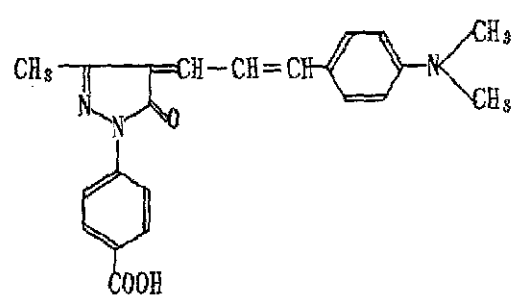
*値を代表し、空間周波数2.0ライン/mmの値で示す。
【0149】
【表4】

試料		クロス オーバー カット層	クロスオーバーカット物質	感度	M.T.F.
比較	4-1	無	無	100	0.48
	4-2	有	本発明の化合物(13)	86	0.52
	4-3	有	比較染料4	88	0.54
本発明	4-4	有	本発明の化合物(13)	92	0.58
	4-5	有	本発明の化合物(15)	93	0.57
	4-6	有	本発明の化合物(16)	94	0.58
	4-7	有	本発明の化合物(41)	95	0.59
	4-8	有	本発明の化合物(42)	93	0.59
	4-9	有	本発明の化合物(64)	95	0.59
	4-10	有	本発明の化合物(65)	95	0.58

【0150】

※ ※ 【化38】

比較染料4



【0151】 以上のように本発明の試料は、比較試料と
比べて、感度低下が少ないにもかかわらず鮮鋭性が向上
している。

【0152】 一方、前記単分散乳剤(A)に代えて、次に

示す多分散乳剤(B)及び平板粒子(C)を調製した。

【0153】 (B) 多分散乳剤の調製

40 順混合法により、下記の4種の溶液により調製した。

【0154】

A液	
硝酸銀	100g
アンモニア水(28%)	78cc
水を加えて	240cc
B液	
オセインゼラチン	8g
臭化カリウム	80g
ヨウ化カリウム	

1.3g

733
732

(49)

特開平6-11797

95
水を加えて
C液
アンモニア水
氷酢酸
水
D液
氷酢酸
水を加えて

96
550cc
6cc
10cc
34cc
226cc
400cc

溶液Bと溶液Cを乳剤調製用の反応釜に注入し、回転数300回転/分のプロペラ型攪拌器で攪拌し、反応温度を55℃に保った。

【0155】次に、A液を1容：2容の割合に分割し、その内の1容である100mlを1分間かけて投入した。10分間攪拌を続けた後、A液の残余の2容である200mlを10分間かけて投入した。更に30分間攪拌を継続した。そして、D液を加えて、反応釜中の溶液のpHを6.0に調整し、反応を停止させた。

【0156】ハロゲン化銀粒子の平均粒径は0.56μmであり、分散度は0.32であった。また沃化銀含有率は1.2モル%であった。

【0157】(C)平板粒子の調製
水1l中にKBr10.5g、チオエーテル化合物 $[H_2O(CH_2)_2S(CH_2)_2S(CH_2)_2OH]$ 0.5wt%水溶液10cc、及びゼラチン30gを加えて溶解し、70℃に保った。この溶液中に、攪拌しながら、硝酸銀水溶液(0.88モル/リットル)30mlと、沃化カリウムと臭化カリウム(モル比3.5：96.5)の水溶液(0.88モル/リットル)30mlとをダブルジェット法により添加し、平均粒径0.60μmで沃化銀含有率が3.5モル%の粒子を得た。該混合溶液の添加終了後40℃まで降温した。これにナフタレンスルホン酸ナトリウムとホルマリンの縮合物及びMgSO₄をそれぞれ24.6g/AgX1モル添加し、pH4.0に降下させ脱塩を行い、その後、

ゼラチン15g/AgX1モルを添加して、乳剤を調製した。

【0158】上記(B)、(C)で得られた乳剤について、化学増感を行った。つまり、チオシアン酸アンモニウムと塩化金酸とハイボを加え、金-硫黄増感を施した。

【0159】化学増感終了後、4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,8a,7-テトラザインデンを加えた。その後、沃化カリウム150mg/AgX1モルと、増感色素(A)、(B)を乳剤(A)のときと同量添加して、分光増感を行った。これにより得られた乳剤を、それぞれ乳剤(B)、(C)とする。

20 【0160】(B)、(C)それぞれの感光性乳剤に添加剤として(A)と同様の添加剤を添加して乳剤塗布液とした。これらの塗布液及び前述の保護層液を使用して実施例3と同じように本発明の染料を用いて固体微粒子分散添加を行い、クロスオーバーカット層を挿入するように塗布を行った所、同様に感度低下が少なく鮮鋭性の向上した試料が得られた。

【0161】

30 【発明の効果】以上詳細に説明したように、本発明の化合物の固体微粒子分散体を含有することにより、かぶりが少なく、保存における経時安定性が改良され、かつ写真特性の優れたハロゲン化銀写真感光材料が提供される。

Trisubstituted Pyridine Leukotriene B₄ Receptor Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships

Robert A. Daines,^{*,†} Pamela A. Chambers,[†] Israil Pendrak,[†] Dalia R. Jakas,[†] Henry M. Sarau,[†] James J. Foley,[†] Dulcie B. Schmidt,[†] and William D. Kingsbury[†]

Departments of Medicinal Chemistry and Pharmacology, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, P. O. Box 1539, King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Received March 5, 1993*

A series of trisubstituted pyridines have been prepared that exhibit *in vitro* leukotriene B₄ (LTB₄, 1) receptor antagonist activity. Previous disubstituted pyridines from these labs showed high affinity for the LTB₄ receptor but demonstrated agonist activity in functional assays (e.g., 2, K_i = 1 nM). Compound 4, the initial lead compound of this new series, showed only modest affinity by comparison (K_i = 282 nM); however, 4 was a receptor antagonist with no demonstrable agonist activity up to 10 μM. Subsequent modifications of the lipid tail and aryl head group region led to the discovery of aniline 50 (SB 201146). This compound, also free of agonist activity, possesses high affinity for the LTB₄ receptor (K_i = 4.7 nM).

We have designed and synthesized compounds that demonstrate high affinity for LTB₄ receptors localized on the membranes of inflammatory cells.¹ These compounds were designed on the basis of a specific conformation of LTB₄ (1, Figure 1) and as such exhibited many of the properties of LTB₄. The compounds had receptor affinities approaching that of the natural ligand but also demonstrated LTB₄ receptor agonist activity in the functional assay. Only one analog in the study, disubstituted pyridine 3 (Figure 1), was identified that did not exhibit a significant agonist response. This loss in agonist activity, however, was accompanied by a substantial reduction in LTB₄ receptor affinity. In this report we describe the SAR for a large group of trisubstituted pyridine analogs that both lack agonist activity and have high affinity for the LTB₄ receptor. These compounds may be useful for treating inflammatory diseases where LTB₄ is proposed to be a major proinflammatory mediator.

Chemistry

The trisubstituted pyridine analogs of this study were prepared as outlined in Schemes I-VII. Scheme I illustrates the synthesis of the lipid tail fragments. For the (substituted phenyl)octyl tails, exemplified by (*p*-methoxyphenyl)octyl, the starting material was 3-octyn-1-ol (5). This was rearranged to the terminal acetylene 6 via potassium aminopropylamide (KAPA)² and the primary alcohol protected as the *tert*-butyldiphenylsilyl ether 7. The desired aryl group was then attached utilizing a (Ph₃P)₂PdCl₂ catalyzed coupling reaction to give 8. This coupling was performed using either the aryl iodides³ or the corresponding aryl triflates⁴ derived from the appropriate phenol. Hydrogenation (5% Pd-C) of the alkyne and removal of the silyl protecting group (*n*-Bu₄NF) afforded alcohol 9. Conversion of the primary alcohol to the corresponding iodide (Ph₃P, I₂, imidazole) provided 10.⁵ The preparation of the (substituted phenyl)octyl tails required for compounds 60-62 was accomplished using an analogous sequence. The (*p*-methoxyphenyl)hexyl tail was prepared in a similar fashion starting from the commercially available 5-hexyn-1-ol. The phenyloctyl bromide

used in the preparation of compounds 58 and 59 was prepared according to published procedures.⁶

The synthetic route used in the preparation of compounds 4, 20, and 41 is outlined in Scheme II. 2,6-Lutidine- α ,3-diol (11) was oxidized to the corresponding aryl aldehyde 12 using MnO₂. The phenolic hydroxyl group was alkylated with the desired lipid tail fragment and the aldehyde converted to hydrazone 13. The oxidation-alkylation sequence may be reversed; however, increased reaction times are required. Oxidation of 13 with nickel peroxide gave triazolopyridine 14.⁷ Treatment of 14 with LDA followed by condensation with 3-iodobenzaldehyde produced alcohol 15. Palladium-catalyzed carbonylation of the iodide (Pd(OAc)₂, CO, MeOH, DMSO) to the methyl benzoate 16⁸ and liberation of the aryl aldehyde provided 18 via dibromide 17. Wittig olefination of 18 gave dimethyl ester 19, which upon hydrolysis provided compound 4 while hydrogenation of 19 followed by hydrolysis provided compound 20.

The ether- and thioether-containing compounds were prepared from the common intermediate 25 (Scheme III). The hydroxy aldehyde 12 was alkylated with the desired lipid tail, and the aldehyde 21 reacted with methyl (triphenylphosphoranyliden)acetate giving acrylate 22. Conversion to the pyridine *N*-oxide 23 using MCPBA followed by TFAA rearrangement afforded the (hydroxymethyl)pyridine 24.⁹ Treatment of 24 with SOCl₂ provided the (chloromethyl)pyridine 25 as a hydrochloride salt.¹⁰ It was necessary to prepare 25 as a salt as the free base was found to be unstable. The ether 26a and thioether 26b were prepared from 25 by reaction with the corresponding phenol or thiophenol (Scheme IV). Hydrolysis of the esters then provided the target compounds (e.g., 27a and 27b). The ether 26a was converted to the pyridine *N*-oxide 29 (Scheme V) while the thioether 26b was converted to both the sulfoxide 31 and the sulfone 33 (Scheme VI).

The aryl amino group of 34, prepared by the method outlined in Scheme IV, was derivatized according to Scheme VII. Acylation or sulfonylation was achieved under standard conditions, giving 35. The compound was either hydrolyzed directly to 36 or first oxidized to the sulfoxide 39; hydrolysis provided compound 40. The *N,N*-dimethylanilines were prepared by reductive alkylation

* Department of Medicinal Chemistry.

† Department of Pharmacology.

• Abstract published in *Advance ACS Abstracts*, September 15, 1993.

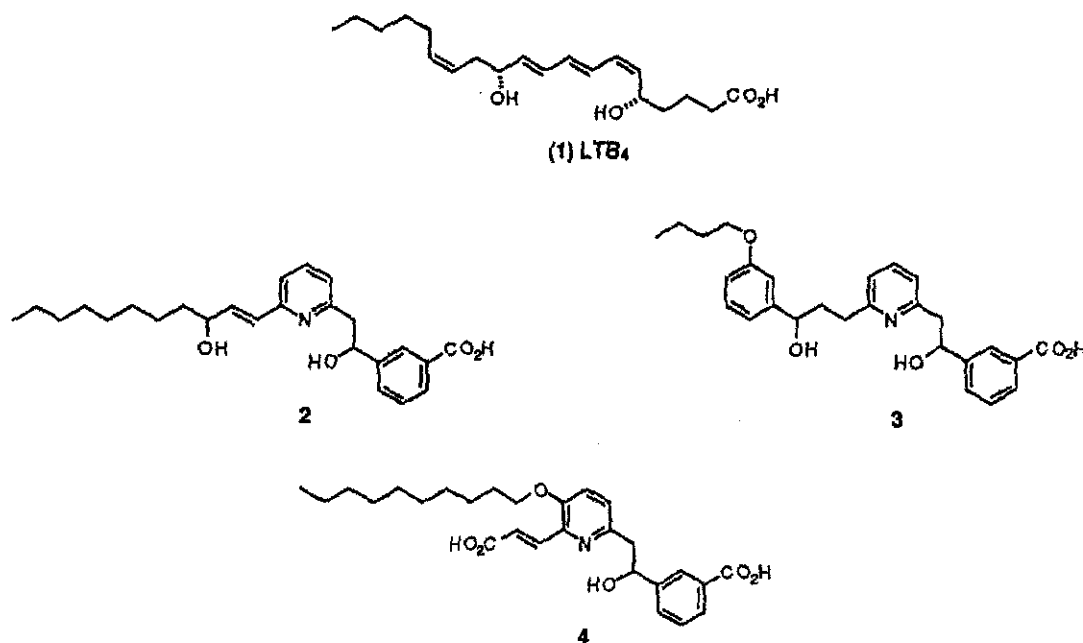
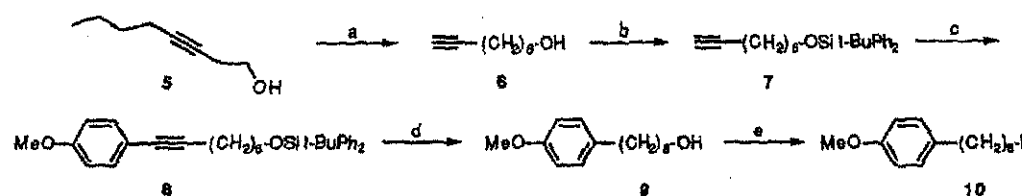
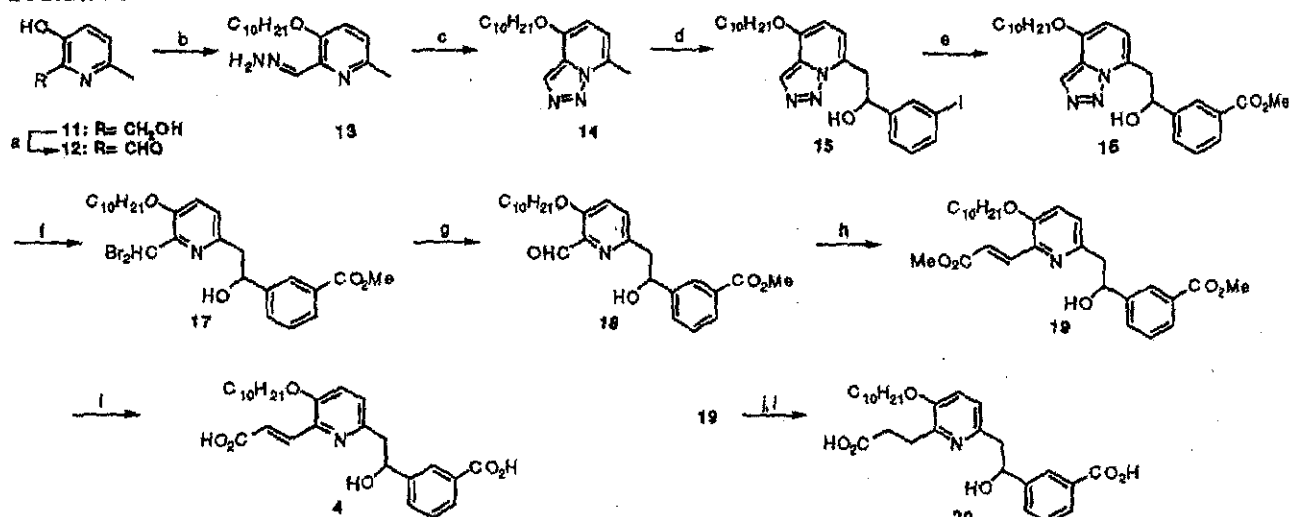


Figure 1.

Scheme I^a

^a (a) KAPA; (b) *tert*-BuPh₂SiCl, imidazole, DMF; (c) 4-iodoanisole, (Ph₃P)₂PdCl₂, CuI, TEA, 50 °C; (d) (1) 5% Pd-C, EtOH-EtOAc, H₂; (2) *n*-Bu₄NF, THF; (e) Ph₃P, imidazole, I₂.

Scheme II^a

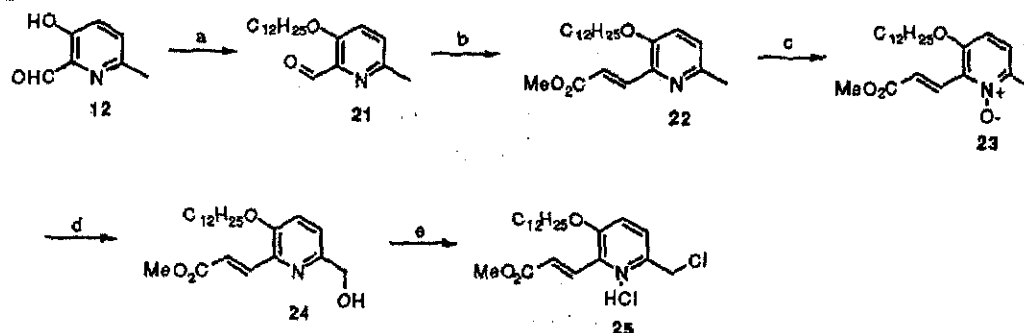
^a (a) MnO₂, CH₂Cl₂; (b) (1) C₁₀H₂₁I, K₂CO₃, DMF, 90 °C; (2) H₂NNH₂, 100 °C; (c) NiO₂, benzene; (d) LDA, 8-iodobenzaldehyde, Et₂O; (e) Pd(OAc)₂, dppp, TEA, CO, DMSO, MeOH, 75 °C; (f) Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C; (g) AgNO₃, EtOH, H₂O; (h) Ph₃PCHCO₂Me, toluene, 50 °C; (i) aq. LiOH, THF, MeOH; (j) H₂, 5% Pd/C, EtOH.

of 34 to give 37.¹¹ Compound 37 was then converted to either sulfide 38 or sulfoxide 56.

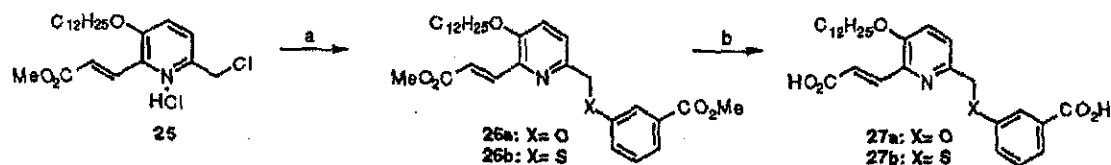
Results and Discussion

The LTB₄ receptor affinities of the test compounds were determined by evaluating the ability of the compounds to compete with the binding of [³H]LTB₄ to receptors on

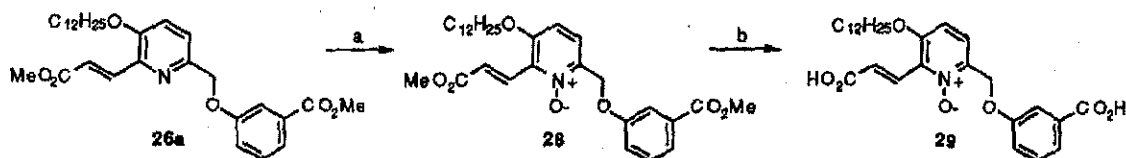
intact human polymorphonuclear leukocytes (PMNs). Since human PMNs are the primary target inflammatory cells of interest, we used PMNs rather than U-937 cells, as in our earlier study, as the preferred cell type for testing. In addition, all compounds were evaluated further in a whole-cell LTB₄ receptor functional assay. In this case, the compounds were tested in the LTB₄-induced calcium

Scheme III^a

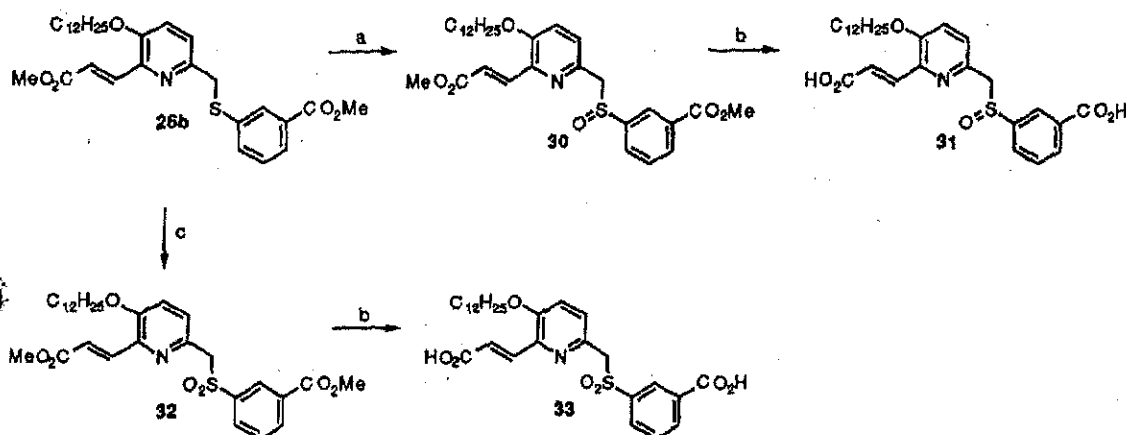
^a (a) R-I, K₂CO₃, DMF, 90 °C; (b) Ph₃PCHCO₂Me, toluene, 50 °C; (c) MCPBA, CH₂Cl₂; (d) TFAA, DMF; (e) SOCl₂, toluene.

Scheme IV^a

^a ArOH or ArSH, K₂CO₃ or Ca₂CO₃, DMF, 50–90 °C; (b) aq. LiOH, THF, MeOH.

Scheme V^a

^a (a) MCPBA, CH₂Cl₂; (b) aq. LiOH, THF, MeOH.

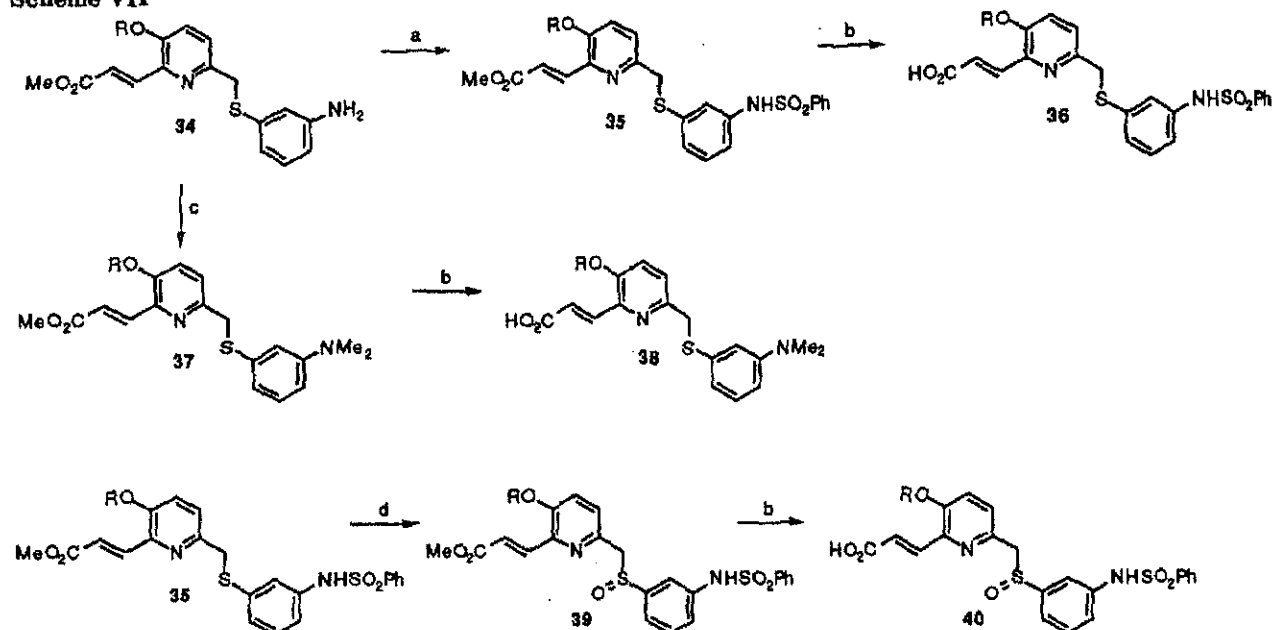
Scheme VI^a

^a (a) 1 equiv. MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) aq. LiOH, THF, MeOH; (c) 2 equiv. MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C.

mobilization assay using human PMNs and U-937 cells. To assess the presence of agonist activity, the highly sensitive human PMNs were used. Since LTB₄ is more effectively coupled to calcium mobilization in these cells, a much greater response is obtained than with human U-937 cells. All compounds were tested for agonist activity up to 10 μM using human PMNs. For antagonist activity, the ability of the compounds to inhibit the more stable and reproducible calcium mobilization response in human U-937 cells was used. In this assay, the IC₅₀ is determined which corresponds to the concentration of compound that inhibits the LTB₄-induced calcium mobilization by 50%. For the present study, the whole-cell human PMN binding assay served as our primary test system to determine structure-activity relationships while the calcium functional assay was used to assess agonist activity (PMNs)

and potency (U-937) of the test compounds. The data for the human PMN binding and the U-937 calcium mobilization assays are presented in Tables I–III. All compounds in this series were free of LTB₄ receptor agonist activity at concentrations up to 10 μM.

Our initial compound design utilized a structural template based upon the solution conformation of LTB₄ (1, Figure 1).¹² This approach led to the synthesis of compounds possessing high affinity for the LTB₄ receptor,¹ the most potent of which was the disubstituted pyridine 2 (K_i = 1 nM). However, these compounds demonstrated agonist activity at the LTB₄ receptor. This previous work, as well as work reported by Upjohn,¹³ led us to believe that the agonist activity may be triggered by a combination of the C-12 allylic alcohol (LTB₄ numbering) and the lipophilic tail. As we have reported,¹ the removal of the

Scheme VII^a

^a (a) RSO_2Cl , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) aq. LiOH , THF , MeOH ; (c) formaldehyde, NaCNBH_3 , HOAc , MeCN ; (d) 1 equiv. MCPBA , CH_2Cl_2 , 0°C . $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_8$.

Table I. Inhibition of [^3H]LTB₄ Binding to Neutrophils and Inhibition of LTB₄-Induced Ca^{2+} Mobilization

compd	R ¹	R ²	X	Y	whole cell binding (PMN) K_i , μM^a	Ca^{2+} mobilization (U-937) IC_{50} , μM^a
2					0.001	
4	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	CHOH	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.282	3.3 ± 0.7
20	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	CHOH	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.429	3.4
41	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_6$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	CHOH	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.185	4.0
27a	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	O	$3\text{-CO}_2\text{H}$	1.13	0.58
29	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	O	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.338	1.01 ± 0.07
			N-oxide			
42	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_8$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	O	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.150	0.89 ± 0.04
			N-oxide			
31	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{S}=\text{O}$	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.129 ± 0.014	0.93 ± 0.05
33	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	SO_2	$3\text{-CO}_2\text{H}$	0.148	1.06
43	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{S}=\text{O}$	$4\text{-CO}_2\text{H}$	0.252	1.3
44	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{S}=\text{O}$	$2\text{-CO}_2\text{H}$	0.478	1.5

^a The K_i and IC_{50} values are stated as the mean of at least three determinations $\pm$ standard error. All other values were obtained from one or two concentration response curves.

C-5 hydroxyl, the reduction of the C-10,11 olefin, and the replacement of the ring nitrogen with carbon had little or no effect on the agonist activity of the compounds. Likewise, the Upjohn workers have shown that replacement of the C-1 carboxylic acid with a primary alcohol also resulted in compounds with high affinity for the LTB₄ receptor but which also demonstrated agonist activity.¹³

Compound 3, prepared in our earlier study, revealed that the lipophilic binding pocket may be capable of accommodating changes in the lipid chain. Therefore, it was decided to separate the lipophilic section from the polar C-12 hydroxyl portion of the tail. Maintaining the pyridine nucleus, the lipophilic chain was moved to the 3-position of the pyridine ring and attached via an ether linkage. The alkyl chain length was chosen to maintain an overall length consistent with that of LTB₄. In addition, the corresponding C-12 alcohol was replaced by a carboxylic acid. This change in oxidation state was performed

to enhance synthetic accessibility and to increase the water solubility of the final compounds. The resulting compound 4 became our first synthetic target in this new series of compounds.

Compound 4 showed a large decrease (ca. 300-fold) in LTB₄ receptor affinity compared to the most potent compound of the disubstituted pyridine series (2, Table I). This substantial loss in affinity was, however, accompanied by a complete loss of LTB₄ agonist activity. Thus, the transformation from disubstituted to trisubstituted pyridine provided a compound with LTB₄ receptor antagonist activity, albeit with greatly reduced receptor affinity. Structural modifications were then performed in an attempt to build high receptor affinity back into the compound while preserving the antagonist activity. All subsequent compounds prepared in this series were found to be free of LTB₄ receptor agonist activity as determined

Table II. Inhibition of [³H]LTB₄ Binding to Neutrophils and Inhibition of LTB₄-Induced Ca²⁺ Mobilization

$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_6\text{O}$

compd	X	Y	whole cell binding (PMN) K_b , μM^a	Ca ²⁺ mobilization (U-937) IC_{50} , μM^a
45	S=O	CO ₂ H	0.151	1.1
46	S	CO ₂ H	0.080 ± 0.018	0.39 ± 0.01
47	S	NHSO ₂ CF ₃	0.284	0.34
48	S=O	CHSO ₂ CF ₃	0.225	0.55 ± 0.04
36	S	NHSO ₂ Ph	0.609	0.24
40	S=O	NHSO ₂ Ph	0.147	0.15
49	S	NH ₂	0.034 ± 0.004	0.054 ± 0.003
50	S=O	NH ₂	0.0047 ± 0.0004	0.074 ± 0.005
51	SO ₂	NH ₂	0.036	0.15
52	S	OMe	0.192	0.29
53	S=O	OMe	0.232	0.30
54	S	H	0.074	0.11 ± 0.02
55	S=O	H	0.037	0.28
56	S	NMe ₂	0.789	0.46 ± 0.04
57	S=O	NMe ₂	0.245	0.82
57	S	NHCOCO ₂ H	0.072	0.48

^a See footnote a, Table I.Table III. Inhibition of [³H]LTB₄ Binding to Neutrophils and Inhibition of LTB₄-Induced Ca²⁺ Mobilization

$p\text{-R-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_6\text{O}$

compd	X	R	whole cell binding (PMN) K_b , μM^a	Ca ²⁺ mobilization (U-937) IC_{50} , μM^a
50	S=O	MeO	0.0047	0.074 ± 0.005
58	S	H	0.036	0.06
59	S=O	H	0.011	0.16
60	S	CF ₃	0.043	0.078
61	S=O	CF ₃	0.014	0.054
62	S=O	F	0.012	0.11

^a See footnote a, Table I.

by the calcium mobilization functional assay using human PMNs at concentrations up to 10 μM .

Saturation of the acrylate side chain (20) had no effect on receptor affinity. Incorporation of the (*p*-methoxyphenyl)hexyl lipid chain (41), likewise, had little effect on the receptor binding. Replacing the hydroxymethylene (X = CHOH) unit with either an oxygen or a sulfur (X = S) and exploring the effect of the carboxylic acid (Y = CO₂H) with respect to position gave the remaining compounds of Table I. Ether 27a displayed a reduction in binding affinity compared to the hydroxy-containing compounds; however, conversion to the pyridine *N*-oxide 29 returned affinity to that comparable to 4. Replacing the alkyl lipid chain with a (*p*-methoxyphenyl)octyl chain provided compound 42, which showed a small increase in receptor affinity with respect to compound 4. An examination of compounds 31, 33, 43, and 44 revealed a preference for the meta-substituted benzoic acid moiety. However, there appeared to be little difference between a sulfoxide and a sulfone linking group.

Remaining within the sulfur-containing series and utilizing the (*p*-methoxyphenyl)octyl lipid chain, the compounds in Table II were prepared. With acidic Y groups, minor difference were observed between the sulfide

and sulfoxide analogs: In the sulfonamide series, a slight preference was indicated for the sulfoxide linking group (e.g., 36 vs 40) whereas in the carboxylic acid series, a small preference was shown for the sulfide linking group (e.g., 45 vs 46).

Since all of the compounds prepared thus far contained ionizable Y groups, the activity of a compound possessing a Y group that was capable of interacting in a similar fashion to that of a carboxylic acid but would not be charged was of interest. An aniline was chosen as the head group since the pK_b of the free amine form is similar to that of the benzoate anion. Therefore, at physiological pH, it is likely that the aniline will not be protonated. To this end, anilines 49–51 were prepared. This change resulted in compounds with substantially improved receptor affinity. In particular, the sulfoxide 50 being more potent than either the sulfide 49 or the sulfone 51. Replacement of the aniline with anisole (52 and 53) caused a large drop in receptor affinity. Similarly, the *N,N*-dimethylanilines (38 and 56) were substantially less active than the corresponding aniline compounds. Interestingly, the compounds lacking any substituent on the phenyl ring (Y = H, e.g., 54 and 55) had higher receptor affinities than the other non-aniline analogs. Thus, an aniline imparts a unique interaction at the receptor that the other Y functional groups are not capable of and, in fact, other Y groups actually decrease receptor affinities compared to those compounds lacking a substituent. Finally, the oximate 57 was prepared. The activity of this compound was essentially identical to that of sulfide 46.

Several compounds within the aniline series were prepared having different groups terminating the lipid chain. These compounds are shown in Table III. Due to the similarity of the binding affinities of the compounds, it is apparent that these particular terminating groups play a minor role in the *in vitro* receptor binding of the series. Once again, the sulfoxide linking group provided the more potent set of compounds.

In summary, all of the compounds reported in this study demonstrate competitive LTB₄ receptor antagonist activity in binding to human PMNs with no detectable agonist activity in the human PMN calcium mobilization functional assay. This work has led to the discovery of novel, high-affinity LTB₄ receptor antagonists such as aniline 50 (SB 201146).¹⁴ This compound will be evaluated further using *in vivo* models of inflammation, and the results of these studies will be reported in due course. These studies will help ascertain the therapeutic potential of a LTB₄ receptor antagonist in human inflammatory diseases.

Experimental Section

Melting points were determined using a Thomas-Hoover capillary melting point apparatus and are uncorrected. Nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a Bruker AM-250 instrument with the solvents indicated. All ¹H chemical shifts are reported in δ relative to tetramethylsilane (TMS, δ 0.00) as the internal standard. Elemental analyses were performed by the Analytical and Physical Chemistry Department of SmithKline Beecham. Where analyses are indicated by symbols of the elements, results obtained were within $\pm 0.40\%$. Mass spectra were determined by the Physical and Structural Chemistry Department of SmithKline Beecham. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using Merck silica gel 60 F-254 glass backed plates or Whatman KC 18 F reversed-phase RP-18 glass-backed plates with the solvent systems indicated. High-performance liquid chromatography (HPLC)

was conducted using an Altex Model 110 gradient liquid chromatograph with a UV wavelength detector set at 254 nm. Flash column chromatography was carried out using silica gel with the solvents as indicated. Carboxylic acid salts were purified by reversed-phase medium-pressure liquid chromatography (MPLC) using Altec columns packed with Merck Licroprep RP-18 (25–40 μ m) at a maximum pressure of 60 psi. All final compounds were homogeneous as determined chromatographically (TLC) and spectroscopically (^1H NMR, UV). Compound names were determined using the computer program Autonom.¹⁵ All sulfoxide-containing compounds were prepared in racemic form.

Preparation of 1-Iodo-8-(4-methoxyphenyl)octane (10): 7-Octyn-1-ol (6). Potassium hydride (35%) in mineral oil (27 g, 240 mmol) under an argon atmosphere was washed with hexane and treated dropwise with 1,3-diaminopropane. The mixture was stirred at room temperature until it became homogeneous. The flask was cooled to 0 °C, and 3-octyn-1-ol (5; 10 g, 79 mmol) was slowly added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h. The reaction was quenched with H_2O (50 mL), and the product was extracted into Et_2O . The organic layer was washed with 10% HCl and brine and dried (MgSO_4). Evaporation gave 9.73 g (97%) of 6 as a colorless oil which was used without further purification: ^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (t, $J = 5$ Hz, 2H, OCH_2), 2.23 (m, 2H, CH_2), 2.0 (m, 1H, acetylenic), 1.7–1.2 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_6$); IR (neat) ν_{max} 3350, 2930, 2125 cm^{-1} .

7-Octyn-1-yl *tert*-Butyldiphenylsilyl Ether (7). To a cooled (0 °C) solution of 6 (9.3 g, 78.7 mmol) in DMF (70 mL) under an argon atmosphere was added imidazole (7.5 g, 110 mmol) followed by the dropwise addition of *tert*-butylchlorodiphenylsilane (21 mL, 81 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 h. The reaction solution was diluted with Et_2O , washed with H_2O and brine, and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (3% EtOAc in hexane) provided 24.9 g (93%) of 7 as a colorless oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.7 (d, 4H, aryl), 7.4 (m, 6H, aryl), 3.63 (t, 2H, OCH_2), 2.23 (m, 2H, CH_2), 1.97 (t, 1H, acetylenic), 1.6–1.3 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.05 (s, 9H, *tert*-butyl); IR (film) ν_{max} 3321, 2940, 2125 cm^{-1} .

8-(4-Methoxyphenyl)-7-octyn-1-yl *tert*-Butyldiphenylsilyl Ether (8). To a flame-dried flask containing Et_3N (140 mL) under an argon atmosphere was added 4-iodoanisole (13.9 g, 56.9 mmol), 7 (24.9 g, 58.3 mmol), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ catalyst (793 mg, 1.13 mmol), and CuI (431 mg, 2.27 mmol). The resulting mixture was heated at 50 °C for 4 h. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered, the solids were washed with Et_2O , and the solvent was evaporated. The residue was diluted with Et_2O , washed with 5% HCl, H_2O , NaHCO_3 , and brine, and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (2% EtOAc in hexane) gave 30 g (93%) of 8 as an orange oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.7 (d, 4H, aryl), 7.4 (m, 6H, aryl), 7.35 (d, 2H, aryl), 6.8 (d, 2H, aryl), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.7 (t, 2H, OCH_2), 2.4 (t, 2H, CH_2), 1.7–1.3 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.05 (s, 9H, *tert*-butyl).

8-(4-Methoxyphenyl)octan-1-ol (9). Alkyne 8 (30 g, 53.7 mmol) was dissolved in EtOH (125 mL) and EtOAc (125 mL) and treated with 5% Pd-C catalyst (3 g). The reaction mixture was vigorously stirred under an H_2 atmosphere (balloon pressure) for 4 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was evaporated. The resulting pale yellow oil was pure by NMR analysis and was used directly for the next step: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.7 (d, 4H, aryl), 7.4 (m, 6H, aryl), 7.05 (d, 2H, aryl), 6.8 (d, 2H, aryl), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.6 (t, 2H, OCH_2), 2.5 (t, 2H, benzylic), 1.75–1.3 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_8$), 1.0 (s, 9H, *tert*-butyl).

To a cooled (0 °C) solution of silyl ether obtained above (63 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (70 mL, 70 mmol; 1 M solution in THF). The cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4.5 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in Et_2O . This was washed with H_2O , 5% HCl, NaHCO_3 , and brine and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (30% EtOAc in hexane) gave 12.6 g (85%; two steps) of 9 as a white crystalline solid: mp 47–49 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, 2H, aryl), 6.86 (d, 2H, aryl), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.68

(t, 2H, OCH_2), 2.62 (t, 2H, benzylic), 1.75–1.3 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_8$); MS (CI) 254.2 ($\text{M} + \text{NH}_4$).

1-Iodo-8-(4-methoxyphenyl)octane (10). To a stirred solution of 9 (12.3 g, 52 mmol) in dry toluene (200 mL) under an argon atmosphere was added triphenylphosphine (17.8 g, 67.8 mmol) and imidazole (10.6 g, 156 mmol). After 5 min I_2 (17.1 g, 67.8 mmol) was added. The reaction mixture was then heated at 65 °C for 30 min. Upon cooling to room temperature, the reaction was concentrated to one-fourth volume. The remaining solution was diluted with Et_2O , washed with H_2O and brine, and dried (MgSO_4). The solvent was removed, and the resulting residue was dissolved in CH_2Cl_2 and applied to a flash chromatography column; elution with 2% EtOAc in hexane provided 16.3 g (90%) of 10 as a colorless oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, aryl), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, aryl), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, ICH_2), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.31 (m, 8H, aliphatic); MS (CI) 364.2 ($\text{M} + \text{NH}_4$).

Preparation of (*E*)-3-[2-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(decyloxy)pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid, Dithium Salt (4): 3-Hydroxy-6-methylpyridine-2-carbaldehyde (12). A suspension of 2,6-lutidine- α ,3-diol (11; 1.0 g, 7.18 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) was treated with MnO_2 (6.1 g, 70 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The light tan amorphous solid obtained (12) was used directly in the next step without further purification: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 10.65 (s, 1H, OH), 10.30 (s, 1H, CHO), 7.30 (dd, 2H, 4-pyridyl, 5-pyridyl), 2.55 (s, 3H, CH_3).

[3-(Decyloxy)-6-methylpyridin-2-yl]hydrazide (13). Aldehyde 12 (1.17 g, 8.54 mmol) was dissolved in dry DMF (10 mL) and treated with 1-iododecane (2.2 mL, 10.3 mmol) and anhydrous K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was heated at 90 °C for 1 h with vigorous stirring. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into EtOAc ; the EtOAc solution was washed with H_2O and brine and dried (MgSO_4). The solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was used directly in the next step without further purification: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H, CHO), 7.30 (dd, 2H, 4-pyridyl, 5-pyridyl), 4.07 (t, 2H, OCH_2), 2.6 (s, 3H, CH_3), 1.85–0.90 (m, 19H, aliphatic).

The aldehyde obtained above (2.15 g, 7.8 mmol) was heated with hydrazine hydrate for 1 h at 95 °C. Upon cooling to room temperature, 25% NaOH was added and the mixture was extracted with EtOAc . The organic extract was washed with H_2O and brine and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated to give 2.12 g (93%) of 13 as an amorphous solid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (broad singlet, 2H, NH_2), 7.55 (s, 1H, CHN), 7.10 (d, 1H, 5-pyridyl), 6.95 (d, 1H, 4-pyridyl), 3.95 (t, 2H, OCH_2), 2.55 (s, 3H, CH_3), 1.80–0.90 (m, 19H, aliphatic).

4-(Decyloxy)-7-methyl[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (14). To a flame-dried flask under an argon atmosphere was added 13 (2.12 g, 7.2 mmol) in dry benzene (30 mL). To the resulting solution was added NiO_2 (790 mg, 8.7 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h and then filtered through Celite. The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography (10–15% EtOAc in hexanes) to give 1.3 g (62%) of 14 as a white noncrystalline solid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.2 (s, 1H, CHN), 6.63 (d, 1H, 6-pyridyl), 6.4 (d, 1H, 5-pyridyl), 4.1 (t, 2H, OCH_2), 2.8 (s, 3H, CH_3), 1.90–0.90 (m, 19H, aliphatic). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3$) C, H, N.

2-[4-(Decyloxy)[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1-(3-iodophenyl)ethanol (15). To a flame-dried flask under an argon atmosphere was added diisopropylamine (500 mg, 4.9 mmol) in dry Et_2O (10 mL). The resulting solution was cooled to –40 °C, and 2.5 M *n*-BuLi (1.97 mL, 4.9 mmol) was added. The mixture was stirred at –40 °C for 10 min followed by the dropwise addition of 14 (1.3 g, 4.4 mmol) in dry Et_2O (40 mL) via an addition funnel. The resulting red mixture was stirred at –40 °C for 8 h. 3-Iodobenzaldehyde (1.15 g, 4.9 mmol) in Et_2O (30 mL) was added in one portion. A color change from deep-red to yellow was observed. The mixture was allowed to warm to room temperature over a 2-h period and then stirred at room temperature for 12 h. The resulting reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O , and the organic extract was washed with H_2O and brine

240
739

and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography (10–30% EtOAc in hexanes) to give 500 mg (26%) of 15 as a white waxy solid: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H, CHN), 7.80 (s, 1H, aryl), 7.59 (d, 1H, aryl), 7.35 (d, 1H, aryl), 7.07 (t, 1H, aryl), 6.65 (d, 1H, 6-pyridyl), 6.4 (d, 1H, 5-pyridyl), 5.36 (m, 1H, CHO), 4.11 (t, 2H, OCH₂), 3.64 and 3.45 (dd, 2H, CH₂), 3.25 (d, 1H, OH), 1.88–0.88 (m, 19H, aliphatic).

3-[2-[4-(Decyloxy)[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid Methyl Ester (16). To a solution of 15 (500 mg, 0.96 mmol) in DMSO (10 mL) was added MeOH (4 mL), Et₃N (0.3 mL, 2.1 mmol), Pd(OAc)₂ (6.4 mg, 0.029 mmol), and bis(diphenylphosphino)propane (11.9 mg, 0.029 mmol). Carbon monoxide was bubbled through the solution for 4 min. The mixture was then heated at 85 °C under positive carbon monoxide pressure for 6 h. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between EtOAc and H₂O. The organic layer was washed with H₂O and brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography (5–20% EtOAc in hexanes) to give 260 mg (72%) of 16 as a white waxy solid: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H, CHN), 8.1 (s, 1H, aryl), 7.95 (d, 1H, aryl), 7.63 (d, 1H, aryl), 7.4 (t, 1H, aryl), 6.65 (d, 1H, 6-pyridyl), 6.4 (d, 1H, 5-pyridyl), 5.45 (m, 1H, CHO), 4.11 (t, 2H, OCH₂), 3.9 (s, 3H, OMe), 3.70 and 3.45 (dd, 2H, CH₂), 3.25 (d, 1H, OH), 1.90–0.88 (m, 19H, aliphatic). Anal. (C₂₆H₃₉N₃O₄) C, H, N.

3-[2-[5-(Decyloxy)-6-(dibromomethyl)pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid Methyl Ester (17). Ester 16 (180 mg, 0.28 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and cooled to 0 °C. To this was slowly added a solution of Br₂ (46 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL); gas evolution was observed, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The CH₂Cl₂ solution was washed with NaHCO₃, H₂O, and brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated to give 150 mg (92%) of 17 as a yellow oil: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (s, 1H, aryl), 7.92 (d, 1H, aryl), 7.63 (d, 1H, aryl), 7.4 (t, 1H, aryl), 7.09 (d, 1H, 3-pyridyl), 7.07 (s, 1H, CHBr₂), 7.0 (d, 1H, 4-pyridyl), 6.08 (d, 1H, OH), 5.25 (m, 1H, CHO), 4.05 (t, 2H, OCH₂), 3.9 (s, 3H, OMe), 3.15 (m, 2H, CH₂), 1.90–0.88 (m, 19H, aliphatic).

3-[2-[5-(Decyloxy)-6-formylpyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid Methyl Ester (18). To a solution of 17 (150 mg, 0.26 mmol) in EtOH (3 mL) was added AgNO₃ (90 mg, 0.56 mmol) in H₂O (1 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 1 h. The mixture was cooled to room temperature, concentrated HCl (1 mL) was added, and the precipitated silver salt was removed by filtration. The filtrate was evaporated and the residue treated with saturated NaHCO₃. The product was extracted into EtOAc, washed with H₂O and brine, and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (10–30% EtOAc in hexanes) to give 50 mg (37%) of 18 as a yellow oil: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H, CHO), 8.1 (s, 1H, aryl), 7.92 (d, 1H, aryl), 7.63 (d, 1H, aryl), 7.4 (t, 1H, aryl), 7.33 (d, 1H, 3-pyridyl), 7.25 (d, 1H, 4-pyridyl), 5.25 (m, 1H, CHO), 5.0 (d, 1H, OH), 4.1 (t, 2H, OCH₂), 3.9 (s, 3H, OMe), 3.15 (m, 2H, CH₂), 1.90–0.88 (m, 19H, aliphatic); MS (CI) 277 (M + H).

(E)-3-[2-[5-(Decyloxy)-6-[2-(methoxycarbonyl)vinyl]pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid Methyl Ester (19). Aldehyde 18 (40 mg, 0.09 mmol) was dissolved in dry toluene (2 mL) under an argon atmosphere. To this was added methyl (triphenylphosphoranyliden)acetate (60 mg, 0.18 mmol), and the resulting mixture was heated at 50 °C for 1 h. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with H₂O and brine, and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography (15–20% EtOAc in hexanes) to give 37 mg (82%) of 19 as a yellow oil: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (s, 1H, aryl), 8.1 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 7.9 (d, 1H, aryl), 7.65 (d, 1H, aryl), 7.4 (t, 1H, aryl), 7.15 (d, 1H, 5-pyridyl), 7.03 (d, 1H, 4-pyridyl), 6.95 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 5.65 (d, 1H, OH), 5.2 (m, 1H, CHO), 4.05 (t, 2H, OCH₂), 3.9 (s, 3H, OMe), 3.8 (s, 3H, OMe), 3.10 (m, 2H, CH₂), 1.90–0.88 (m, 19H, aliphatic); MS (CI) 498 (M + H).

(E)-3-[2-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(decyloxy)pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid, Dilitium Salt (4). Diester 19 (22 mg, 0.04 mmol) was dissolved in THF, H₂O, and MeOH (0.50

mL each) and treated with LiOH monohydrate (5 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in H₂O and purified by reversed-phase MPLC (10–40% MeOH in H₂O). The desired fractions were lyophilized to give 15 mg (73%) of 4 as a colorless amorphous solid: ¹H NMR (250 MHz, MeOH-d₄) δ 8.01 (s, 1H, aryl), 7.80 (d, 1H, aryl), 7.76 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 7.36 (d, 1H, aryl), 7.30 (t, 1H, aryl), 7.24 (d, 1H, 5-pyridyl), 7.07 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 7.01 (d, 1H, 4-pyridyl), 5.11 (t, 1H, CHO), 4.0 (t, 2H, OCH₂), 3.1 (m, 2H, CH₂), 1.83–0.89 (m, 19H, aliphatic); FAB-MS 474.3 (M – H, monolithium salt), 468 (M – H, free acid).

Preparation of 3-[2-[6-(2-Carboxyethyl)-5-(decyloxy)pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic Acid, Dilitium Salt (20). To a solution of 19 (13 mg, 0.02 mmol) in EtOH (3 mL) was added 5% Pd/C (2 mg). The mixture was subjected to 55 psi of H₂ for 1 h. The mixture was filtered through Celite, and the solvent was evaporated to give 10 mg (95%) of the saturated diester as an oil: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, aryl), 7.9 (d, 1H, aryl), 7.6 (d, 1H, aryl), 7.4 (t, 1H, aryl), 7.05 (d, 1H, 5-pyridyl), 6.87 (d, 1H, 4-pyridyl), 6.0 (br s, 1H, OH), 5.15 (m, 1H, CHO), 4.01 (t, 2H, OCH₂), 3.9 (s, 3H, OMe), 3.8 (s, 3H, OMe), 3.2 (t, 2H, CH₂), 3.05 (m, 2H, CH₂), 2.8 (t, 2H, CH₂), 1.83–0.88 (m, 19H, aliphatic).

The diester obtained above (10 mg, 0.015 mmol) was dissolved in THF, H₂O, and MeOH (0.5 mL each) and treated with LiOH monohydrate (2 mg, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in H₂O, filtered through a nylon filter, and purified by reversed-phase MPLC (10–40% MeOH in H₂O). The desired fractions were lyophilized to give 7 mg (70%) of 20 as a colorless amorphous solid: ¹H NMR (250 MHz, MeOH-d₄) δ 8.0 (s, 1H, aryl), 7.8 (d, 1H, aryl), 7.32 (d, 1H, aryl), 7.25 (t, 1H, aryl), 7.1 (d, 1H, 5-pyridyl), 6.9 (d, 1H, 4-pyridyl), 5.1 (t, 1H, CHO), 4.0 (t, 2H, OCH₂), 3.1 (t, 2H, CH₂), 3.05 (m, 2H, CH₂), 2.5 (t, 2H, CH₂), 1.8–0.90 (m, 19H, aliphatic); FAB-MS 484 (M + H).

The following compound was prepared by the same procedure using 1-iodo-6-(4-methoxyphenyl)hexane. **(E)-3-[2-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-[[6-(4-methoxyphenyl)hexyl]oxy]pyridin-2-yl]-1-hydroxyethyl]benzoic acid, dilitium salt (41):** colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-d₄) δ 8.05 (s, 1H, aryl), 7.8 (d, 1H, aryl), 7.75 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 7.35 (d, 1H, aryl), 7.25 (t, 1H, aryl), 7.2 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyl), 7.0 (m, 4H, 4-pyridyl, 5-pyridyl, aryl), 6.75 (d, 2H, aryl), 5.15 (t, 1H, CHO), 4.0 (t, 2H, OCH₂), 3.7 (s, 3H, OMe), 3.1 (m, 2H, CH₂), 2.5 (t, 2H, benzylic), 1.80–1.35 (m, 8H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 532.2 (M + H); (–ve), 524.4 (M – Li).

Preparation of (E)-3-[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methoxy]benzoic Acid, Dilitium Salt (27a): 3-(Dodecyloxy)-6-methylpyridine-2-carbaldehyde (21). Aldehyde 12 (975 mg, 7.12 mmol) was dissolved in dry DMF (10 mL) and treated with 1-iodododecane (2.1 mL, 8.62 mmol) and anhydrous K₂CO₃ (3.0 g, 21.7 mmol) under an argon atmosphere. The reaction was heated at 90 °C for 1 h with vigorous stirring. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into EtOAc; the EtOAc solution was washed with H₂O and brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure, and the crude product (21) was used directly in the next step without further purification: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H, CHO), 7.30 (m, 2H, 4-pyridyl, 5-pyridyl), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 2.6 (s, 3H, CH₃), 1.85–0.89 (m, 23H, aliphatic).

(E)-3-[3-(Dodecyloxy)-6-methylpyridin-2-yl]acrylic Acid Methyl Ester (22). Aldehyde 21 obtained above was dissolved in dry toluene (12 mL) under an argon atmosphere and treated with methyl (triphenylphosphoranyliden)acetate (5.0 g, 15 mmol). The reaction mixture was heated for 1 h at 50 °C. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with H₂O and brine, and dried (MgSO₄). Purification by flash column chromatography (EtOAc in petroleum ether) gave 2.15 g (83%, three steps) of 22 as a colorless waxy solid: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.10 (m, 2H, 4-pyridyl, 5-pyridyl), 7.05 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.88–0.85 (m, 23H, aliphatic).

(*E*)-3-[3-(Dodecyloxy)-8-methylpyridin-2-yl]acrylic Acid Methyl Ester *N*-Oxide (23). Pyridine 22 (2.15 g, 5.95 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (20 mL) and cooled to 0 °C; 85% MCPBA (1.45 g, 7.14 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and at room temperature for 16 h. The reaction solution was poured into saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined CH_2Cl_2 extracts were washed with H_2O and brine and dried (MgSO_4). The crude pale yellow noncrystalline solid (23) was used directly in the next step without further purification: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5-pyridyl), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 4-pyridyl), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.45 (s, 3H, CH_3), 1.92–0.85 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 378.2 (M + H).

(*E*)-3-[3-(Dodecyloxy)-6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl]acrylic Acid Methyl Ester (24). Pyridine *N*-oxide 23 obtained above was suspended in dry DMF (20 mL) and cooled to 0 °C under an argon atmosphere. To this was slowly added trifluoroacetic anhydride (8.5 mL, 60.2 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 10 min and then at room temperature for 16 h; TLC indicated that two reaction products were present (alcohol and trifluoroacetate). The reaction solution was slowly added to a cooled (0 °C) saturated aqueous Na_2CO_3 solution and vigorously stirred for 2 h at room temperature. The product was extracted into EtOAc, and the combined EtOAc extracts were washed with H_2O and brine and dried (MgSO_4); the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (25% EtOAc in petroleum ether) gave 1.07 g (49%, three steps) of 24 as a pale orange semisolid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 4.69 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.61 (t, J = 4.2 Hz, 1H, OH), 1.91–0.85 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 378.3 (M + H).

(*E*)-3-[6-(Chloromethyl)-8-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]acrylic Acid Methyl Ester Hydrochloride (25). Compound 24 (250 mg, 0.662 mmol) was dissolved in dry toluene (10 mL) under an argon atmosphere and cooled to 0 °C. Thionyl chloride (0.50 mL, 6.85 mmol) was slowly added, and the solution was stirred at 0 °C for 30 min followed by 1 h at room temperature. The solvent and excess thionyl chloride were removed at reduced pressure. The crude hydrochloride salt (25) was used directly in the next step without further purification.

(*E*)-3-[5-(Dodecyloxy)-6-[2-(methoxycarbonyl)vinyl]pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid Methyl Ester (26a). Chloride 25 obtained above was dissolved in dry DMF (2 mL) and treated with methyl 3-hydroxybenzoate (152 mg, 1.00 mmol) and anhydrous K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) under an argon atmosphere. The reaction was heated at 90 °C for 1 h. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with H_2O and brine, and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (CH_2Cl_2 -petroleum ether-EtOAc, 50:48:2) gave 218 mg (64%, two steps) of 26a as a colorless noncrystalline solid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 7.89 (s, 1H, 2-phenyl), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.34 (dd, J = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 5.18 (s, 2H, CH_2), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 1.90–0.88 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 512.4 (M + H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_7$) C , H , N .

(*E*)-3-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid, Dilithium Salt (27a). Diester 26a (80 mg, 0.156 mmol) was dissolved in THF (1.34 mL) and MeOH (0.50 mL) and treated with 1 M LiOH (0.50 mL, 0.50 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The THF and MeOH were removed at reduced pressure, and the product was purified by reversed-phase MPLC (10–65% MeOH in H_2O) and isolated by lyophilization to give 61 mg (79%) of 27a as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (250 MHz, MeOH- d_4) δ 7.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.62 (s, 1H, 2-phenyl), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.26 (dd, J = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.05 (d, J = 7.9 Hz,

1H, 6-phenyl), 5.13 (s, 2H, CH_2), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 1.89–0.89 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 502.3 (M + Li) (-ve), 488.2 (M - Li). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{Li}_2 \cdot 2^{1/2}\text{H}_2\text{O}$) C , H , N .

Preparation of (*E*)-3-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid *N*-Oxide, Dilithium Salt (29). (*E*)-3-[5-(Dodecyloxy)-6-[2-(methoxycarbonyl)vinyl]pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid Methyl Ester *N*-Oxide (28). Diester 26a (130 mg, 0.254 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL), cooled to 0 °C, and treated with 85% MCPBA (57 mg, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then for 20 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO_3 , H_2O , and brine, and dried (MgSO_4). The product was purified by flash column chromatography (CH_2Cl_2 -petroleum ether-EtOAc, 50:40:10) to give 111 mg (83%) of 28 as a colorless noncrystalline solid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.68 (s, 1H, 2-phenyl), 7.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.38 (dd, J = 8.0 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 6-phenyl), 6.9 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 4-pyridyl), 5.32 (s, 2H, CH_2), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 1.94–0.88 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 528.3 (M + H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_7$) C , H , N .

(*E*)-3-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid *N*-Oxide, Dilithium Salt (29). *N*-Oxide 28 (110 mg, 0.208 mmol) was dissolved in THF (2 mL) and MeOH (0.65 mL) and treated with 1 M LiOH (0.65 mL). The reaction was stirred at room temperature for 20 h. The THF and MeOH were removed under reduced pressure, and the product was purified by reversed-phase MPLC (10–65% MeOH in H_2O) and isolated by lyophilization to give 88 mg (83%) of 29 as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (250 MHz, MeOH- d_4) δ 7.99 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.64 (s, 1H, 2-phenyl), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H, vinyl), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.29 (dd, J = 8.0 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 6-phenyl), 5.80 (s, 2H, CH_2), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 1.95–0.86 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 512.2 (M + H) (-ve), 504.5 (M - Li). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{Li}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) C , H , N .

The following compound was prepared by the same procedure using 1-iodo-8-(4-methoxyphenyl)octane. (*E*)-3-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]methoxybenzoic Acid *N*-oxide, dilithium salt (42): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (d, J = 16.3 Hz, 1H, vinyl), 7.64 (s, 1H, 2-phenyl), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H, aryl), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H, pyridyl), 7.45 (d, J = 16.3 Hz, 1H, vinyl), 7.29 (m, 2H, pyridyl, aryl), 7.08 (m, 1H, aryl), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 5.30 (s, 2H, OCH_2), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H, benzylic), 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.36 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 562.1 (M + H). Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{Li}_2 \cdot 2^{1/2}\text{H}_2\text{O}$) C , H , N .

Preparation of (*E*)-3-[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methylsulfanylbenzoic Acid, Dilithium Salt (31). (*E*)-3-[5-(Dodecyloxy)-6-[2-(methoxycarbonyl)vinyl]pyridin-2-yl]methylsulfanylbenzoic Acid Methyl Ester (26b). Chloride 25 (0.662 mmol) was dissolved in dry DMF (1 mL) and sequentially treated with methyl 3-mercaptopropionate (167 mg, 0.993 mmol) and anhydrous Ca_2CO_3 (970 mg, 2.98 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was heated at 65 °C for 45 min. Upon cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with H_2O and brine, and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (petroleum ether- CH_2Cl_2 -EtOAc, 70:25:5) gave 323 mg (92%) of 26b as a colorless oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H, 2-phenyl), 8.03 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.31 (dd, J = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.26 (s, 2H, CH_2S), 3.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 1.85–0.85 (m, 23H, aliphatic).

(*E*)-3-[5-(Dodecyloxy)-6-(2-(methoxycarbonyl)vinyl)pyridin-2-yl]methylsulfanylbenzoic Acid Methyl Ester (30). Sulfide 26b (320 mg, 0.606 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) and cooled to 0 °C. MCPBA (85%, 130 mg, 0.64 mmol)

was added, and the solution was stirred for 10 min at 0 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, and dried (MgSO₄). Purification by flash column chromatography (CH₂Cl₂-petroleum ether-EtOAc, 50:25:25) gave 247 mg (75%) of 30 as a colorless solid: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 8.10 (s, 1H, 2-phenyl), 7.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.53 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 6.68 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.21 and 4.15 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH₂SO), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 1.87–0.85 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 544.3 (M + H). Anal. (C₃₁H₃₅NO₆S) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]-methyl]sulfinyl]benzoic Acid, Dilithium Salt (31). Sulfoxide 30 (120 mg, 0.221 mmol) was dissolved in THF (1.3 mL) and MeOH (0.66 mL) under an argon atmosphere and treated with 1 M LiOH (0.66 mL, 0.66 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 h. The THF and MeOH were removed under reduced pressure, and the product was purified by reversed-phase MPLC (10–65% MeOH in H₂O) and isolated by lyophilization to give 105 mg (90%) of 31 as a colorless amorphous solid: ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.27 (s, 1H, 2-phenyl), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.58 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.04 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 4.33 and 4.25 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH₂SO), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 1.88–0.86 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 528.5 (M + H). Anal. (C₂₈H₃₅NO₆SLi₂·2H₂O) C, H, N.

The following compounds were prepared by the same procedure as the appropriate thiophenol. (*E*)-4-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]benzoic acid, dilithium salt (43): colorless amorphous solid; mp 205–207 °C dec; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, aryl), 7.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, aryl), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 4.33 and 4.22 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH₂SO), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 1.88–0.86 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 528.5 (M + H). Anal. (C₂₈H₃₅NO₆SLi₂·1½H₂O) C, H, N.

(*E*)-2-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]-methyl]sulfinyl]benzoic acid, dilithium salt (44): colorless amorphous solid; mp 235 °C dec; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 3-phenyl), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.53 (m, 2H, aryl), 7.31 (s, 2H, pyridyl), 6.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.72 and 4.12 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, CH₂SO), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 1.88–0.86 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 528.3 (M + H). Anal. (C₂₈H₃₅NO₆SLi₂·1½H₂O) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]benzoic acid, dilithium salt (45): colorless amorphous solid; mp 255 °C dec; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.30 (s, 1H, 2-phenyl), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.72 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 7.55 (m, 2H, aryl), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.04 (m, 4H, vinyl, pyridyl, aryl), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.33 and 4.22 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH₂SO), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.86 (m, 2H, CH₂), 1.58 (m, 4H, aliphatic), 1.38 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 578.2 (M + H). Anal. (C₃₁H₃₅NO₆SLi₂·1½H₂O) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]methyl]sulfonyl]benzoic acid, dilithium salt (46): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.98 (s, 1H, 2-phenyl), 7.76 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.22 (m, 2H, pyridyl, 5-phenyl), 7.06 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, vinyl), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.22 (s, 2H, SCH₂), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.48 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 562.4 (M + H). Anal. (C₃₁H₃₅NO₆SLi₂·3½H₂O) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-[[3-(Aminophenyl)sulfonyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (49): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H,

phenyl), 7.04 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.97 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 6.72 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.67 (ddd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 4'-phenyl), 6.51 (ddd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 6'-phenyl), 4.16 (s, 2H, CH₂-S), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.80 (m, 2H, CH₂), 1.49 (m, 4H, aliphatic), 1.33 (m, 6H, aliphatic); MS (FAB) 527 (M + H), 521 (M + H; free acid). Anal. (C₃₀H₃₅N₂O₆SLi·2½H₂O) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-[[3-(Aminophenyl)sulfonyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (50): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.15 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 7.03 (m, 4H, 4-pyridyl, vinyl, phenyl), 6.86 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.75 (m, 4H, 4', 6'-phenyl, phenyl), 4.30 and 4.20 (d, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂-S), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.53 (m, 4H, aliphatic), 1.37 (m, 6H, aliphatic); MS (FAB) 543 (M + H), 537 (M + H; free acid). Anal. (C₃₀H₃₅N₂O₆SLi·2H₂O) C, H, N.

Preparation of (*E*)-3-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]methyl]sulfonyl]benzoic Acid, Dilithium Salt (33): (*E*)-3-[[[5-(Dodecyloxy)-6-[2-(methoxycarbonyl)vinyl]pyridin-2-yl]methyl]sulfonyl]benzoic Acid Methyl Ester (32). Sulfide 26b (108 mg, 0.197 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL), cooled to 0 °C, and treated with 85% MCPBA (88 mg, 0.433 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄). The product was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂-EtOAc, 60:25:15) to give 105 mg (95%) of 32 as a colorless noncrystalline solid: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H, 2-phenyl), 8.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.55 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 6.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.52 (s, 2H, CH₂SO), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 1.87–0.85 (m, 23H, aliphatic); MS (CI) 560.3 (M + H). Anal. (C₃₀H₃₅NO₆S) C, H, N.

(*E*)-3-[[[6-(2-Carboxyvinyl)-5-(dodecyloxy)pyridin-2-yl]-methyl]sulfonyl]benzoic Acid, Dilithium Salt (33). Sulfone 32 (170 mg, 0.303 mmol) was dissolved in THF (3.0 mL) and MeOH (1.0 mL) and treated with 1 M LiOH (1.0 mL, 1.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The THF and MeOH were removed under reduced pressure, and the product was purified by reversed-phase MPLC (10–65% MeOH in H₂O) and isolated by lyophilization to give 148 mg (90%) of 33 as a colorless amorphous solid: ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.40 (s, 1H, 2-phenyl), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.87 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.53 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 6.85 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.62 (s, 2H, CH₂SO), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 1.87–0.86 (m, 23H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 544.3 (M + H); (-ve), 536.2 (M - Li). Anal. (C₂₈H₃₅NO₆SLi₂·1½H₂O) C, H, N.

The following compound was prepared by the same procedure. (*E*)-3-[[[6-[[3-(Aminophenyl)sulfonyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (51): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.65 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-pyridyl), 7.17 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 6.97 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.85 (m, 2H, 4', 6'-phenyl), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 6.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 4.55 (s, 2H, CH₂-S), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.86 (m, 2H, CH₂), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.37 (m, 6H, aliphatic); MS (FAB) 559 (M + H), 553 (M + H; free acid).

Preparation of (*E*)-3-[[[6-[[3-(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]sulfonyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic Acid, Dilithium Salt (36). Aniline 34 (204 mg, 0.38 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3 mL) under an argon atmosphere and treated with Et₃N (0.11 mL, 0.76 mmol). The solution was cooled to 0 °C and benzenesulfonyl chloride (100 mg, 0.57 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. The reaction was quenched with H₂O and the

product extracted into EtOAc. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (20% EtOAc in hexane) gave 243 mg (95%) of sulfonamide 35 as a colorless oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H, aryl), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H, aryl), 7.55 (dd, J = 7.9 Hz, 2H, aryl), 7.46 (s, 1H, 2-phenyl), 7.20 (m, 5H, aryl, pyridyl), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.91 (s, 1H, NH), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.10 (s, 2H, SCH_2), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.38 (m, 2H, CH_2), 1.31 (m, 6H, aliphatic); MS (CI) 675 (M + H).

Sulfonamide 35 was hydrolyzed with LiOH by methods already described to give 36 as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H, aryl), 7.43 (m, 3H, aryl), 7.18–6.95 (m, 9H, aryl, pyridyl, vinyl), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.08 (s, 2H, SCH_2), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.57 (m, 4H, aliphatic), 1.34 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 673.3 (M + H).

Preparation of (E)-3-[6-[[[3-(9-phenylsulfonyl)amino]phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic Acid, Monolithium Salt (40). Prepared by MCPBA oxidation of 35 followed by hydrolysis using methods analogous to those previously described: colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.92 (m, 2H, aryl), 7.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.44 (m, 3H, aryl), 7.32 (s, 1H, NH), 7.15 (m, 6H, aryl, pyridyl), 7.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.82 (m, 4H, aryl), 4.22 and 4.08 (d, J = 13 Hz, 2H, CH_2SO), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.35 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 683.2 (M + H).

The following compounds were prepared by methods similar to those reported for the preparation of 36 and 40.

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino]phenyl]sulfinyl]methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, dilithium salt (47): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.75 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.18 (s, 1H, 2-phenyl), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.97 (m, 2H, aryl), 6.80 (m, 1H, aryl), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.17 (s, 2H, SCH_2), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.52 (m, 4H, aliphatic), 1.36 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 665.3 (M + H); (ES+), 653.0 (M + H, free acid).

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino]phenyl]sulfinyl]methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, dilithium salt (48): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.44 (s, 1H, 2-phenyl), 7.26 (dd, J = 8.0 Hz, 2H, pyridyl), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.09 (m, 4H, aryl, vinyl), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6-phenyl), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.33 and 4.15 (d, J = 13 Hz, 2H, CH_2SO), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.36 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 681.4 (M + H).

(E)-3-[6-[[[3-[(Carboxycarbonyl)amino]phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, dilithium salt (57): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.86 (s, 1H, 2-phenyl), 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H, aryl), 7.27 (s, 2H, pyridyl), 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, 1H, 5-phenyl), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, aryl), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.25 (s, 2H, SCH_2), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 4H, aliphatic), 1.36 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve), 805.3 (M + H).

Preparation of (E)-3-[6-[[[3-(Dimethylamino)phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic Acid, Lithium Salt (38): (E)-3-[6-[[[3-(Dimethylamino)phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic Acid Methyl Ester (37). To a solution of 34 (75 mg, 0.14 mmol) in MeCN (1 mL)

was added formaldehyde (0.25 mL, 3.1 mmol; 37% aqueous solution) and NaCNBH_3 (50 mg, 0.80 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The reaction solution was made neutral by the addition of glacial HOAc and stirred for an additional 2 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and the product extracted into EtOAc. The organic layer was washed with H_2O and brine and dried (MgSO_4). Purification by flash column chromatography (20% EtOAc in hexane) gave 56 mg (72%) of 37 as a pale yellow oil: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.08 (m, 4H, 4-pyridyl, 5'-phenyl, phenyl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 6.74 (m, 2H, 2',4'-phenyl), 6.52 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 6'-phenyl), 4.23 (s, 2H, CH_2S), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.89 (s, 6H, Me₂), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.35 (m, 6H, aliphatic); MS (CI) 563 (M + H).

(E)-3-[6-[[[3-(Dimethylamino)phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic Acid, Lithium Salt (38). Dimethylaniline 37 was hydrolyzed by methods previously described to give 38 (64%) as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.25 (s, 2H, 4,5-pyridyl), 7.07 (m, 4H, phenyl, vinyl, 5'-phenyl), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 6.72 (dd, J = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.67 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 4'-phenyl), 6.55 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 6'-phenyl), 4.20 (s, 2H, CH_2S), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.85 (s, 6H, Me₂), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.33 (m, 6H, aliphatic); MS (FAB) 555.2 (M + H). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SLi} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(E)-3-[6-[[[3-(Dimethylamino)phenyl]sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (56) was prepared from 37 according to procedures already described: colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.75 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.31 (dd, J = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-pyridyl), 7.03 (m, 3H, 4-pyridyl, phenyl), 6.95 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.80 (m, 4H, aryl), 6.70 (m, 1H, aryl), 4.25 and 4.15 (d, J = 13 Hz, 2H, CH_2S), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.84 (s, 6H, Me₂), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.53 (m, 4H, aliphatic), 1.37 (m, 6H, aliphatic); MS (FAB): 671.3 (M + H).

The following compounds were prepared using methods similar to those already described. (E)-3-[6-[[[3-(Aminophenyl)sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (60): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.97 (dd, J = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 6.72 (dd, J = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.67 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 4'-phenyl), 6.51 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 6'-phenyl), 4.16 (s, 2H, CH_2S), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 6H, aliphatic); MS (ES+) 559.0 (M + H; free acid), (ES-) 557.0 (M - H; free acid). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{SLi} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(E)-3-[6-[[[3-(Aminophenyl)sulfinyl]methyl]-3-[[8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (61): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.75 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H, phenyl), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 4'-phenyl), 7.02 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.89 (s, 1H, 2'-phenyl), 6.78 (m, 2H, 5',6'-phenyl), 4.25 and 4.15 (d, J = 13 Hz, 2H, CH_2SO), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.88 (m, 2H, CH_2), 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.39 (m, 6H, aliphatic); MS (ES+): 575.2 (M + H; free acid). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{SLi} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(E)-3-[6-[[[3-(Aminophenyl)sulfinyl]methyl]-3-[[8-phenyloctyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (58): colorless amorphous solid; ^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.20 (m, 7H, pyridyl, phenyl), 7.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.97 (dd, J = 8.0 Hz, 1H, 5'-phenyl), 6.72 (dd, J = 1.9 Hz, 1H, 2'-phenyl), 6.67 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 4'-phenyl), 6.51 (ddd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H, 6'-phenyl),

4.18 (s, 2H, CH₂-S), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.59 (m, 2H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.37 (m, 6H, aliphatic); MS (ES+): 491.0 (M + H; free acid), (ES-) 489.0 (M - H; free acid).

(E)-3-[6-[[[(3-Aminophenyl)sulfinyl]methyl]-3-[(8-phenyloctyl)oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (59): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.20 (m, 7H, pyridyl, phenyl), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4'-phenyl), 7.02 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.89 (s, 1H, 2'-phenyl), 6.78 (m, 2H, 5',6'-phenyl), 4.25 and 4.13 (d, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂SO), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 2H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.39 (m, 6H, aliphatic); MS (ES+) 507.0 (M + H; free acid), (ES-) 505.0 (M - H; free acid). Anal. (C₂₈H₃₃N₂O₄SLi·H₂O) C, H, N.

(E)-3-[6-[[[(3-Aminophenyl)sulfinyl]methyl]-3-[(4-fluorophenyl)octyl]oxy]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (62): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.30-6.90 (multiplet, 8H, pyridyl, phenyl, vinyl, 4'-phenyl), 6.89 (s, 1H, 2'-phenyl), 6.78 (m, 2H, 5',6'-phenyl), 4.25 and 4.15 (d, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂SO), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.59 (m, 2H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.39 (m, 6H, aliphatic); MS (ES+) 525.2 (M + H; free acid), (ES-) 523.0 (M - H; free acid).

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (52): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-phenyl), 7.38 (s, 1H, 2-phenyl), 7.22 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H, 6-phenyl), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 6.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.37 (s, 2H, SCH₂), 4.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.35 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve) 542 (M + H).

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (53): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.38 (m, 1H, aryl), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, aryl), 7.08 (m, 6H, aryl, pyridyl), 6.93 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.28 and 4.17 (d, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂SO), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.54 (m, 4H, aliphatic), 1.36 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve) 558 (M + H). Anal. (C₃₁H₃₈NO₆SLi·2H₂O) C, H, N.

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[(phenylsulfonyl)methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (54): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.38-7.13 (m, 7H, aryl, pyridyl), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 7.03 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.21 (s, 2H, SCH₂), 4.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.52 (m, 4H, aliphatic), 1.34 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve) 612 (M + H).

(E)-3-[3-[[[8-(4-Methoxyphenyl)octyl]oxy]-6-[[[(phenylsulfonyl)methyl]pyridin-2-yl]acrylic acid, lithium salt (55): colorless amorphous solid; ¹H NMR (250 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 7.56 (m, 5H, aryl), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, pyridyl), 7.08 (m, 3H, aryl, pyridyl), 6.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, vinyl), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, aryl), 4.37 and 4.22 (d, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂SO), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, benzylic), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.55 (m, 4H, aliphatic), 1.38 (m, 6H, aliphatic); FAB-MS (+ve) 528 (M + H).

Biological Evaluation. [³H]LTB₄ Binding Assays. [³H]-LTB₄ with specific activity of 140-210 Ci/mmol was obtained from New England Nuclear (Boston, MA). Unlabeled LTB₄ was synthesized by the Medicinal Chemistry Prep Group at Smith-Kline Beecham.

Human peripheral blood from healthy aspirin-free donors was phlebotomized into sterile heparinized syringes. PMNs were isolated by the standard Ficoll-Hypaque centrifugation, dextran 70 sedimentation and hypotonic lysis procedure.¹⁸ Cell preparations were >90% neutrophils and >95% viable.

Test compounds were evaluated for the ability to compete with [³H]LTB₄ for receptors on intact human PMNs utilizing methods described previously.^{17,18} Equilibrium binding for washed PMNs (10⁶ cells) was performed at 0 °C for 20 min in Hanks balanced salt solution with 0.1% ovalbumin and 0.2 nM [³H]LTB₄ in a total volume of 500 μL. Total and nonspecific binding of [³H]LTB₄ were determined in the absence and presence of 1 μM unlabeled LTB₄, respectively. For radioligand competition experiments increasing concentrations of LTB₄ (0.06-10 nM) or test compound (0.1 nM-10 μM) were included. Unbound radioligand and competing compounds were separated from cell-bound ligand by vacuum filtration through Whatman GF/C filters. Cell bound radioactivity was determined by liquid scintillation spectrometry. The percent inhibition of specific [³H]LTB₄ binding was determined for each concentration, and the IC₅₀ is defined as the concentration of test compound required to inhibit 50% of the specific [³H]LTB₄ binding. Concentration response curves (five to eight concentrations) for all compounds were run in duplicate and tested in at least two assays. Values presented are the mean K_i values which were determined from the mean IC₅₀ as described by Cheng and Prusoff¹⁹ using the following equation:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{[1 + [L]/K_d]}$$

where [L] is the concentration of added ligand and the K_d, as determined from saturation studies, is 0.15 nM.

LTB₄-Induced Calcium Mobilization. The functional assay used to determine agonist/antagonist activity of test compounds was LTB₄-induced calcium mobilization in human PMNs and U-937 cells.²⁰ U-937 cells were obtained from American Type Culture Collection and grown in RPMI-1640 media supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal calf serum in spinner culture in a humidified environment of 5% CO₂, 95% air at 37 °C. U-937 cells were differentiated with 1.3% DMSO for 3-4 days, grown to a density of 10⁶ cells/mL, and then harvested by centrifugation. Cells were washed with 50 mM Tris, pH 7.4, containing 1 mM EDTA. Washed PMN and U-937 cells (described above) were utilized for calcium mobilization studies. The [Ca²⁺]_i was estimated with the calcium fluorescent probe fura 2.²¹ Isolated PMNs were suspended in Krebs Ringer Hensilet at 2 × 10⁶ cells/mL containing 0.1% BSA, 1.1 mM MgCl₂ and 5 mM HEPES, pH 7.4 (buffer A). The diacetoxymethoxy ester of fura 2 (fura 2/AM) was added at a concentration of 2 μM and incubated for 45 min at 37 °C. Cells were centrifuged at 225g for 5 min and resuspended at 2 × 10⁶ cells/mL in buffer A and incubated an additional 20 min to allow complete hydrolysis of the entrapped ester. Cells were centrifuged as above and resuspended at 10⁶ cells/mL in buffer A containing 1 mM CaCl₂. The cells were maintained at room temperature until used in the fluorescent assay which was performed within 3 h for PMN and 5 h for U-937 cells.

The fluorescence of fura 2 containing cells was measured with a fluorometer designed by the Johnson Foundation Biomedical Instrumentation Group. The fluorometer was equipped with a temperature control and a magnetic stirrer under the cuvette holder. Wavelengths were set at 340 nm (10-nm band width) for excitation and 510 nm (20-nm band width) for emission. All experiments were performed at 37 °C with constant stirring. For compound studies, fura 2 loaded cells were centrifuged and resuspended in buffer A containing 1 mM CaCl₂ minus BSA at 10⁶ cells/mL. For agonist activity, a 2-mL aliquot of PMNs was added to a cuvette and warmed in a water bath to 37 °C. The 1-cm² cuvette was transferred to the fluorometer, and fluorescence was recorded for 15 s to ensure a stable baseline before addition of compound. Fluorescence was recorded continuously for up to 2 min after addition of compounds to monitor for the presence of any agonist activity. None of the compounds from the present study demonstrated agonist activity up to 10 μM.

For antagonist studies, varying concentrations of antagonists or vehicle were added to the fura 2 loaded U-937 cells and monitored for 1 min to ensure that there was no change in baseline fluorescence followed by the addition of 1 nM LTB₄. The maximal [Ca²⁺]_i/fura 2 fluorescence was then determined for each

sample. The $[Ca^{2+}]_i$ was calculated using the following formula as previously described:¹⁷

$$[Ca^{2+}]_i = 224 \text{ (nM)} \frac{F - F_{\min}}{F_{\max} - F}$$

The percent of maximal LTB_4 (1 nM) induced $[Ca^{2+}]_i$ was determined for each concentration of compound and the IC_{50} defined as the concentration of test compound that inhibits 50% of the maximal LTB_4 response. The dose-response curve for each compound (five to seven concentrations) was run in two different assays.

References

- (1) Kingsbury, W. D.; Chambers, P. A.; Pendrak, I.; Jakas, D. R.; Sarau, H. M.; Foley, J. J.; Schmidt, D. B.; Daines, R. A. Synthesis of Structural Analogs of Leukotriene B_4 and Their Receptor Binding Activity. *J. Med. Chem.*, preceding paper in this issue.
- (2) Brown, C. A. Potassium 3-Aminopropylamide. A Novel Alkamide Superbase of Exceptional Reactivity. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 222-223. Brown, C. A.; Yamashita, A. The Acetylene Zipper. An Exceptionally Facile "Contra-thermodynamic" Multipositional Isomerization of Alkynes with Potassium 3-Aminopropylamide. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 891-892.
- (3) Robins, M. J.; Barr, P. J. Nucleic Acid Related Compounds. 39. Efficient Conversion of 5-Iodo to 5-Alkynyl and Derived 5-Substituted Uracil Bases and Nucleosides. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1854-1862.
- (4) Chen, Q.-Y.; Yang, Z.-Y. Palladium-catalyzed Reaction of Phenyl Fluoroalkanesulfonates with Alkynes and Alkenes. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1171-1174.
- (5) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. Novel Reagent System for Converting a Hydroxy-group into an Iodo-group in Carbohydrates with Inversion of Configuration. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 979-981.
- (6) Perchenock, C. D.; Uzinskas, L.; McCarthy, M. E.; Erhard, K. F.; Gleason, J. G.; Wasserman, M. A.; Muccitelli, R. M.; DeVan, J. F.; Tucker, S. S.; Vickery, L. M.; Kirchner, T.; Weichman, B. M.; Mong, S.; Miller, S.; Chi-Rosso, G.; Wu, H.-L.; Crooke, S. T.; Newton, J. F. Synthesis and Structure-Activity-Relationships of a Series of 5-Aryl-4,6-dithianonanedioic Acids and Related Compounds: A Novel Class of Leukotriene Antagonists. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1442-1452.
- (7) Jones, G.; Sliskovic, D. R. Triazolopyridines. Part 2. Preparation of 7-Substituted Triazolo[1,5-a]pyridines by Directed Lithiation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1982, 967-971.
- (8) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortari, G. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl Triflates. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3931-3934.
- (9) Konno, K.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. Improved Procedures for Preparation of 2-Pyridones and 2-Hydroxymethylpyridines from Pyridine N-Oxides. *Heterocycles* 1986, 24, 2169-2172.
- (10) Weinreb, S. M.; Baaha, F. Z.; Hibino, S.; Khatri, N. A.; Kim, D.; Pye, W. E.; Wu, T.-T. Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 536-544.
- (11) Borch, R. F.; Hassid, A. I. A Novel Method for the Methylation of Amines. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1673-1674.
- (12) Sugiyama, M.; Beierbeck, H.; Belanger, P. C.; Kotovych, G. Conformational Analysis of Leukotriene B_4 in Solution Based on High-Field Nuclear Magnetic Resonance Measurements. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4021-4025.
- (13) Morris, J.; Wishka, D. G. Synthesis of Novel Antagonists of Leukotriene B_4 . *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 143-146.
- (14) See also: Daines, R. A.; Chambers, P. A.; Pendrak, I.; Jakas, D. R.; Sarau, H. M.; Foley, J. J.; Schmidt, D. B.; Griswold, D. E.; Martin, L. D.; Kingsbury, W. D. (E)-3-[[[6-(2-Carboxyethenyl)-5-[[8-(4-methoxyphenyl)octyl]oxy]-2-pyridinyl]methyl]thio]methyl]benzoic Acid: A Novel High Affinity Leukotriene B_4 Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.*, in Press.
- (15) *Autonom*, v 1.0, Beilstein Institut, Springer-Verlag.
- (16) Boyum, A. Isolation of Mononuclear Cells and Granulocytes from Human Blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968, 21 (Supp 97), 77-89.
- (17) Winkler, J. D.; Sarau, H. M.; Foley, J. J.; Mong, S.; Crooke, S. Leukotriene B_4 -Induced Homologous Desensitization of Calcium Mobilization and Phosphoinositide Metabolism in U-937 Cells. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1988, 246, 204-210.
- (18) Goldman, D. W.; Goetzl, E. J. Specific Binding of Leukotriene B_4 to Receptors on Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Immunol.* 1982, 129, 1600-1604.
- (19) Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor which cause 50 Percent Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108.
- (20) Goldman, D. W.; Gifford, L. A.; Olson, D. M.; Goetzl, E. J. Transduction by Leukotriene B_4 Receptors of Increases in Cytosolic Calcium in Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Immunol.* 1985, 135, 525-530.
- (21) Grynkiewicz, G.; Poenie, M.; Tsien, R. Y. A New Generation of Ca^{2+} Indicators with Greatly Improved Fluorescence Properties. *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 3440-3450.

1699

746
745

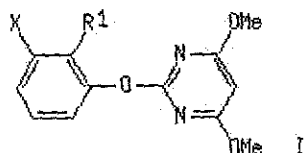
AN 1989:192853 CAPLUS
DN 110:192853
ED Entered STN: 26 May 1989
TI Preparation of 2-phenoxyprymidines as herbicides
IN Wada, Nobuhide; Saito, Yoshihiro; Kusano, Shoji; Toyokawa, Yasubumi; Miyazawa, Takeshige; Takahashi, Satoshi
PA Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 9 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
IC ICM C07D239-60
ICS A01N043-54; C07D409-14
CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
Section cross-reference(s): 5
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 63258463	A	19881025	JP 1987-91785	19870414
PRAI	JP 1987-91785		19870414		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 63258463	ICM	C07D239-60
	ICS	A01N043-54; C07D409-14
	IPCI	C07D0239-60 [ICM,4]; C07D0239-00 [ICM,4,C*]; A01N0043-54 [ICS,4]; A01N0043-48 [ICS,4,C*]; C07D0409-14 [ICS,4]; C07D0409-00 [ICS,4,C*]
	IPCR	A01N0043-48 [I,C*]; A01N0043-54 [I,A]; C07D0239-00 [I,C*]; C07D0239-60 [I,A]; C07D0409-00 [I,C*]; C07D0409-14 [I,A]

OS MARPAT 110:192853
GI



AB Title compds. I [X = R2SO3, R3 (CH2)nO, PhCH2S; R1 = CHO, CO2H; R2 = alkyl, Ph; R3 = (substituted) Ph, PhS, PhO, thienyl, (alkyl- or alkoxy-substituted) pyrimidinyl, PhCH2O, CO2R4, cyano; n = 1, 2; when n = 1, the Ph for R3 must be substituted with CO2H or alkoxycarbonyl; R4 = H, alkyl] are prepd. A mixt. of 6-(2-thenyloxy)salicylaldehyde, 4,6-dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidine, and K2CO3 in DMF was heated at 50° to give I (R1 = CHO; X = 2-thenyloxy). I [R1 = CO2H; X = PhO(CH2)2O] (II) at 40 g/av postemergent showed ≥90% control of Echinocola crus-gali and Digitaria adscendens, vs. 0% and 0-30% for Et 3-(4-chloropyrimidin-2-yloxy)benzoate, resp. A wettable powder was formulated contg. II 10 emulgen-810 0.5, demol-N 0.5, kunilite-201 20, and zeeklite-CA 69%.

ST phenoxyprymidine prepn herbicide; pyrimidine phenoxy prepn herbicide
IT Herbicides
(phenoxyprymidine derivs.)

748
797

(11)

P759 PUBLICACION DE PATENTES (A) No de Publicacion de patentes
SYO 63-258463

No de distinción 239

Fecha publicación Oct 25, 1988

(51)Int.Cl ₄	No de archivo interno	
C01D 239/60	6529-4H	aun no solicitada la revision
A07N 43/54	C-7215-4H	numero de inventos 2
C07D 409/14	6529-4C	total 9 paginas

(54).titulo del invento derivado de Fenoxipirimidina e herbicida

(21)No de .solicitud SYO63 -258463

(22) Fecha de solicitud Abril 14, 1987

(72)inventor Nobuhide Wada

No.132, Kojima,Fukuda-machi,Iwata-Gun,Shizuoka-ken

(72) inventor Yoshihiro Dsaito

1-16-1,Nagatsuda, Midori-ku,Kawasaki-Shi Kanagawa-Ken

(72)inventor Shoji Kusano

1-17-12,Nunobashi,Hamamatsu-Shi,Shizuoka-Ken

(72)inventor Yasubumi Toyokawa

No.1809,Kamo,Kikugawa-Cho,Ogasa-Gun,Shizuoka-Ken

(72)inventor Yasubumi Toyokawa

No.1809,Kamo,Kikugawa-Cho,Ogasa-Gun,Shizuoka-Ken

(72)inventor Takeshige Miyazawa

No.1809,Kamo,Kikugawa-Cho,Ogasa-Gun,Shizuoka-Ken

(72)inventor Satoru Takahashi

No.1809,Kamo,Kikugawa-Cho,Ogasa-Gun,Shizuoka-Ken

(71)solicitante Kumiai Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

1-4-26,Ikenohata,Taito-Ku,Tokio

(71)solicitante Ihara Chemical Kabushiki Kaisha

1-4-26,Ikenohata,Taito-Ku,Tokio

(continua a la ultima pagina)

Documento del invento

1.titulo del invento derivado de Fenoxipirimidina e herbicida

2. area de solicitud

2- fenoxipirimidina y su aditivo que puede expresarse por la formula general(1)

(1) Formula general

que [Dentro de la formula,X=base OSO₂ R₂ (dentro de la formula, R₂ representa base alquil de bajo rango, o base fenil)

Base O(CH₂)_nR₂ [dentro de la formula, R₂ es base fenil que es reemolazable por base carboxil o base alcoxicarbonil de bajo rango,base pirimidinil que es

749
~~748~~

reemplazable por bases fenil-tio, fenoxi- Tienil-, alquil-o alcoxi-; base bendiloxi, base $\text{CO}_2 \text{R}_4$ (dentro de la formula, R_4 es atomo hidrogeno o base alquil de bajo rango), o base ciano, n son numeros 1 a 3, sin embargo cuando $n=1$, base fenil puede reemplazarse por base carboxil o base alcoxilcarbonil de bajo rango 1, o representa tiobase benzil, mientras R_1 representa base formal o base carboxil.]

(2) Formula general

2- fenoxipirimidina y herbicida que contiene su aditivo como sustancia efectiva que puede expresarse por la formula general(1)

(1) Formula general

que [Dentro de la formula, $\text{X}=\text{base OSO}_2 \text{R}_2$ (dentro de la formula, R_2 representa base alquil de bajo rango, o base fenil)

Base $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{R}_2$ [dentro de la formula, R_2 es base fenil que es reemolazable por base carboxil o base alcoxilcarbonil de bajo rango, base pirimidinil que es reemplazable por bases fenil-tio, fenoxi- Tienil-, alquil-o alcoxi-; base bendiloxi, base $\text{CO}_2 \text{R}_4$ (dentro de la formula, R_4 es atomo hidrogeno o base alquil de bajo rango), o base ciano, n son numeros 1 a 3,

p760

sin embargo cuando $n=1$, base fenil puede reemplazarse por base carboxil o base alcoxilcarbonil de bajo rango 1, o representa tiobase benzil, mientras R_1 representa base formal o base carboxil.]

3. Explicación detallada del invento

(Aplicación industrial)

Se refiere al novedoso derivado de 2-fenoxipirimidina, e herbicida que contiene este componente como sustancia efectiva, aplicable para arrozales, huertas o tierras no agrícolas.

(tecnología convencional)

El hecho de que el derivado de 2-fenoxipirimidina tiene efecto herbicida, esta presentado en,

- (1) Revista Agricultural and Biological Chemistry 1966, Vol 30, No.9, p896.
- (2) Información detallada de Publicación del patente SYO54-55729 Japon
- (3) Información detallada de Publicación del patente Toku-Kai Syo54- 117486
- (4) Información detallada de Publicación del patente Toku-Kou-Syo42-9474.

(Los problemas que el invento intenta a solucionar)

Sin embargo, los efectos que demuestran estos componentes presentados en las informaciones mencionadas no solo muestran insuficientes para aplicar a las malezas anuales, sino para aplicar a las malezas multi-anuales muestran sus efectos nulos.

Nosotros inventores después de habernos estudiado mucho sobre el componente fenoxipirimidina para desarrollar un producto de excelente característica herbicida, descubrimos que el componente de este invento en el cual se

751
750

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-258463

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)10月25日

C 07 D 239/60

A 01 N 43/54

C 07 D 409/14

2 3 9

6529-4C

C-7215-4H

6529-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全9頁)

⑭ 発明の名称 2-フェノキシピリミジン誘導体及び除草剤

⑮ 特 願 昭62-91785

⑯ 出 願 昭62(1987)4月14日

⑰ 発 明 者	和 田	信 英	静岡県磐田郡福田町小島132番地
⑰ 発 明 者	斎 藤	芳 宏	神奈川県横浜市緑区長津田1丁目16番1号
⑰ 発 明 者	草 野	章 次	静岡県浜松市布橋1丁目17番12号
⑰ 発 明 者	豊 川	泰 文	静岡県小笠郡菊川町加茂1809番地
⑰ 発 明 者	宮 沢	武 重	静岡県小笠郡菊川町加茂1809番地
⑰ 発 明 者	高 橋	智	静岡県小笠郡菊川町加茂1809番地
⑰ 出 願 人	クミアイ化学工業株式		東京都台東区池之端1丁目4番26号
	会社		
⑰ 出 願 人	イハラケミカル工業株		東京都台東区池之端1丁目4番26号
	式会社		

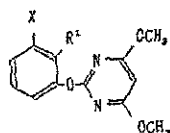
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

2-フェノキシピリミジン誘導体及び除草剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 一般式

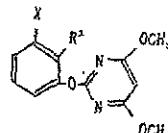


[式中、Xは基OSO₂R²(式中R²は低級アルキル基、またはフェニル基を示す。)、

基O(CH₂)_nR³[式中、R³はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されてもよいフェニル基、フェニルチオ基、フェノキシ基、チエニル基、アルキル基またはアルコキシ基で置換されてもよいピリミジニル基、ベンジルオキシ基、基CO₂R⁴(式中、R⁴は水素原子、または低級アルキル基を示す。)、またはシアノ基を示し、nは1、2、または3を示す。但し、nが1を示す時はフェニル基はカルボキシル基または

低級アルコキシカルボニル基で置換されるものとする。]、またはベンジルチオ基を示し、R¹はホルミル基、またはカルボキシル基を示す。)を示す。]にて表される2-フェノキシピリミジン誘導体及びその付加物。

(2) 一般式



[式中、Xは基OSO₂R²(式中R²は低級アルキル基、またはフェニル基を示す。)、

基O(CH₂)_nR³[式中、R³はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されてもよいフェニル基、フェニルチオ基、フェノキシ基、チエニル基、アルキル基またはアルコキシ基で置換されてもよいピリミジニル基、ベンジルオキシ基、基CO₂R⁴(式中、R⁴は水素原子、または低級アルキル基を示す。)、またはシアノ基を示し、nは1、2、または3を示す。但し、nが1を示す時はフェニル基はカルボキシル基または

752
751

低級アルコキシカルボニル基で置換されるものとする。〕、またはベンジルチオ基を示し、 R^1 はホルミル基、またはカルボキシル基を示す。〕を示す。〕にて表される2-フェノキシビリミジン誘導体及びその付加物を有効成分として含有する除草剤。

3・発明の詳細な説明
(産業上の利用分野)

本発明は、新規な2-フェノキシビリミジン誘導体及びこれを有効成分として含有する水田、畑及び非農耕地等に適用できる除草剤に関するものである。

(従来の技術)

2-フェノキシビリミジン誘導体が除草作用を有することは、(1)アグリカルチュラル・アンド・バイオロジカル・ケミストリ(Agr. Biol. Chem.) 30巻、9号、896頁(1966年)、(2)特開昭54-55729号公報明細書(3)特開昭54-117486号公報明細書及び(4)特公昭42-9474号公報明細書等に記載されている。

基 $O(CH_2)_nR^2$ 〔式中、 R^2 はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されてもよいフェニル基、フェニルチオ基、フェノキシ基、チエニル基、アルキル基またはアルコキシ基で置換されてもよいビリミジニル基、ベンジルオキシ基、基 CO_2R^3 (式中、 R^3 は水素原子、または低級アルキル基を示す。)、またはシアノ基を示し、 n は1、2、または3を示す。但し、 n が1を示す時はフェニル基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されるものとする。〕、またはベンジルチオ基を示し、 R^1 はホルミル基、またはカルボキシル基を示す。〕を示す。〕にて表される2-フェノキシビリミジン誘導体及びその付加物に関するものである。

前記一般式(1)にて表わされる本発明化合物を第1表に例示する。

尚、化合物番号は以後の記載において参照される。

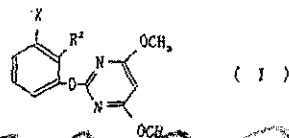
(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、これら公報明細書及び文献に記載された化合物の一年生雑草に対する防除効果は不十分であり、しかも多年生雑草に対しては殆ど活性を示さないという欠点を有している。

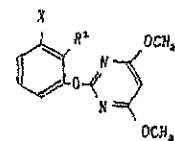
本発明者らは、2-フェノキシビリミジン系化合物について除草活性の優れた化合物の開発を目的に鋭意研究した結果、ビリミジン環及びベンゼン環上の特定の位置に置換基を導入した本発明化合物が一年生雑草はもとより多年生雑草、特に、ハマスゲに対して優れた除草効果を示すとともに、作物に対する安全性も高いということを見出し、本発明を完成した。

(問題点を解決する為の手段)

本発明は一般式



〔式中、 X は基 OSO_2R^4 (式中 R^4 は低級アルキル基、またはフェニル基を示す。)、



第1表

化合物 番号	R^1	X	融点(℃) または 屈折率(n_D^{20})
1	CO_2H, H_2O	OSO_2CH_3	142~144
2	CO_2H	$OSO_2-C_6H_5$	145~148
3	CO_2H	$OC_2H_4O-C_6H_5$	110~112
4	$CO_2H, HCO(CH_3)_2$	$SCH_2-C_6H_5$	128~132
5	CHO	$OCH_2-C_6H_4-COOCH_3$	145~146.5
6	CO_2H	$OCH_2-C_6H_4-COOCH_3$	146~148
7	CO_2H	$OCH_2-C_6H_4-COOCH_3$	166~169
8	CHO	OCH_2CO_2H	184~185
9	CO_2H	OCH_2CO_2H	145~148
10	CO_2H	$OCH_2CO_2C_2H_5$	126~128

753
752

特開昭63-258463(3)

11	CO ₂ H	OCH ₂ CN	n _D ²⁰ 測定不可
12	CO ₂ H	OCH ₂ - 	122~125
13	CO ₂ H	OC ₂ H ₄ - 	107~109
14	CO ₂ H	OC ₃ H ₆ - 	83~88
15	CO ₂ H	OC ₂ H ₄ S- 	101~105
16	CHO	OC ₂ H ₄ - 	109~110
17	CHO	OCH ₂ - 	137~140
18	CO ₂ H	OCH ₂ - 	186~187
19	CO ₂ H	OCH ₂ - 	174~177
20	CO ₂ R	OC ₂ H ₄ OCH ₂ - 	1.5694
21	CHO	OCH ₂ - 	130~134

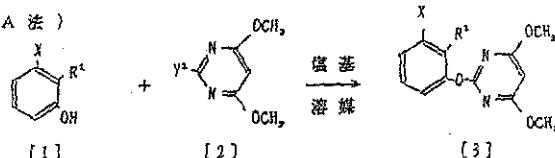
-7-

ここに使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒及びアセトニトリル、水等が挙げられる。また塩基としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化アルカリ金属及び水素化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化金属類が挙げられる。

-9-

本発明化合物は下記の方法に従って製造することができるが、これらの方法に限定されるものではない。

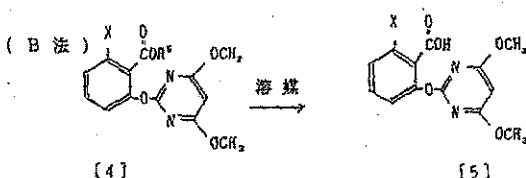
(A法)



(式中、Y¹はハロゲン原子、アルキルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、または置換ベンジルスルホニル基を示しR¹及びXは前記と同じ意味を示す。)

本発明化合物の内、式[3]で示される化合物は式[1]で示される化合物と式[2]で示されるピリミジン化合物とを塩基の存在下、好ましくは溶媒中で室温ないし溶媒の沸点の温度範囲で1~24時間反応させることにより製造することができる。無溶媒下で反応を行う場合は塩基として、無水炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩等を使用して120~160℃の温度範囲内で反応させることもできる。

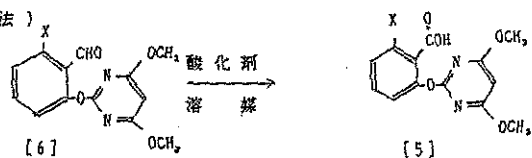
-8-



(式中、R²は2-(トリメチルシリル)エチル基、またはベンジル基を示し、Xは前記と同じ意味を示す。)

式[4]においてR²が2-(トリメチルシリル)エチル基を示す場合は、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライドと反応させることにより式[5]を製造することができ、式[4]においてR²がベンジル基を示す場合は、水素による接触還元法により式[5]を製造することができる。

(C法)



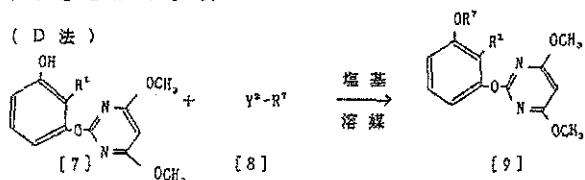
(式中、Xは前記と同じ意味を示す。)

本発明化合物の内、式[5]で示され化合物は、式[6]で示される化合物を酸化剤の存在下、極性溶

媒、水、または極性溶媒と水との混合溶媒中、氷冷下ないし溶媒の沸点の温度範囲で0.5～24時間反応させることにより製造することができる。

ここに使用される溶媒としては、例えばアセトン、*m*-ブチルアルコール、酢酸、ピリジン、ジオキサン等の極性溶媒、水及びアセトン、*m*-ブチルアルコール、酢酸、ピリジン、またはジオキサン等の水と極性溶媒との混合溶媒が挙げられる。また、酸化剤としては、酸素、過酸化水素水、クロム酸、酸化銀及び過マンガン酸カリウム、過マンガン酸バリウム、過マンガン酸カルシウム、過マンガン酸マグネシウム等の過マンガン酸塩等を挙げることができる。

(D法)



[式中、Y²はハロゲン原子を示し、R¹は基SO₂R²(式中、R²は前記と同じ意味を示す。)、または基(CH₂)_nR²(式中、R²は前記と同じ

意味を示す。)を示し、R¹は前記と同じ意味を示す。]

本発明化合物の内、式[9]で示される化合物は式[7]で示される化合物と式[8]で示される化合物と塩基とを溶媒の存在下、室温ないし溶媒の沸点の温度範囲で1～24時間反応させることにより製造することができる。

ここに使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒及びアセトニトリル、水等が挙げられる。また塩基としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等

-11-

の水素化アルカリ金属及び水素化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化金属類、トリエチルアミン類(第3級アミン類)、ピリジン等の有機塩基類等が挙げられる。

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1

2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ-6-(2-テニルオキシ)ベンズアルデヒドの合成(化合物21)

6-(2-テニルオキシ)サルチル酸アルデヒド(3.5g)、4,6-ジメトキシ-2-メチルスルホニルピリミジン(3.3g)及び無水炭酸カリウム(2.1g)をジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁後、90℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶剤を減圧下に留

去し、得られた残渣をエタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物(3.5g)を得た。(融点130～134℃)

実施例2

2-カルボキシメチルオキシ-6-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ安息香酸の合成(化合物9)

6-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ安息香酸(4.1g)をエタノール(20ml)に溶解後、水酸化ナトリウム(1.2g)水溶液20mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、エーテルで未反応の原料を抽出後、水相を10%塩酸水溶液で酸性とし、エーテルで抽出した。エーテル層は飽和食塩水で水洗し、乾燥後溶剤を減圧下に留去した。得られた結晶をヘキサン/イソプロピルエーテルで洗浄して標記化合物を淡黄色針状結晶(3.0g)として得た。(融点145～148℃)

-13-

-762-

-14-

755
~~755~~

特開昭63-258463(5)

実施例3

2-エトキシカルボキニルメチルオキシ-6-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ安息香酸の合成(化合物10)

10%パラジウムチャコール(0.5g)、メチルアルコール(150ml)及び酢酸(20ml)を懸濁後、2-エトキシカルボキニルメチルオキシ-6-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ安息香酸ベンジル(7.3g)を加え、常圧下接触還元を行った。水素の吸収が止んだところで触媒を濾別し、母液を50ml程度まで濃縮した。反応液は水に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル層は飽和食塩水で水洗し、乾燥後溶剤を減圧下に留去した。得られた結晶をヘキサン/イソプロピルエーテルで洗浄して標記化合物を白色針状結晶(5.3g)として得た。

(融点126~128℃)

実施例4

2-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ-6-(3-フェニル-1-プロピルオキシ)安息香酸の合成(化合物14)

2-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ-6-(3-フェニル-1-プロピルオキシ)ベンズアルデヒド(4.5g)をアセトン(50ml)に溶解後、等モル量の過マンガン酸カリウム水溶液(15ml)を少量ずつ滴下した。室温で4時間攪拌後析出した沈澱物を濾過した。母液に水を加え、エーテルで未反応の原料を抽出した。水相を5%塩酸水溶液で酸性とし、エーテルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶剤を減圧下に留去し、標記化合物を白色結晶(2.4g)として得た。(融点107~109℃)

本発明の除草剤は、本発明化合物である2-フェノキシピリミジン誘導体を含んでなる。

本発明化合物を除草剤として使用する場合は、化合物のみ、またはこれに農薬の製剤化に際し一般

-15-

的に用いられる、担体、界面活性剤、分散剤、補助剤等を配合して、水和剤、粒剤、乳剤または粉剤等の各種形態に製剤して使用することができる。

製剤化に際して用いられる担体としては、例えば、ジークライト、タルク、ベントナイト、クレー、カオリン、珪藻土、ホワイトカーボン、バーミキュライト、消石灰、珪砂、硫酸、尿素等の個体担体、イソプロピルアルコール、キシレン、シクロヘキサン、メチルナフタレン等の液体担体等が挙げられる。界面活性剤及び分散剤としては、例えば、アルコール硫酸エステル塩、アルキルアールスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアールエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノアルキレート等が挙げられる。補助剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等が挙げられる。使用に際しては、適当な濃度に希釈して散布するかまたは直接施用する。

また、本発明の除草剤は他の除草剤と混合して

-16-

使用する事もできる。

本発明除草剤は、水田において、雑草の発芽前または発芽後に湛水土壌処理または茎葉処理することにより、水田に発生する各種の雑草を防除することができる。また、畑地においても、雑草の発芽前または発芽後に土壌処理、または茎葉処理することにより、畑地に発生する各種の雑草を防除することができる。

本発明除草剤は、有効成分で10アール当たり0.1g~1kg施用する。また植物茎葉に散布する場合は1ppm~10000ppmに希釈して施用する。

次に、本発明除草剤の実施例を挙げるが、本発明はこの範囲に限定されるものではない。

尚、実施例中に記載の%は重量百分率を示す。

実施例5(水和剤)

化合物(3)10%、エマルゲン810(花王石鹸株式会社登録商標)0.5%、デモールN(花王石鹸株式会社登録商標)0.5%、クニライ

-17-

-763-

-18-

756
758

ト(クニミネ工業株式会社登録商標)201 20%、ジークライト(ジークライト株式会社登録商標)CA 69%を均一に混合粉碎して水和剤とした。

実施例6(乳剤)

化合物(12)30%、シクロヘキサノン20%、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル11%、アルキルベンゼンスルホン酸カルシウム4%、及びメチルナフタリン35%を均一に溶解して乳剤とした。

実施例7(粒剤)

化合物(10)5%、ラウリルアルコール硫酸エステルナトリウム塩2%、リグニンスルホン酸ナトリウム5%、カルボキシメチルセルロース2%、及びクレ-86%を均一に混合粉碎する。この混合物100重量部に水20重量部を加えて練合し、押出式造粒機を用いて14~32メッシュの粒状に加工したのち、乾燥して粒剤とした。

-19-

作物に対する安全性も高い。更に、本発明化合物は、前述の文献記載の公知化合物と比較しても、一年生雑草はもとより、ハマスゲ及びジョンソングラス等の多年生雑草に対する除草効果が優れているという特徴を有するものである。

次に、本発明除草剤の奏する効果を試験例を挙げて説明する。

試験例1(畑作茎葉処理)

土壌を充填した100ccポットにヒエ、メヒシバ、オオイヌタデ、アオビユ、シロザ及びコゴメガヤツリの各種子を播種し、0.5~1cmに覆土した。ポットは20~25℃のガラス室内で2週間育成後に実施例5に準じて調製した水和剤を有効成分で10アール当り400gとなるよう10アール当り100ℓの水で希釈し、茎葉表面に散布した。調査は薬剤処理後14日目に第2表の基準に従い行った。結果を第3表に指数で示した。

-21-

実施例8(粉剤)

化合物(22)2%、珪藻土5%、及びクレ-93%を均一に混合粉碎して粉剤とした。

(発明の効果)

本発明の化合物及び除草剤は、水田に発生するタイヌビエ、タマガヤツリ、コナギ、ホタルイ、ヘラオモダカ等の一年生雑草及びミスガヤツリ、ウリカワ、クログワイ等の多年生雑草を有効に防除することができる。また、畑地に発生するヒエ、メヒシバ、オヒシバ、エノコログサ、スズメノテッポウ、スズメノカタビラ、カラスムギ、イタリアンライグラス、オオイヌタデ、アオビユ、シロザ、アカザ、イチビ、アメリカキンゴジカ、エビスグサ、ハコベ、アサガオ、オナモミ、コゴメガヤツリ、メリケンニクギビ、イッチグラス、ウマノチャヒキ、ソバカズラ、ノハラガラシ、アメリカセンダングサ等の一年生雑草及びハマスゲ、ジョンソングラス、ギョウギシバ、シバムギ等の多年生雑草をも有効に防除することができる。一方、

-20-

第2表

指数	除 草 効 果
0	除草効果なし
1	0%を超え30%未満の除草効果
2	30%以上、50%未満の除草効果
3	50%以上、70%未満の除草効果
4	70%以上、90%未満の除草効果
5	90%以上の除草効果

-22-

754
756

特開昭63-258463(7)

第3表

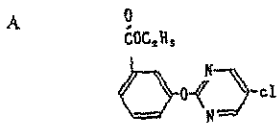
化合物番号	除 草 効 果					
	Ech	Dig	Pol	Ama	Che	Cyl
1	5	3	5	5	5	5
2	5	4	5	5	5	5
3	5	5	5	5	5	5
4	4	3	4	4	4	3
6	4	5	5	5	5	5
7	3	4	5	4	3	3
8	5	5	5	5	5	5
9	5	5	5	5	5	5
10	5	5	5	5	5	5
11	4	4	5	5	5	4
12	4	4	4	5	5	4
13	5	3	5	5	5	5
14	4	4	5	5	5	5
15	5	5	4	5	5	5
17	3	2	4	5	5	3
18	4	3	4	5	5	4
19	4	5	4	5	4	4
20	5	5	5	4	5	5
21	5	3	4	4	3	1
比較化合物A	0	1	2	2	0	5
比較化合物B	1	1	2	1	1	5
比較化合物C	1	1	1	1	1	1

(注)

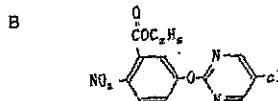
1. 試験植物の略記号は下記の植物を表す。(他の表も同様である)

Ech; ヒエ (Echinochloa crus-galli)
 Dig; メヒシバ (Digitaria adscendens)
 Pol; オオイヌタデ (Polygonum nodosum)
 Ama; アオビユ (Amaranthus retroflexus)
 Che; シロザ (Chenopodium album)
 Cyl; コゴメガヤツリ (Cyperus iria)

2. 比較化合物A、B及びCは下記の化合物を表す。(他の表も同じである)



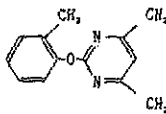
(特開昭-54-55729号公報記載)



(特開昭-54-55729号公報記載)

-23-

C



アグリカルチュラル・アンド・バイオロジカル・ケミストリ (Agr. Biol. Chem.) 30巻、9号、896頁(1966年)記載

試験例2(畑作土壌処理)

土壌を充填した100cm³ポットにヒエ、メヒシバ、オオイヌタデ、アオビユ、シロザ及びコゴメガヤツリの各種子を播種し、0.5~1cmに覆土した。播種翌日に実施例5に準じて調製した水和剤を有効成分で10アール当り400gとなるよう10アール当り1000ℓの水で希釈し、土壌表面に散布した。薬剤処理後20日目に第2表の基準に従い行った調査結果を第4表に指数で示した。

-25-

-24-

第4表

化合物番号	除 草 効 果					
	Ech	Dig	Pol	Ama	Che	Cyl
2	4	2	5	5	5	5
3	5	4	5	5	5	5
6	4	3	4	5	5	5
11	3	3	4	5	5	5
13	4	3	5	5	5	5
14	5	4	5	5	5	5
18	3	3	5	5	5	5
20	5	5	5	5	4	5
比較化合物A	0	0	0	0	0	5
比較化合物B	0	0	0	0	2	5
比較化合物C	0	0	0	0	0	0

試験例3(多年生雑草に対する効果)

土壌を充填した600cm³ポットにハマスゲの塊茎及びジョンソングラスの地下茎を覆土が0.5~1cmの厚さになるように埋め込んだ。ポットを20~25℃のガラス室内で2週間育成した後、実施例5に準じて調製した水和剤の所定量を展着剤としてサーファクタントw k 2000ppmの濃度を含む10アール当り1000ℓの水で希釈し、茎葉表面に散布した。調査は、薬剤処理

-26-

758
777

特開昭63-258463 (B)

後21日目に行った。結果を第2表の基準に従い
指数で第5表に示した。

(注)

試験植物の略記号は下記の植物を表す。(他の
表も同様である)

Cyr;ハマスゲ (Cyperus rotundus)
Sor;ジョンソングラス (Sorghum halepense)

第5表

化合物番号	有効成分処理量 (g/10a)	Cyr	Sor
1	400	-	5
2	400	5	5
3	400	5	-
8	400	4	-
20	400	5	-
比較化合物A	400	0	0
比較化合物B	400	0	0
比較化合物C	400	0	0

試験例4 (水田雑草防除効果)

100cm²ポットに水田土壌を充填し、代播後、
ヒエ、タマガヤツリ、コナギ及びホタルイの各種

子を播種し、5cmに湛水した。播種翌々日に実
施例5に準じて調製した水和剤を有効成分で10
アール当り100gとなるよう水で希釈し水面に
滴下した。薬剤処理後21日目に第2表の基準に
従い行った調査結果を第6表に指数で示した。

第6表

化合物番号	除 草 効 果			
	Ech	Cyp	Mon	Sci
1	4	4	5	4
2	5	5	5	5
3	5	5	5	5
4	3	4	5	4
6	4	5	5	5
8	5	5	5	5
10	4	5	5	5
12	5	5	5	5
13	3	3	5	4
14	4	5	5	5
15	5	5	5	5
17	4	5	5	4
18	5	5	5	5
20	5	5	5	5
21	5	4	5	5
比較化合物A	0	3	0	1
比較化合物B	0	5	0	1
比較化合物C	0	0	0	0

-27-

(注)

1. 試験植物の略記号は下記の植物を表す。

Cyp;タマガヤツリ (Cyperus difformis)
Mon;コナギ (Monochoria vaginalis)
Sci;ホタルイ (Scirpus hotarui)

特許出願人
クミアイ化学工業株式会社
ほか 1名

-28-

手続補正書

昭和62年 5月26日

適

特許庁長官 黒田 明雄 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第91785号

2. 発明の名称

2-フェノキシピリジン誘導体及び除草剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都台東区池之端1丁目4番26号

名 称 (016) クミアイ化学工業株式会社

取締役社長 望 月 信彦

電 話 03 (823) 1701

4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

-29-

-766-

方式
審査

並木



760
759

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., (08-07-2009)

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)
Solicitante: Basf Aktiengesellschaft

ASUNTO	Radicación	01-2813
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	08127
	Folios	005

Patente de Invención 

Vía nacional

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

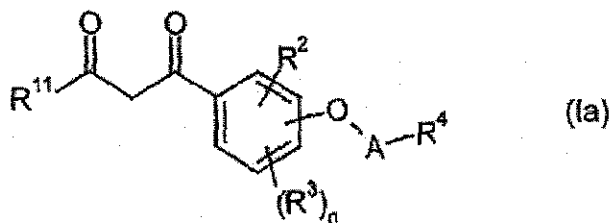
- 1.1. Descripción: Folios: 4 a 87 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 88 a 115 (como se radicó inicialmente)
Folios 553 a 558 (modificación)
- 1.3. Respuesta del solicitante: Folios 548 a 550 y 560 a 758
- 1.4. Prioridad: DE 10001588.3, 17-01-2000; DE10039723.9, 14-07-2000

2. Análisis de la Prioridad

- La materia comprendida en las prioridades reivindicadas corresponde a la materia contenida en la presente solicitud.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Arlcetonas sustituidas"



-Composiciones herbicidas

Reivindicación 7: Método para controlar plantas indeseables que comprende dejar actuar un compuesto de fórmula I o una composición de dichos compuestos, sobre plantas indeseables o su hábitat.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevas arilcetonas sustituidas útiles como herbicidas.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.). A01N36/04

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

En la descripción no existe suficiente sustento técnico, que permita demostrar que todo ese ilimitado número de compuestos que se pretende proteger posea la actividad que se les atribuye.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

No obstante se haya modificado el capítulo reivindicatorio la reivindicación 1, no delimita el alcance de la invención dado que la fórmula estructural presenta variables como R^1, R^2, R^3, R^4 , que se ubican sobre un anillo aromático, y los cuales cubren diferentes significados como por ejemplo R^1 puede ser ciclohexenona o diazol, igualmente sustituidos. De otra parte la forma como se definen dichos sustituyentes es muy general como por ejemplo R^9 puede ser arilo, arilalcoxi halogenoalcoxi C1- C4 sustituido etc, R^4 representa heterociclos de cinco y seis miembros, con un heteroátomo de N hasta cuatro heteroátomos de N.

Ahora bien para $(R^5)_m$ no es claro lo que se quiere significar cuando se indica que "si m representa 2-junto con un segundo radical R^5 representa alcanodiilo con 2 hasta 6 átomos de carbono," además si m puede representar 0, 1, 2, 3, o 4, cuando $m=4$ donde se ubicaría el cuarto grupo en el anillo?

De otra parte se incluyen además sales de dichos compuestos pero no se especifica cual o cuales serían las sales posibles, de la misma forma los aductos con ácidos o con bases seleccionados dentro de una amplia gama de compuestos.

La composición tal como se reivindica no se encuentra definida porque simplemente se indica que contiene un compuesto de la fórmula(I), pero define los componentes de formulación ni las proporciones de los mismos en

dicha composición.

No se indica el significado de R11 para los compuestos de fórmula Ia, pues no está en la reivindicación N°1 a la cual se hace referencia.

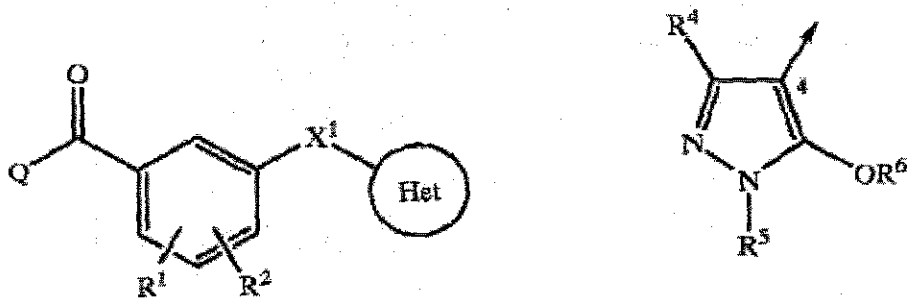
La reivindicación N°7 contempla un método donde simplemente se aplica indistintamente un compuesto de fórmula I o una composición, pero no se define la forma de llevarlo a cabo con etapas y condiciones específicas.

De otra parte no se encuentra suficiente sustento técnico, con respecto a la actividad de los compuestos que se pretende proteger.

Por tanto la materia a proteger no es clara porque se delimita , falta concisión.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- No obstante se haya modificado el capítulo reivindicatorio, la materia a proteger continua presentando falta de unidad de invención por cuanto se tiene un compuesto de fórmula I donde se contemplan muchas variables dentro de las cuales R1 puede ser ciclohexanona o un diazol, los cuales a su vez presentan sustituciones en el anillo, lo que conduce a compuestos estructuralmente diferentes, de la misma forma el radical R4 representa heterociclos que contienen entre uno y cuatro heteroatomos de N, pueden ser de cinco o seis miembros y además están sustituidos; todo lo cual conduce a compuestos estructuralmente muy diferentes. Además se incluyen las sales de los compuestos o aductos ácidos o básicos de los compuestos, todo lo cual resulta muy amplio y conduce a un sinnúmero de compuestos.
- De otra parte de acuerdo con los documentos citados en la descripción se puede determinar que las aril cetonas son conocidas en el arte previo así como sus propiedades herbicidas, de manera que el anillo arilcetonico que constituye el factor común no es nuevo ni inventivo, Por ejemplo en el documento WO10328 (publicado 99-03-04) y en WO99-10327 (publicado 99-03-04) se revelan compuestos herbicidas del tipo de las aril-cetonas , donde Q puede ser un heterociclo de cinco o seis miembros , X1 es alquileo, interrumpido por una átomo de O o de S,



Por lo tanto la estructura básica común en los compuestos de la presente solicitud es conocida en el arte previo y por tanto no puede considerarse como el concepto común nuevo e inventivo.

- Los compuestos intermedios de formula (I a) se encuentran fuera del objetivo de la solicitud.

769

788

6. Determinación del Estado de la Técnica

- El estado de la técnica se determinara una vez el interesado ajuste su solicitud de acuerdo a lo requerimientos formulados, de manera que se delimite en forma clara y precisa la materia a proteger y que conforme un único concepto común inventivo. Las modificaciones no pueden incluir materia diferente a la originalmente presentada.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.2321

EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202013