

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6042896号
(P6042896)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F I

CO7D 487/04 (2006.01)
 AO1N 43/90 (2006.01)
 AO1N 55/00 (2006.01)
 AO1P 3/00 (2006.01)
 CO7D 498/04 (2006.01)

CO7D 487/04 141
 AO1N 43/90 103
 AO1N 43/90 104
 AO1N 55/00 A
 AO1P 3/00

請求項の数 9 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-533879 (P2014-533879)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月4日 (2012.10.4)
 (65) 公表番号 特表2014-528962 (P2014-528962A)
 (43) 公表日 平成26年10月30日 (2014.10.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/069561
 (87) 国際公開番号 W02013/050437
 (87) 国際公開日 平成25年4月11日 (2013.4.11)
 審査請求日 平成27年4月23日 (2015.4.23)
 (31) 優先権主張番号 11184137.5
 (32) 優先日 平成23年10月6日 (2011.10.6)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

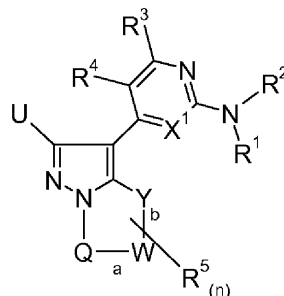
(54) 【発明の名称】 殺菌剤としての複素環ピリ（ミ）ジニルピラゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式（I）の複素環ピリジニルピラゾール誘導体または該化合物の農薬活性な塩。

【化 1】

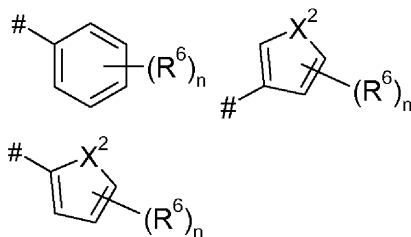


(I)

10

[式中、
 U は、下記一般式の構造：

【化 2】



10

を表し、

X^1 は、C - Hを表し、

X^2 は、S または Oを表し、

Y は、O、S または Nを表し、N は R^5 によって置換されていても良く、

W は、C、Nを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

または

W は、Y が Nである場合は Oを表し、

a、b は、単結合もしくは二重結合を表し、

ただし、W が Oである場合は「a」および「b」は単結合を表し、Q が C = C または C - Si である場合は「a」は単結合を表し、Y が O または S である場合は「b」は単結合を表し、

20

n は 0、1、2、3 または 4 であり、

Q は、C、C - C、C = C、C - Si または C - C - Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 は、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、C(S)NR⁷R⁸、C(O)C(O)R⁷、C(=NR⁹)R¹⁰、C(=NR⁹)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、SO(=NR⁹)R¹⁰、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷を表し、

30

または C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₈ - アルキニル、C₆ - C₁₄ - アリール、C₂ - C₉ - 複素環、C₂ - C₉ - ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^2 は、H、シアノ、ホルミル、OR⁷、SR⁷、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷を表し、

または C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₈ - アルキニル、C₆ - C₁₄ - アリール、C₂ - C₉ - 複素環、C₂ - C₉ - ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

40

ただし、 R^2 が H、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₃ - C₈ - ハロシクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキルまたはアミノ - C₁ - C₆ - アルキルである場合に R^1 は H、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₃ - C₈ - ハロシクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキルおよびアミノ - C₁ - C₆ - アルキル以外であり、その逆でもあり、 R^3 および R^4 は互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、OH、SHを表し、

または C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₆ - C₁₄ - アリール、C₁ - C₄ - アルコキシ、O - (C₆ - C₁₄ - アリール)、S - (C₁ - C₄ - アルキル)、S(O) - (C₁ - C₆ -

50

アルキル)、 $C(O)-(C_1-C_6-アルキル)$ 、 $C_3-C_8-トリアルキルシリル$ 、ヘテロアリール、複素環を表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または、それらが結合している炭素原子とともに、ハロゲン、酸素、シアノまたは $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $C_1-C_6-ハロアルキル$ 、 $C_1-C_4-ハロアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ によって同一または異なってモノ置換もしくは多置換されていても良い5から8個の環原子を有する環を形成しており、当該環は炭素原子からなるが、酸素、硫黄または NR^{14} から選択される1から4個のヘテロ原子を含んでいても良く、

R^5 は、 C についての置換基として、 H 、シアノ、ハロゲン、 OH 、 $=O$ 、 $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_2-C_6-アルケニル$ 、 $C_2-C_6-アルキニル$ 、 $C_1-C_6-アルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $C_3-C_8-アレニル$ 、 $C_3-C_8-トリアルキルシリル$ 、 $C_4-C_8-シクロアルケニル$ 、 $C_1-C_6-アルコキシ-C_1-C_6-アルキル$ 、アシルオキシ- $C_1-C_6-アルキル$ 、ヘテロアリール- $C_1-C_6-アルキル$ 、アリール- $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_1-C_6-アルキルチオ-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキル-C(O)-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル-C(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキル-C(O)O-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル-C(O)O-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C(O)O-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C_1-C_6-アルキル$ 、 C_6-C_{10} -アリール、複素環、ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $NH-C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $=N(OR^9)$ を表し、

N についての置換基として、 H 、 OH 、 $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_2-C_6-アルケニル$ 、 $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_2-C_6-アルキニル$ 、 $C_1-C_6-アルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $C_1-C_6-アルコキシ-C_1-C_6-アルキル$ 、アシルオキシ- $C_1-C_6-アルキル$ 、ヘテロアリール- $C_1-C_6-アルキル$ 、アリール- $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_1-C_6-アルキルチオ-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキル-C(O)-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル-C(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキル-C(O)O-C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル-C(O)O-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C(O)O-C_1-C_4-アルキル$ 、複素環- $C_1-C_6-アルキル$ 、 C_6-C_{10} -アリール、複素環、ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $NH-C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ を表し、

R^6 は、 H 、シアノ、ハロゲンを表し、

または $C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、複素環、 $C_2-C_8-アルケニル$ 、 $C_2-C_8-アルキニル$ 、 $C_1-C_8-アルコキシ$ 、 $C_2-C_8-アルキニルオキシ$ 、 $C_1-C_8-アルキルチオ$ 、 $C_3-C_8-トリアルキルシリル$ を表し、それらはそれぞれ OH 、 F 、 Cl 、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^7 および R^8 は H 、 $C(S)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 $C(O)OR^{12}$ 、 OR^{12} または $C(O)NR^{12}R^{13}$ を表し、

10

20

30

40

50

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルケニル（該 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルおよび $C_3 - C_8$ - シクロアルケニルは、 C および O 原子を含む 2 から 8 原子長の架橋を有し、その架橋において 2 個の O 原子が互いに続くことは決してない）、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、ベンジル、フェネチル、インダニル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $=O$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロゲンアルキル、 $O - C(O)R^9$ 、 $O - P(O)(OR^9)_2$ 、 $O - B(OR^9)_2$ または $O - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $O - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $S - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_6 - \text{アルキリデンアミノ})$ オキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルコキシアルキルオキシ、 $NHC(O)H$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^9 および R^{10} は、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール、ベンジル、フェネチルを表し、それらはそれぞれ F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、カルボニル、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または H を表し、

R^{11} は、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $=O$ 、 $NH - C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオ、 $O - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $S - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、 $O - (C_6 - C_{14} - \text{アリール})$ 、 $S - (C_6 - C_{14} - \text{アリール})$ 、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、カルボニル、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^{12} および R^{13} は H を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、カルボニル、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^{14} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C(S)R^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)OR^{15}$ を表し、

R^{15} は H を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、ベンジル、フェネチル、フェノキシメチル、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、 n - プロピル、イソ - プロピル、 n - ブチル、イソ - ブチル、 sec - ブチル、 $tert$ - ブチル、 n - ペンチル、シクロプロピル、またはメトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソ - プロポキシ、 n - ブトキシ、 $tert$ - ブトキシ、メチルスルファニル、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良い。]

【請求項 2】

10

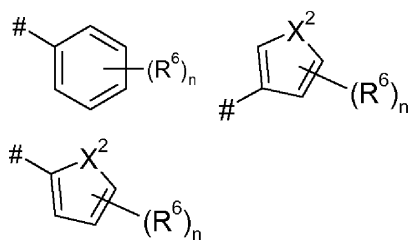
20

30

40

50

Uが、下記一般式の構造：
【化3】



10

を表し、

X^1 が、C - Hを表し、

X^2 が、SまたはOを表し、

YがOまたはNを表し、Nは R^5 によって置換されていても良く、

Wが、C、Nを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

またはYがNの場合はOを表し、

a、bが単結合もしくは二重結合を表し、

ただし「a」および「b」はWがOである場合に単結合を表し、QがC = CまたはC - Siである場合は「a」は単結合を表し、YがOである場合は「b」は単結合を表し、

20

nが0、1、2、3または4であり、

Qが、C、C - C、C = C、C - SiまたはC - C - Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 が、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷、C(O)C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、C(S)NR⁷R⁸、C(=NR⁹)R¹⁰、C(=NR⁹)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、SO(=NR⁹)R¹⁰、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷を表し、

またはメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)₂CH₂、-C(CH₃)₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、C₆-C₁₄-アリール、C₂-C₉-複素環、C₂-C₉-ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

30

R^2 が、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷を表し、

またはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₈-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール、C₂-C₉-複素環、C₂-C₉-ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

40

ただし、 R^2 がH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₈-ハロシクロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルまたはアミノ-C₁-C₆-アルキルである場合は、 R^1 はH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₈-ハロシクロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルおよびアミノ-C₁-C₆-アルキル以外であり、そしてその逆でもあり、

R^3 および R^4 が互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、シアノを表し、

またはメチル、エチル、シクロプロピル、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₃、フェニル、メトキシを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良

50

く、

R^5 が、C についての置換基としては、H、シアノ、ハロゲン、OH、=O、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、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、tert - ブトキシ、 $-O-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ を表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $=N(OR^9)$ を表し、

10

Nについての置換基としては、H、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ を表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ を表し、

R^6 が、H、Cl、F、シアノを表し、

20

またはメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、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、tert - ブトキシ、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、tert - ブチルチオ、n - ブチルチオ、sec - ブチルチオ、イソ - ブチルチオを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^7 および R^8 がH、 $C(S)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 $C(O)OR^{12}$ 、 OR^{12} または $C(O)NR^{12}R^{13}$ を表し、

30

またはメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、フェニル、ナフタレニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシメチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、チエタニル、オキセタニル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、インダニル、ジチオラニル、ジオキサニル、ジオキサニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリルを表し、それらはそれぞれF、Cl、Br、OH、=O、シアノ、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソ - プロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $O-C(O)R^9$ 、 (C_1-C_6) - アルキリデンアミノ) オキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1-C_3 - アルコキシエトキシ、 $NHC(O)H$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

40

または2から8原子を含む鎖によって架橋されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを表し、

50

R^9 および R^{10} が、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)CH_2$ 、 $-C(CH_3)CH_2$ 、フェニル、ベンジル、フェネチルを表し、それらはそれぞれF、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または

Hを表し、

R^{11} が、OH、=O、F、Cl、Br、I、シアノ、 $NH-C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ を表し、

10

またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)CH_2$ 、 $-C(CH_3)CH_2$ 、フェニル、メトキシ、エトキシ、テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-イソオキサゾリジニル、4-イソオキサゾリジニル、5-イソオキサゾリジニル、3-イソチアゾリジニル、4-イソチアゾリジニル、5-イソチアゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、5-ピラゾリジニル、2-オキサゾリジニル、4-オキサゾリジニル、5-オキサゾリジニル、2-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、5-チアゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、2-ピロリン-2-イル、2-ピロリン-3-イル、3-ピロリン-2-イル、3-ピロリン-3-イル、2-イソオキサゾリン-3-イル、3-イソオキサゾリン-3-イル、4-イソオキサゾリン-3-イル、2-イソオキサゾリン-4-イル、3-イソオキサゾリン-4-イル、4-イソオキサゾリン-4-イル、2-イソオキサゾリン-5-イル、3-イソオキサゾリン-5-イル、4-イソオキサゾリン-5-イル、2-イソチアゾリン-3-イル、3-イソチアゾリン-3-イル、4-イソチアゾリン-3-イル、2-イソチアゾリン-4-イル、3-イソチアゾリン-4-イル、4-イソチアゾリン-4-イル、2-イソチアゾリン-5-イル、3-イソチアゾリン-5-イル、4-イソチアゾリン-5-イル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、1H-ピロール-1-イル、1H-ピロール-2-イル、1H-ピロール-3-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピラジン-2-イルを表し、それらはそれぞれF、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、メトキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

20

30

40

R^{12} および R^{13} が、Hを表し、

またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)CH_2$ 、 $-C(CH_3)CH_2$ 、フェニルを表し、それらはそれぞれF、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたはメトキシ、エトキシ、*n*-プロボキシ、イソ-プロボキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシからなる群から

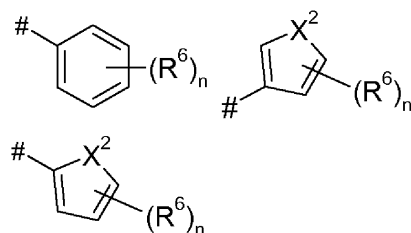
50

の同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良い請求項 1 に記載の式 (I) の複素環ピリジニルピラゾールまたは該化合物の農薬活性な塩。

【請求項 3】

U が、下記一般式の構造：

【化 4】



10

を表し、

X^1 が、C - Hを表し、

X^2 が、S または Oを表し、

Y が、O または Nを表し、N は R^5 によって置換されていても良く、

W が、C、Nを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

または Y が Nである場合は Oを表し、

a、b が単結合もしくは二重結合を表し、

ただし、W が Oである場合は「a」および「b」は単結合を表し、Q が C = C または C - Si である場合は「a」は単結合を表し、Y が Oである場合は「b」は単結合を表し、n が 0、1、2、3 または 4 であり、

Q が、C、C - C、C - Si または C = Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 が、ホルムアミド、アセチル、n - プロピオニル、イソブチリル、2 - メチルブタノイル、3 - メチルブタノイル、3, 3 - ジメチルブタノイル、メトキシアセチル、(2 - メトキシエトキシ)アセチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、シアノアセチル、ラクトイル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル、(メチルスルファニル)アセチル、2 - (4 - クロロフェノキシ)プロパノイル、フェニルアセチル、2 - フェニルプロパノイル、2 - (4 - フルオロフェニル)プロパノイル、2 - (3 - フルオロフェニル)プロパノイル、3 - フェニルプロパノイル、3 - (4 - クロロフェニル)プロパノイル、2 - (2 - フルオロフェニル)プロパノイル、シクロペンチルアセチル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、(2 - メチルシクロプロピル)カルボニル、(1 - クロロシクロプロピル)カルボニル、シクロブチルカルボニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イルカルボニル、(2 - フェニルシクロプロピル)カルボニル、メタクリロイル、3 - メチルブト - 2 - エノイル、4 - メチルペン - 3 - エノイル、ベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、3 - チエニルカルボニル、2 - チエニルカルボニル、テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル、テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルボニル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチルを表し、

または R^1 が、1 - シクロプロピル - シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボニル、ビスシクロ[4.1.0]ヘプタン - 7 - カルボニル、2 - プロピルペンタノイル、1, 3 - ジチオラン - 2 - イルカルボニル、(2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル)カルボニル、シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルアセチル、(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル)カルボニル、3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロパノイル、2 - [(イ

20

30

40

50

ソプロピリデンアミノ)オキシ]プロパノイル、(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)カルボニル、5-オキソヘキサノイル、(1-メチルシクロプロピル)カルボニル、[(イソプロピリデンアミノ)オキシ]アセチル、1H-ピラゾール-1-イルアセチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセチル、(1-メチルシクロペンチル)カルボニル、(5-メチル-1,3-ジオキサン-5-イル)カルボニル、(1-シアノシクロプロピル)カルボニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルカルボニル、1,1-ビ(シクロプロピル)-1-イルカルボニル、(3S)-3-メチルペンタノイル、(3R)-3-メチルペンタノイル、3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチルプロパノイル、(4-オキソシクロヘキシル)カルボニル、シクロペント-3-エン-1-イルカルボニル、2-メチル-3-フロイル、2,4-ジメチルヘキサノイル、(2-クロロ-2-フルオロシクロプロピル)カルボニル、2-フルオロ-2-メチルプロパノイル、(5-フルオロピリジン-3-イル)カルボニル、2-フルオロプロパノイル、(3-オキソシクロペンチル)カルボニル、(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニルを表し、

それらはOH、F、Cl、CN、O-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₂-C₆-ハロアルケニル、C₁-C₆-S-アルキルによって置換されていても良く、

R²が、H、メチル、メチルスルファニル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-シアノエチル、エチル、n-プロピル、メトキシ、エトキシ、アセチル、n-プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニルを表し、

それらはOH、F、Cl、CN、O-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₂-C₆-ハロアルケニル、C₁-C₆-S-アルキルによって置換されていても良く、

R³が、H、F、Cl、メチルを表し、

R⁴が、H、F、Cl、メチルを表し、

R⁵が、Cについての置換基としては、H、シアノ、F、OH、=O、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピルを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

Nについての置換基としては、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、シクロプロピルを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

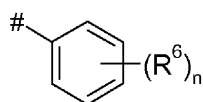
またはアセチル、プロピオニル、イソブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルスルホニル、エチルスルホニルを表し、

R⁶が、H、Cl、F、メチル、エチル、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルを表す請求項1および2のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたは該化合物の農薬活性な塩。

【請求項4】

Uが、下記一般式の構造：

【化5】



を表し、

X¹がC-Hを表し、

10

20

30

40

50

YがOを表し、
WがCを表し、それはR⁵からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

aおよびbが単結合を表し、

nが0、1または2であり、

Qが、CまたはC-Cを表し、それらはそれぞれR⁵からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R¹が、アセチル、n-プロピオニル、イソブチリル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ラクトイル、フェニルアセチル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、1-シクロプロピル-シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル、ピシクロ[4.1.0]ヘプタン-7-カルボニル、(2-メチルシクロプロピル)カルボニル、テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、3,3,3-トリフルオロプロパノイル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル、3-フェニルプロパノイル、2-フェニルプロパノイル、1,3-ジチオラン-2-イルカルボニル、5-オキソヘキサノイル、(1-メチルシクロプロピル)カルボニル、(4-オキソシクロヘキシル)カルボニル、2-フルオロ-2-メチルプロパノイル、2-フルオロプロパノイルを表し、

R²が、H、アセチル、n-プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニルを表し、

R³が、Hを表し、

R⁴が、H、Fを表し、

R⁵が、H、シアノ、F、OH、=O、メチル、エチル、n-プロピル、シクロプロピル、ハロアルキル、シアノアルキルを表し、

R⁶が、H、Fを表す請求項1から3のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたは該化合物の農薬活性な塩。

【請求項5】

植物病原性の有害かつマイコトキシン産生性真菌を防除するための組成物において、増量剤および/または界面活性剤に加えて、少なくとも一つの請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたはその塩を含むことを特徴とする組成物。

【請求項6】

望ましくない微生物を防除するための、請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたはその塩の使用。

【請求項7】

植物病原性の有害かつマイコトキシン産生性真菌を防除する方法において、請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたはその塩を微生物および/または該微生物の生息場所に施用することを特徴とする方法。

【請求項8】

望ましくない微生物を防除するための組成物の製造方法において、請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたはその塩を増量剤および/または界面活性剤と混合することを特徴とする方法。

【請求項9】

トランスジェニック植物を処理するための請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の式(I)の複素環ピリジニルピラゾールまたはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールおよびそれらの農薬活性塩；それらの使用；および植物内および/または植物上または植物の種子内および種子上で植物病

10

20

30

40

50

原性有害真菌を防除し、植物および植物の部分におけるマイコトキシンを低減する方法および組成物；そのような化合物および組成物の製造方法および処理された種子；さらには農業、園芸、林業、畜産、材料保護、家庭分野および衛生分野での植物病原性有害真菌の防除、そして植物および植物の部分におけるマイコトキシンの低減のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ある種のアリールピラゾール類が、殺菌性作物保護剤として使用可能であることが既に知られている（WO2009/076440、WO2003/49542、WO2001/30154、EP-A2402337、EP-A2402338、EP-A2402339、EP-A2402340、EP-A2402343、EP-A2402344およびEP-A2402345参照）。しかしながら、これら化合物の殺菌活性は、特に低施用量では、常に十分とは限らない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】WO2009/076440

【特許文献2】WO2003/49542

【特許文献3】WO2001/30154

【特許文献4】EP-A2402337

20

【特許文献5】EP-A2402338

【特許文献6】EP-A2402339

【特許文献7】EP-A2402340

【特許文献8】EP-A2402343

【特許文献9】EP-A2402344

【特許文献10】EP-A2402345

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

現代の作物保護剤に対する生態学および経済的要求が、例えば活性スペクトル、毒性、選択性、施用量、残留物の形成および好ましい製造に関して相変わらず高まっており、例えば抵抗性による問題が生じる可能性もあることから、少なくとも一部の領域で公知のものに勝る利点を有する新規な作物保護剤、特に殺菌剤を開発することが常に必要とされている。

30

【0005】

驚くべきことに、本発明の複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールが、少なくとも一部の側面において、上記で言及した問題を解決し、作物保護剤として、特に殺菌剤としての使用に好適であることが見出された。

【0006】

いくつかのアリールアゾール類が、医薬活性化合物として既に知られているが（例えばWO1998/52937、EP-A1553096、WO2004/29043、WO1998/52940、WO2000/31063、WO1995/31451、WO2002/57265およびWO2000/39116、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 19, 4945-4948参照）、それらが驚くべき殺菌活性を有することは知られていない。

40

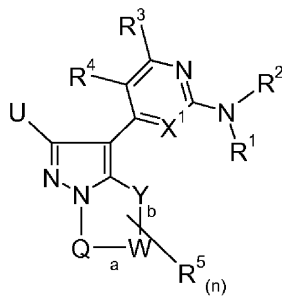
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、下記式(I)の化合物およびそれらの農薬活性塩も提供する。

【0008】

【化 1】



(I)

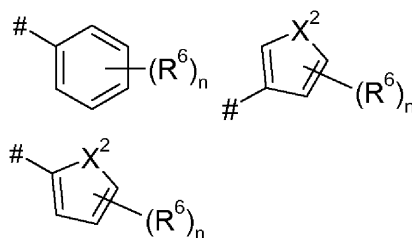
10

式中、記号は下記の意味を有し；

Uは、下記一般式の構造：

【 0 0 0 9】

【化 2】



20

を表し、

X^1 は、C - HまたはNを表し、

X^2 は、SまたはOを表し、

Yは、O、SまたはNを表し、Nは R^5 によって置換されていても良く、

Wは、C、Nを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

または

Wは、YがNである場合はOを表し、

a、bは、単結合もしくは二重結合を表し、

ただし、WがOである場合は「a」および「b」は単結合を表し、QがC = CまたはC - Siである場合は「a」は単結合を表し、YがOまたはSである場合は「b」は単結合を表し、

nは0、1、2、3または4であり、

Qは、C、C - C、C = C、C - SiまたはC - C - Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 は、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、C(S)NR⁷R⁸、C(O)C(O)R⁷、C(=NR⁹)R¹⁰、C(=NR⁹)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、SO(=NR⁹)R¹⁰、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷を表し、

40

またはC₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₈ - アルキニル、C₆ - C₁₄ - アリール、C₂ - C₉ - 複素環、C₂ - C₉ - ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^2 は、H、シアノ、ホルミル、OR⁷、SR⁷、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷を表し、

またはC₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₈ - アルキニル、C₆ - C₁₄ - アリール、C₂ - C₉ - 複素環、C₂ - C₉

50

- ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

ただし、 R^2 が H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ - ハロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルまたはアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキルである場合に R^1 は H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ - ハロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルおよびアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル以外であり、その逆でもあり、 R^3 および R^4 は互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、OH、SHを表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、O - ($C_6 - C_{14}$ - アリール)、S - ($C_1 - C_4$ - アルキル)、S(O) - ($C_1 - C_6$ - アルキル)、C(O) - ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $C_3 - C_8$ - トリアルキルシリル、ヘテロアリール、複素環を表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または、それらが結合している炭素原子とともに、ハロゲン、酸素、シアノまたは $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルによってモノ置換もしくは多置換されていても良い5から8個の環原子を有する環を形成しており、当該環は炭素原子からなるが、酸素、硫黄または NR^{14} から選択される1から4個のヘテロ原子を含んでいても良く、

R^5 は、Cについての置換基として、H、シアノ、ハロゲン、OH、=O、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ - アレニル、 $C_3 - C_8$ - トリアルキルシリル、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、アシルオキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - C(O) - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - C(O) - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - C(O) - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - C(O)O - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - C(O)O - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - C(O)O - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_6 - C_{10}$ - アリール、複素環、ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、Br、I、シアノ、 $NH - C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $=N(OR^9)$ を表し、

Nについての置換基として、H、OH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、アシルオキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - C(O) - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - C(O) - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - C(O) - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - C(O)O - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - C(O)O - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - C(O)O - $C_1 - C_4$ - アルキル、複素環 - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_6 - C_{10}$ - アリール、複素環、ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、Br、I、シアノ、 $NH - C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されて

10

20

30

40

50

いても良く、

または $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $C(S)NR^9R^{10}$ 、 $C(S)R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ を表し、

R^6 は、H、シアノ、ハロゲンを表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、複素環、 $C_2 - C_8$ - アルケニル、 $C_2 - C_8$ - アルキニル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_2 - C_8$ - アルキニルオキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルチオ、 $C_3 - C_8$ - トリアルキルシリルを表し、それらはそれぞれ OH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^7 および R^8 は H、 $C(S)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 $C(O)OR^{12}$ 、 OR^{12} または $C(O)NR^{12}R^{13}$ を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルケニル（それは C および O 原子を含む 2 から 8 原子長の架橋を有し、その架橋において 2 個の O 原子が互いに続くことは決してない）、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、ベンジル、フェネチル、インダニル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、OH、=O、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロゲンアルキル、 $O - C(O)R^9$ 、 $O - P(O)(OR^9)_2$ 、 $O - B(OR^9)_2$ または $O - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $O - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $S - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $SO - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、ピペリジン、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_6 - \text{アルキリデンアミノ})$ オキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルコキシアルキルオキシ、 $NHC(O)H$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ (F、Cl、Br、OH、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキルからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良い。) からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^9 および R^{10} は、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール、ベンジル、フェネチルを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または H を表し、

R^{11} は、OH、F、Cl、Br、I、シアノ、=O、 $NH - C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオ、 $O - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $S - (C_3 - C_8 - \text{シクロアルキル})$ 、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、 $O - (C_6 - C_{14} - \text{アリール})$ 、 $S - (C_6 - C_{14} - \text{アリール})$ 、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^{12} および R^{13} は H を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^{14} は、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C(S)R^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)OR^{15}$ を表し、

10

20

30

40

50

R^{15} は H を表し、

または $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、ベンジル、フェネチル、フェノキシメチル、複素環またはヘテロアリールを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、またはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、メチルスルファニル、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}$ 、 R^{13} 、 SO_2R^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良い。

10

【0010】

本発明は、殺菌剤としての式 (I) の化合物の使用も提供する。

【0011】

本発明による式 (I) の複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールおよびそれらの農薬活性塩は、植物病原性有害真菌の防除およびマイコトキシン低減に非常に適している。上記の本発明による化合物は、特に強力な殺菌活性を有し、作物保護において、家庭分野および衛生分野において、材料保護において、そしてさらに植物および植物の部分におけるマイコトキシン低減のためにも用いることができる。

20

【0012】

式 (I) の化合物は、純粋な形態で、そして各種の可能な異性体型の混合物、特に例えば E および Z、トレオおよびエリトロなどの立体異性体、そして R および S 異性体もしくはアトロプ異性体などの光学異性体の混合物、さらには適切であれば互変異体の混合物として存在することができる。特許請求されるものは、E および Z 異性体とトレオおよびエリトロの両方、さらには光学異性体、これら異性体の混合物、そして可能な互変異型である。

【0013】

好ましくは、1 以上の記号が下記の意味のうちの一つを有する式 (I) の化合物、さらにはその農薬活性塩である。

【0014】

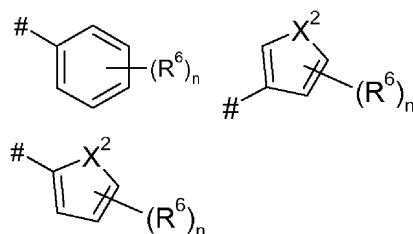
30

式中、

U は、下記一般式の構造：

【0015】

【化 3】



40

を表し、

X^1 は、C - H を表し、

X^2 は、S または O を表し、

Y は O または N を表し、N は R^5 によって置換されていても良く、

W は、C、N を表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

または Y が N の場合は O を表し、

a、b は単結合もしくは二重結合を表し、

ただし「a」および「b」は W が O である場合に単結合を表し、Q が C = C または C -

50

S iである場合は「a」は単結合を表し、YがOである場合は「b」は単結合を表し、
nは0、1、2、3または4であり、

Qは、C、C - C、C = C、C - S iまたはC - C - Cを表し、それらはそれぞれR⁵
からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R¹は、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷、C(O)C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、C(S)NR⁷R⁸、C(=NR⁹)R¹⁰、C(=NR⁹)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、SO(=NR⁹)R¹⁰、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷を表し、

またはメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、
sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)₂CH₂、-C(CH₃)₂CH₃、
-CH₂C(CH₃)₂CH₃、C₆-C₁₄-アリール、C₂-C₉-複素環、C₂-C₉-ヘテロ
アリールを表し、それらはそれぞれR¹¹からなる群からの同一もしくは異なる置換基に
よってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R²は、H、C(O)OR⁷、C(O)SR⁷、C(S)OR⁷、C(O)R⁷、C(S)R⁷を表し、

またはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル
、C₂-C₈-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール、C₂-C₉-複素環、C₂-C₉
-ヘテロアリールを表し、それらはそれぞれR¹¹からなる群からの同一もしくは異なる
置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

ただし、R²がH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₁-C₆
-ハロアルキル、C₃-C₈-ハロシクロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₆
-アルキルまたはアミノ-C₁-C₆-アルキルである場合は、R¹はH、C₁-C₆
-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₈-ハ
ロシクロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルおよびアミノ-C₁
-C₆-アルキル以外であり、そしてその逆でもあり、

R³およびR⁴は互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、シアノを表し、

またはメチル、エチル、シクロプロピル、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-
CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂、フェニル、メトキシを表し、それらはそれぞれR¹¹から
なる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良
く、

R⁵は、Cについての置換基としては、H、シアノ、ハロゲン、OH、=O、メチル、
エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、
tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シ
クロヘキシル、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)₂CH₂、-C(CH₃)₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、
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、tert -
ブトキシ、-O-CH₂C(CH₃)₂CH₃を表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノから
なる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良
く、

またはC(O)NR⁹R¹⁰、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、S(O)₂R⁹、C(S)NR⁹R¹⁰、C(S)R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰、=N(OR⁹)を表し、

Nについての置換基としては、H、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、
n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロ
プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂CH=CH₂、-
C(CH₃)₂CH₂、-C(CH₃)₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃を表し、それらはそれぞれOH、F、Cl
、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換さ
れていても良く、

またはC(O)NR⁹R¹⁰、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、S(O)₂R⁹、C(S)NR⁹R¹⁰、C(S)R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰を表し、

R^6 は、H、Cl、F、シアノを表し、

またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、メトキシ、エトキシ、*n*-プロボキシ、イソ-プロボキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、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、*tert*-ブチルチオ、*n*-ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、イソ-ブチルチオを表し、それらはそれぞれ R^{11} からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^7 および R^8 は H、 $C(S)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 $C(O)OR^{12}$ 、 OR^{12} または $C(O)NR^{12}R^{13}$ を表し、 10

またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、フェニル、ナフタレニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシメチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、チエタニル、オキセタニル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、インダニル、ジチオラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリルを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、OH、=O、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはメトキシ、エトキシ、*n*-プロボキシ、イソ-プロボキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $O-C(O)R^9$ 、 (C_1-C_6) -アルキリデンアミノ)オキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1-C_3 -アルコキシエトキシ、 $NHC(O)H$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、 20

または 2 から 8 原子を含む鎖によって架橋されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを表し、 30

R^9 および R^{10} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、フェニル、ベンジル、フェネチルを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

または

Hを表し、

R^{11} は、OH、=O、F、Cl、Br、I、シアノ、 $NH-C(O)R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $OC(O)R^9$ を表し、 40

またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2$ 、フェニル、メトキシ、エトキシ、テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-イソオキサゾリジニル、4-イソオキサゾリジニル、5-イソオキサゾリジニル、3-イソチアゾリジニル、4-イソチアゾリジニル、5-イソチアゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-、5-ピラゾリジニル、2-オキサゾリジニル、4-オキサゾリジニル、5-オキサゾリジニル、2-チ 50

アゾリジニル、4 - チアゾリジニル、5 - チアゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、2 - ピロリン - 2 - イル、2 - ピロリン - 3 - イル、3 - ピロリン - 2 - イル、3 - ピロリン - 3 - イル、2 - イソオキサゾリン - 3 - イル、3 - イソオキサゾリン - 3 - イル、4 - イソオキサゾリン - 3 - イル、2 - イソオキサゾリン - 4 - イル、3 - イソオキサゾリン - 4 - イル、4 - イソオキサゾリン - 4 - イル、2 - イソオキサゾリン - 5 - イル、3 - イソオキサゾリン - 5 - イル、4 - イソオキサゾリン - 5 - イル、2 - イソチアゾリン - 3 - イル、3 - イソチアゾリン - 3 - イル、4 - イソチアゾリン - 3 - イル、2 - イソチアゾリン - 4 - イル、3 - イソチアゾリン - 4 - イル、4 - イソチアゾリン - 4 - イル、2 - イソチアゾリン - 5 - イル、3 - イソチアゾリン - 5 - イル、4 - イソチアゾリン - 5 - イル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、2 - ピペラジニル、フラン - 2 - イル、フラン - 3 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、1 H - ピロール - 1 - イル、1 H - ピロール - 2 - イル、1 H - ピロール - 3 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イルを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、メトキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^{12} および R^{13} は、H を表し、

またはメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CCH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、フェニルを表し、それらはそれぞれ F、Cl、Br、I、OH、カルボニル、シアノ、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチルまたはメトキシ、エトキシ、n - プロボキシ、イソ - プロボキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良い。

【0016】

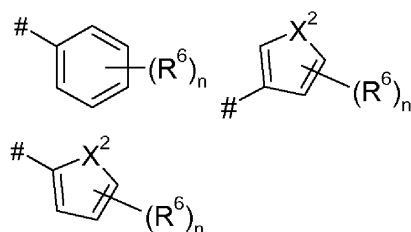
特に好ましいものは、記号のうちの 1 以上が下記の意味のいずれかを有する式 (I) の化合物、さらにはその農薬活性塩である。

【0017】

U は、下記一般式の構造：

【0018】

【化 4】



を表し、

X^1 は、C - H を表し、

X^2 は、S または O を表し、

Y は、O または N を表し、N は R^5 によって置換されていても良く、

Wは、C、Nを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

またはYがNである場合はOを表し、

a、bは単結合もしくは二重結合を表し、

ただし、WがOである場合は「a」および「b」は単結合を表し、QがC=CまたはC-Siである場合は「a」は単結合を表し、YがOである場合は「b」は単結合を表し、nは0、1、2、3または4であり、

Qは、C、C-C、C-SiまたはC=Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 は、ホルムアミド、アセチル、n-プロピオニル、イソブチリル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、3,3-ジメチルブタノイル、メトキシアセチル、(2-メトキシエトキシ)アセチル、3,3,3-トリフルオロプロパノイル、シアノアセチル、ラクトイル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル、(メチルスルファニル)アセチル、2-(4-クロロフェノキシ)プロパノイル、フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイル、2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル、2-(3-フルオロフェニル)プロパノイル、3-フェニルプロパノイル、3-(4-クロロフェニル)プロパノイル、2-(2-フルオロフェニル)プロパノイル、シクロペンチルアセチル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、(2-メチルシクロプロピル)カルボニル、(1-クロロシクロプロピル)カルボニル、シクロブチルカルボニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルボニル、(2-フェニルシクロプロピル)カルボニル、メタクリロイル、3-メチルブト-2-エンオイル、4-メチルペン-3-エンオイル、ベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、3-チエニルカルボニル、2-チエニルカルボニル、テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチルを表し、

または R^1 は、1-シクロプロピル-シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-7-カルボニル、2-プロピルペンタノイル、1,3-ジチオラン-2-イルカルボニル、(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)カルボニル、シクロヘキス-1-エン-1-イルアセチル、(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)カルボニル、3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパノイル、2-[(イソプロピリデンアミノ) オキシ] プロパノイル、(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)カルボニル、5-オキソヘキサノイル、(1-メチルシクロプロピル)カルボニル、[(イソプロピリデンアミノ) オキシ] アセチル、1H-ピラゾール-1-イルアセチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセチル、(1-メチルシクロペンチル)カルボニル、(5-メチル-1,3-ジオキサン-5-イル)カルボニル、(1-シアノシクロプロピル)カルボニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルカルボニル、1,1-ビ(シクロプロピル)-1-イルカルボニル、(3S)-3-メチルペンタノイル、(3R)-3-メチルペンタノイル、3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチルプロパノイル、(4-オキソシクロヘキシル)カルボニル、シクロペン-3-エン-1-イルカルボニル、2-メチル-3-フロイル、2,4-ジメチルヘキサノイル、(2-クロロ-2-フルオロシクロプロピル)カルボニル、2-フルオロ-2-メチルプロパノイル、(5-フルオロピリジン-3-イル)カルボニル、2-フルオロプロパノイル、(3-オキソシクロペンチル)カルボニル、(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニルを表し、

それらはOH、F、Cl、CN、O-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₂-C₆-ハロアルケニル、C₁-C₆-S-アルキルによって置換されていても良く、

10

20

30

40

50

R^2 は、H、メチル、メチルスルファニル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - シアノエチル、エチル、n - プロピル、メトキシ、エトキシ、アセチル、n - プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニルを表し、

それらはOH、F、Cl、CN、O - C_1 - C_6 - アルキル、 C_1 - C_6 - アルキル、 C_2 - C_6 - アルケニル、 C_2 - C_6 - アルキニル、 C_1 - C_6 - ハロアルキル、 C_2 - C_6 - ハロアルケニル、 C_1 - C_6 - S - アルキルによって置換されていても良く、

R^3 は、H、F、Cl、メチルを表し、

R^4 は、H、F、Cl、メチルを表し、

R^5 は、C についての置換基としては、H、シアノ、F、OH、= O、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、シクロプロピルを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

N についての置換基としては、H、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、シクロプロピルを表し、それらはそれぞれOH、F、Cl、シアノからなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

またはアセチル、プロピオニル、イソブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルスルホニル、エチルスルホニルを表し、

R^6 は、H、Cl、F、メチル、エチル、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルを表す。

【0019】

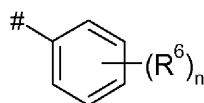
非常に特に好ましいものは、記号のうちの1以上が下記の意味のいずれかを有する式(I)の化合物、さらにはその農薬活性塩である。

【0020】

Uは、下記一般式の構造：

【0021】

【化5】



を表し、

X^1 はC - Hを表し、

YはOを表し、

WはCを表し、それは R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によって置換されていても良く、

aおよびbは単結合を表し、

nは0、1または2であり、

Qは、CまたはC - Cを表し、それらはそれぞれ R^5 からなる群からの同一もしくは異なる置換基によってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

R^1 は、アセチル、n - プロピオニル、イソブチリル、2 - メチルブタノイル、3 - メチルブタノイル、ラクトイル、フェニルアセチル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、1 - シクロプロピル - シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボニル、ビスクロ[4.1.0]ヘプタン - 7 - カルボニル、(2 - メチルシクロプロピル)カルボニル、シクロブチルカルボニル、テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルボニル、3

- フェニルプロパノイル、2 - フェニルプロパノイル、1, 3 - ジチオラン - 2 - イルカルボニル、5 - オキソヘキサノイル、(1 - メチルシクロプロピル)カルボニル、(4 - オキソシクロヘキシル)カルボニル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル、2 - フルオロプロパノイルを表し、

R^2 は、H、アセチル、n - プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニルを表し、

R^3 は、Hを表し、

R^4 は、H、Fを表し、

R^5 は、H、シアノ、F、OH、= O、メチル、エチル、n - プロピル、シクロプロピル、ハロアルキル、シアノアルキルを表し、

R^6 は、H、Fを表す。

【0022】

非常に特に好ましいものはさらには、

X^1 がCHを表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0023】

非常に特に好ましいものはさらには、

R^1 が、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ を表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0024】

非常に特に好ましいものはさらには、

Yが、Oを表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0025】

非常に特に好ましいものはさらには、

R^2 が、H、アセチル、n - プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルアセチル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニルを表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0026】

非常に特に好ましいものはさらには、

R^3 および R^4 がHを表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0027】

非常に特に好ましいものはさらには、

R^6 が、H、F、Cl、メチルを表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

【0028】

非常に特に好ましいものはさらには、

Wが、窒素を表し、

他の置換基が上記で言及した意味のうちの1以上を有する式(I)の化合物、そしてその農薬活性塩である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

上記で示した基の定義は、所望に応じて互いに組み合わせることができる。さらに、個々の定義が適用されない場合がある。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 0 】

上記で定義の置換基の性質に応じて、式 (I) の化合物は酸性または塩基性を有し、無機もしくは有機の酸もしくは塩基または金属イオンと塩、適切な場合にはさらに分子内塩もしくは付加物を形成することができる。式 (I) の化合物がアミノ、アルキルアミノその他の塩基性をもたらす基を有する場合、これらの化合物を酸と反応させて塩を得ることができるか、それらは合成で直接塩として得ることができる。式 (I) の化合物がヒドロキシル、カルボキシルその他の酸性をもたらす基を有する場合、これらの化合物は塩基と反応して塩を与えることができる。好適な塩基には、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、特にナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムのもの、さらにはアンモニア、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル基を有する 1 級、2 級および 3 級アミン、 $(C_1 - C_4)$ -アルカノールのモノ-、ジ-およびトリアルカノールアミン、コリン、さらにはクロロコリンのものがある。

10

【 0 0 3 1 】

このようにして得ることができる塩も同様に、殺菌剤特性を有する。

【 0 0 3 2 】

有機酸の例には、フッ化水素、塩化水素、臭化水素およびヨウ化水素などのヒドロハロ酸、硫酸、リン酸および硝酸ならびに $NaHSO_4$ および $KHSO_4$ などの酸性塩がある。好適な有機酸には、例えば、ギ酸、炭酸および酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸およびプロピオン酸などのアルカン酸、さらにはグリコール酸、チオシアン酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、シュウ酸、アルキルスルホン酸類 (1 から 20 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基を有するスルホン酸類)、アリールスルホン酸またはアリールジスルホン酸類 (1 個もしくは 2 個のスルホン酸基を有するフェニルおよびナフチルなどの芳香族基)、アルキルホスホン酸類 (1 から 20 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基を有するホスホン酸類)、アリールホスホン酸類またはアリールジホスホン酸類 (1 個もしくは 2 個のホスホン酸基を有するフェニルおよびナフチルなどの芳香族基) などがあり、前記のアルキルおよびアリール基はさらに別の置換基を有することができ、例えば p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸がある。

20

30

【 0 0 3 3 】

好適な金属イオンは、特に第 2 主族の元素、特にカルシウムおよびマグネシウム、第 3 および第 4 主族の元素、特にアルミニウム、スズおよび鉛、そして第 1 から第 8 遷移族の金属、特にクロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛等である。特に好ましいものは、第 4 周期の元素の金属イオンである。この場合、その金属は、それが取り得る各種価数で存在することができる。

【 0 0 3 4 】

置換されていても良い基は、モノ置換または多置換されていても良く、多置換の場合には置換基は同一でも異なっても良い。

40

【 0 0 3 5 】

上記の式で示した記号の定義においては、一般に下記の置換基において代表的である総称を用いた。

【 0 0 3 6 】

ハロゲン：フッ素、塩素、臭素およびヨウ素；

アリール：基 $C(=O)$ 、 $(C=S)$ から選択される 3 個以下の環員を有する置換されていないか置換されていても良い 6 から 14 員の部分もしくは完全不飽和の単環式、二環式もしくは三環式環系であって、当該環系の環のうちの少なくとも 1 個が完全不飽和であるもの、例えばベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、インダ

50

ン、フェナントレン、アズレン（これらに限定されるものではない）；

アルキル：１から８個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素基、例えば $C_1 - C_6$ - アルキル（これに限定されるものではない）、例えばメチル、エチル、プロピル、１ - メチルエチル、ブチル、１ - メチルプロピル、２ - メチルプロピル、１，１ - ジメチルエチル、ペンチル、１ - メチルブチル、２ - メチルブチル、３ - メチルブチル、２，２ - ジメチルプロピル、１ - エチルプロピル、ヘキシル、１，１ - ジメチルプロピル、１，２ - ジメチルプロピル、１ - メチルペンチル、２ - メチルペンチル、３ - メチルペンチル、４ - メチルペンチル、１，１ - ジメチルブチル、１，２ - ジメチルブチル、１，３ - ジメチルブチル、２，２ - ジメチルブチル、２，３ - ジメチルブチル、３，３ - ジメチルブチル、１ - エチルブチル、２ - エチルブチル、１，１，２ - トリメチルプロピル、１，２，２ - トリメチルプロピル、１ - エチル - １ - メチルプロピルおよび１ - エチル - ２ - メチルプロピル；

アルケニル：２から８個の炭素原子およびいずれかの位置の二重結合を有する不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素基、例えば $C_2 - C_6$ - アルケニル（これに限定されるものではない）、例えばエテニル、１ - プロペニル、２ - プロペニル、１ - メチルエテニル、１ - ブテニル、２ - ブテニル、３ - ブテニル、１ - メチル - １ - プロペニル、２ - メチル - １ - プロペニル、１ - メチル - ２ - プロペニル、２ - メチル - ２ - プロペニル、１ - ペンテニル、２ - ペンテニル、３ - ペンテニル、４ - ペンテニル、１ - メチル - １ - ブテニル、２ - メチル - １ - ブテニル、３ - メチル - １ - ブテニル、１ - メチル - ２ - ブテニル、２ - メチル - ２ - ブテニル、３ - メチル - ２ - ブテニル、１ - メチル - ３ - ブテニル、２ - メチル - ３ - ブテニル、３ - メチル - ３ - ブテニル、１，１ - ジメチル - ２ - プロペニル、１，２ - ジメチル - １ - プロペニル、１，２ - ジメチル - ２ - プロペニル、１ - エチル - １ - プロペニル、１ - エチル - ２ - プロペニル、１ - ヘキセニル、２ - ヘキセニル、３ - ヘキセニル、４ - ヘキセニル、５ - ヘキセニル、１ - メチル - １ - ペンテニル、２ - メチル - １ - ペンテニル、３ - メチル - １ - ペンテニル、４ - メチル - １ - ペンテニル、１ - メチル - ２ - ペンテニル、２ - メチル - ２ - ペンテニル、３ - メチル - ２ - ペンテニル、４ - メチル - ２ - ペンテニル、１ - メチル - ３ - ペンテニル、２ - メチル - ３ - ペンテニル、３ - メチル - ３ - ペンテニル、４ - メチル - ３ - ペンテニル、１ - メチル - ４ - ペンテニル、２ - メチル - ４ - ペンテニル、３ - メチル - ４ - ペンテニル、４ - メチル - ４ - ペンテニル、１，１ - ジメチル - ２ - ブテニル、１，１ - ジメチル - ３ - ブテニル、１，２ - ジメチル - １ - ブテニル、１，２ - ジメチル - ２ - ブテニル、１，２ - ジメチル - ３ - ブテニル、１，３ - ジメチル - １ - ブテニル、１，３ - ジメチル - ２ - ブテニル、１，３ - ジメチル - ３ - ブテニル、２，２ - ジメチル - ３ - ブテニル、２，３ - ジメチル - １ - ブテニル、２，３ - ジメチル - ２ - ブテニル、２，３ - ジメチル - ３ - ブテニル、３，３ - ジメチル - １ - ブテニル、３，３ - ジメチル - ２ - ブテニル、１ - エチル - １ - ブテニル、１ - エチル - ２ - ブテニル、１ - エチル - ３ - ブテニル、２ - エチル - １ - ブテニル、２ - エチル - ２ - ブテニル、２ - エチル - ３ - ブテニル、１，１，２ - トリメチル - ２ - プロペニル、１ - エチル - １ - メチル - ２ - プロペニル、１ - エチル - ２ - メチル - １ - プロペニルおよび１ - エチル - ２ - メチル - ２ - プロペニル；

アルキニル：２から８個の炭素原子およびいずれかの位置の三重結合を有する直鎖もしくは分岐炭化水素基、例えば $C_2 - C_6$ - アルキニル（これに限定されるものではない）、例えばエチニル、１ - プロピニル、２ - プロピニル、１ - ブチニル、２ - ブチニル、３ - ブチニル、１ - メチル - ２ - プロピニル、１ - ペンチニル、２ - ペンチニル、３ - ペンチニル、４ - ペンチニル、１ - メチル - ２ - ブチニル、１ - メチル - ３ - ブチニル、２ - メチル - ３ - ブチニル、３ - メチル - １ - ブチニル、１，１ - ジメチル - ２ - プロピニル、１ - エチル - ２ - プロピニル、１ - ヘキシニル、２ - ヘキシニル、３ - ヘキシニル、４ - ヘキシニル、５ - ヘキシニル、１ - メチル - ２ - ペンチニル、１ - メチル - ３ - ペンチニル、１ - メチル - ４ - ペンチニル、２ - メチル - ３ - ペンチニル、２ - メチル - ４ - ペンチニル、３ - メチル - １ - ペンチニル、３ - メチル - ４ - ペンチニル、４ - メチル - １ - ペンチニル、４ - メチル - ２ - ペンチニル、１，１ - ジメチル - ２ - ブチニル、１，１

10

20

30

40

50

- ジメチル - 3 - ブチニル、1, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、2, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチニル、1 - エチル - 2 - ブチニル、1 - エチル - 3 - ブチニル、2 - エチル - 3 - ブチニルおよび 1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロピニル；

アルコキシ：1 から 8 個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐のアルコキシ基、例えば $C_1 - C_6$ - アルコキシ（それに限定されるものではない）、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1 - メチルエトキシ、ブトキシ、1 - メチルプロポキシ、2 - メチルプロポキシ、1, 1 - ジメチルエトキシ、ペントキシ、1 - メチルブトキシ、2 - メチルブトキシ、3 - メチルブトキシ、2, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1, 1 - ジメチルプロポキシ、1, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - メチル
10
ペントキシ、2 - メチルペントキシ、3 - メチルペントキシ、4 - メチルペントキシ、1, 1 - ジメチルブトキシ、1, 2 - ジメチルブトキシ、1, 3 - ジメチルブトキシ、2, 2 - ジメチルブトキシ、2, 3 - ジメチルブトキシ、3, 3 - ジメチルブトキシ、1 - エチルブトキシ、2 - エチルブトキシ、1, 1, 2 - トリメチルプロポキシ、1, 2, 2 - トリメチルプロポキシ、1 - エチル - 1 - メチルプロポキシおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロポキシ；

アルキルチオ：1 から 8 個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐のアルキルチオ基、例えば $C_1 - C_6$ - アルキルチオ（それに限定されるものではない）、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、1 - メチルエチルチオ、ブチルチオ、1 - メチルプロピルチオ、2 - メチルプロピルチオ、1, 1 - ジメチルエチルチオ、ペンチルチオ、1 -
20
メチルブチルチオ、2 - メチルブチルチオ、3 - メチルブチルチオ、2, 2 - ジメチルプロピルチオ、1 - エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、1, 1 - ジメチルプロピルチオ、1, 2 - ジメチルプロピルチオ、1 - メチルペンチルチオ、2 - メチルペンチルチオ、3 - メチルペンチルチオ、4 - メチルペンチルチオ、1, 1 - ジメチルブチルチオ、1, 2 - ジメチルブチルチオ、1, 3 - ジメチルブチルチオ、2, 2 - ジメチルブチルチオ、2, 3 - ジメチルブチルチオ、3, 3 - ジメチルブチルチオ、1 - エチルブチルチオ、2 - エチルブチルチオ、1, 1, 2 - トリメチルプロピルチオ、1, 2, 2 - トリメチルプロピルチオ、1 - エチル - 1 - メチルプロピルチオおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロピルチオ；

アルコシカルボニル：カルボニル基（ $-CO-$ ）を介して骨格に結合している 1 から
30
6 個の炭素原子を有する（上記で言及の）アルコキシ基；

アルキルスルファニル：1 から 6 個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐アルキルスルファニル基、例えば $C_1 - C_6$ - アルキルスルファニル（それに限定されるものではない）、例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、1 -
40
メチルエチルスルファニル、ブチルスルファニル、1 - メチルプロピルスルファニル、2 - メチルプロピルスルファニル、1, 1 - ジメチルエチルスルファニル、ペンチルスルファニル、1 - メチルブチルスルファニル、2 - メチルブチルスルファニル、3 - メチルブチルスルファニル、2, 2 - ジメチルプロピルスルファニル、1 - エチルプロピルスルファニル、ヘキシルスルファニル、1, 1 - ジメチルプロピルスルファニル、1, 2 - ジメチルプロピルスルファニル、1 - メチルペンチルスルファニル、2 - メチルペンチルスルファニル、3 - メチルペンチルスルファニル、4 - メチルペンチルスルファニル、1, 1 - ジメチルブチルスルファニル、1, 2 - ジメチルブチルスルファニル、1, 3 - ジメチルブチルスルファニル、2, 2 - ジメチルブチルスルファニル、2, 3 - ジメチルブチルスルファニル、3, 3 - ジメチルブチルスルファニル、1 - エチルブチルスルファニル、2 - エチルブチルスルファニル、1, 1, 2 - トリメチルプロピルスルファニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルファニル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルスルファニルおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロピルスルファニル；

アルキルスルフィニル：1 から 6 個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐アルキルスルフィニル基、例えば $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル（それに限定されるものではない）、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、1
50

- メチルエチルスルフィニル、ブチルスルフィニル、1 - メチルプロピルスルフィニル、2 - メチルプロピルスルフィニル、1, 1 - ジメチルエチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、1 - メチルブチルスルフィニル、2 - メチルブチルスルフィニル、3 - メチルブチルスルフィニル、2, 2 - ジメチルプロピルスルフィニル、1 - エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、1, 1 - ジメチルプロピルスルフィニル、1, 2 - ジメチルプロピルスルフィニル、1 - メチルペンチルスルフィニル、2 - メチルペンチルスルフィニル、3 - メチルペンチルスルフィニル、4 - メチルペンチルスルフィニル、1, 1 - ジメチルブチルスルフィニル、1, 2 - ジメチルブチルスルフィニル、1, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、2, 2 - ジメチルブチルスルフィニル、2, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、3, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、1 - エチルブチルスルフィニル、2 - エチルブチルスルフィニル、1, 1, 2 - トリメチルプロピルスルフィニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルフィニル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルスルフィニルおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロピルスルフィニル；

10

アルキルスルホニル：1 から 6 個の炭素原子を有する飽和の直鎖もしくは分岐アルキルスルホニル基、例えば $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル（それに限定されるものではない）、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、1 - メチルエチルスルホニル、ブチルスルホニル、1 - メチルプロピルスルホニル、2 - メチルプロピルスルホニル、1, 1 - ジメチルエチルスルホニル、ペンチルスルホニル、1 - メチルブチルスルホニル、2 - メチルブチルスルホニル、3 - メチルブチルスルホニル、2, 2 - ジメチルプロピルスルホニル、1 - エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、1, 1 - ジメチルプロピルスルホニル、1, 2 - ジメチルプロピルスルホニル、1 - メチルペンチルスルホニル、2 - メチルペンチルスルホニル、3 - メチルペンチルスルホニル、4 - メチルペンチルスルホニル、1, 1 - ジメチルブチルスルホニル、1, 2 - ジメチルブチルスルホニル、1, 3 - ジメチルブチルスルホニル、2, 2 - ジメチルブチルスルホニル、2, 3 - ジメチルブチルスルホニル、3, 3 - ジメチルブチルスルホニル、1 - エチルブチルスルホニル、2 - エチルブチルスルホニル、1, 1, 2 - トリメチルプロピルスルホニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルホニル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルスルホニルおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロピルスルホニル；

20

シクロアルキル：3 から 10 個の炭素環員を有する単環式の飽和炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル（これらに限定されるものではない）；

30

ハロアルキル：1 から 8 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基（上記で言及のもの）であって、その基において水素原子の一部または全てが上記のハロゲン原子によって置き換わっていても良いもの、例えば $C_1 - C_3$ - ハロアルキル（それに限定されるものではない）、例えばクロロメチル、プロモメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1 - クロロエチル、1 - プロモエチル、1 - フルオロエチル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - クロロ - 2 - フルオロエチル、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジクロロ - 2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、ペンタフルオロエチルおよび 1, 1, 1 - トリフルオロプロポ - 2 - イル；

40

ハロアルコキシ：1 から 8 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基（上記で言及のもの）であって、その基において水素原子の一部または全てが上記のハロゲン原子によって置き換わっていても良いもの、例えば $C_1 - C_3$ - ハロアルコキシ（それに限定されるものではない）、例えばクロロメトキシ、プロモメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロフルオロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、1 - クロロエトキシ、1 - プロモエトキシ、1 - フルオロエトキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、2 - クロロ - 2 - フルオロエトキシ、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2 - ジクロロ - 2 -

50

フルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシおよび 1, 1, 1 - トリフルオロプロパ - 2 - オキシ;

ハロアルキルチオ: 1 から 8 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキルチオ基 (上記で言及のもの) であって、その基において水素原子の一部または全てが上記のハロゲン原子によって置き換わっていても良いもの、例えば $C_1 - C_3$ - ハロアルキルチオ (それに限定されるものではない)、例えばクロロメチルチオ、ブromoメチルチオ、ジクロロメチルチオ、トリクロロメチルチオ、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、クロロフルオロメチルチオ、ジクロロフルオロメチルチオ、クロロジフルオロメチルチオ、1 - クロロエチルチオ、1 - ブromoエチルチオ、1 - フルオロエチルチオ、2 - フルオロエチルチオ、2, 2 - ジフルオロエチルチオ、2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオ、2 - クロロ - 2 - フルオロエチルチオ、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチルチオ、2, 2 - ジクロロ - 2 - フルオロエチルチオ、2, 2, 2 - トリクロロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオおよび 1, 1, 1 - トリフルオロプロパ - 2 - イルチオ;

ヘテロアリール: 酸素、窒素および硫黄からなる群からの 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の完全不飽和単環式環系 (環が複数の酸素原子を含む場合、それらは直接隣接はしていない。);

1 から 4 個の窒素原子または 1 から 3 個の窒素原子と 1 個の硫黄もしくは酸素原子を含む 5 員ヘテロアリール: 炭素原子に加えて、1 から 4 個の窒素原子または 1 から 3 個の窒素原子と 1 個の硫黄もしくは酸素原子を環員として含むことができる 5 員ヘテロアリール基、例えば 2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - イソチアゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、5 - ピラゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルおよび 1, 3, 4 - トリアゾール - 2 - イル (これらに限定されるものではない);

窒素を介して結合して 1 から 4 個の窒素原子を含む 5 員ヘテロアリール、または窒素を介して結合して 1 から 3 個の窒素原子を含むベンゾ縮合 5 員ヘテロアリール: 炭素原子に加えて、それぞれ 1 から 4 個の窒素原子および 1 から 3 個の窒素原子を環員として含むことができ、2 個の隣接する炭素環員または窒素および隣接する炭素環員がブタ - 1, 3 - ジエン - 1, 4 - ジイル基 (1 個もしくは 2 個の炭素原子が窒素原子によって置き換わっていても良い) によって架橋されていても良く、これらの環が窒素環員の一つを介して骨格に結合している 5 員ヘテロアリール基、例えば 1 - ピロリル、1 - ピラゾリル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1 - イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 3, 4 - トリアゾール - 1 - イル (これらに限定されるものではない);

1 から 4 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリール: 炭素原子に加えて、1 から 3 個または 1 から 4 個の窒素原子を環員として含むことができる 6 員ヘテロアリール基、例えば 2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イルおよび 1, 2, 4, 5 - テトラジン - 3 - イル (これらに限定されるものではない);

1 から 3 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素もしくは硫黄原子を含むベンゾ縮合 5 員ヘテロアリール: 例えば 1 H - インドール - 1 - イル、1 H - インドール - 2 - イル、1 H - インドール - 3 - イル、1 H - インドール - 4 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インドール - 6 - イル、1 H - インドール - 7 - イル、1 H - ベンズ

10

20

30

40

50

イミダゾール - 1 - イル、1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、1 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル、ベンズイミダゾール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 1 - イル、1 H - インダゾール - 3 - イル、1 H - インダゾール - 4 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 6 - イル、1 H - インダゾール - 7 - イル、2 H - インダゾール - 2 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イル、1 - ベンゾフラン - 3 - イル、1 - ベンゾフラン - 4 - イル、1 - ベンゾフラン - 5 - イル、1 - ベンゾフラン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 7 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 4 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 6 - イル、1 - ベンゾチオフェン - 7 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルおよび 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル（これらに限定されるものではない）、

10

1 から 3 個の窒素原子を含むベンゾ縮合 6 員ヘテロアリアル：例えばキノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノリン - 4 - イル、キノリン - 5 - イル、キノリン - 6 - イル、キノリン - 7 - イル、キノリン - 8 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル、イソキノリン - 4 - イル、イソキノリン - 5 - イル、イソキノリン - 6 - イル、イソキノリン - 7 - イル、およびイソキノリン - 8 - イル（これらに限定されるものではない）；

複素環：1 から 4 個の酸素、窒素および硫黄からなる群からのヘテロ原子を含む 3 から 15 員の飽和もしくは部分不飽和複素環：炭素環原子に加えて、1 から 3 個の窒素原子および / または 1 個の酸素もしくは硫黄原子または 1 個もしくは 2 個の酸素および / または硫黄原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環（環が複数の酸素原子を含む場合、それらは直接隣接していない）；例えばオキシラニル、アジリジニル、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチエニル、3 - テトラヒドロチエニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、3 - イソオキサゾリジニル、4 - イソオキサゾリジニル、5 - イソオキサゾリジニル、3 - イソチアゾリジニル、4 - イソチアゾリジニル、5 - イソチアゾリジニル、3 - ピラゾリジニル、4 - ピラゾリジニル、5 - ピラゾリジニル、2 - オキサゾリジニル、4 - オキサゾリジニル、5 - オキサゾリジニル、2 - チアゾリジニル、4 - チアゾリジニル、5 - チアゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、1, 2, 4 - オキサジアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾリジン - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾリジン - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾリジン - 3 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾリジン - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾリジン - 2 - イル、1, 3, 4 - トリアゾリジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロフル - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロフル - 3 - イル、2, 4 - ジヒドロフル - 2 - イル、2, 4 - ジヒドロフル - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2, 4 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2, 4 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2 - ピロリン - 2 - イル、2 - ピロリン - 3 - イル、3 - ピロリン - 2 - イル、3 - ピロリン - 3 - イル、2 - イソオキサゾリン - 3 - イル、3 - イソオキサゾリン - 3 - イル、4 - イソオキサゾリン - 3 - イル、2 - イソオキサゾリン - 4 - イル、3 - イソオキサゾリン - 4 - イル、4 - イソオキサゾリン - 4 - イル、2 - イソオキサゾリン - 5 - イル、3 - イソオキサゾリン - 5 - イル、4 - イソオキサゾリン - 5 - イル、2 - イソチアゾリン - 3 - イル、3 - イソチアゾリン - 3 - イル、4 - イソチアゾリン - 3 - イル、2 - イソチアゾリン - 4 - イル、3 - イソチアゾリン - 4 - イル、4 - イソチアゾリン - 4 - イル、2 - イソチアゾリン - 5 - イル、3 - イソチアゾリン - 5 - イル、4 - イソチアゾリン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロピラゾール - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロピラゾール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロピラゾール - 5 - イル、3, 4 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル、3, 4 - ジヒドロピラゾール - 3 - イル、3, 4 - ジヒドロピラゾール - 4 - イル、3, 4 - ジヒドロピラゾール - 5 - イル、4, 5 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル、4, 5 - ジヒドロピラゾール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロピラゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロピラゾール - 5 - イル、2

20

30

40

50

、 3 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、 2
、 3 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、 3
、 4 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、 3 , 4 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、 3
、 4 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、 3 , 4 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、 3
、 4 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、 3 , 4 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、 3
、 4 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、 2 - ピペリジニル、 3 - ピペリジニル、 4 - ピ
ペリジニル、 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル、 2 - テトラヒドロピラニル、 4 - テトラヒ
ドロピラニル、 2 - テトラヒドロチエニル、 3 - ヘキサヒドロピリダジニル、 4 - ヘキサ
ヒドロピリダジニル、 2 - ヘキサヒドロピリミジニル、 4 - ヘキサヒドロピリミジニル、
5 - ヘキサヒドロピリミジニル、 2 - ピペラジニル、 1 , 3 , 5 - ヘキサヒドロトリアジ
ン - 2 - イルおよび 1 , 2 , 4 - ヘキサヒドロトリアジン - 3 - イルなど（これらに限定
されるものではない）。

10

【 0 0 3 7 】

自然の法則と矛盾しているため、当業者であればその専門知識に基づいて除外している
と考えられる組み合わせは含まれない。例えば、3 以上の隣接する酸素原子を有する環構
造は除外される。

【 0 0 3 8 】

本発明はさらに、本発明による式 [I] の複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールの製造方
法に関する。

【 0 0 3 9 】

20

方法および中間体の説明

式 [I] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールは、各種方法で製造するこ
とができる。下記において、可能な方法を最初に模式的に示し、次に詳細に説明する。別
段の断りがない限り、言及される残基は、図式の下に示される意味を有する。

【 0 0 4 0 】

式 [I] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールは、下記の図式に従って方
法によって製造することができる。

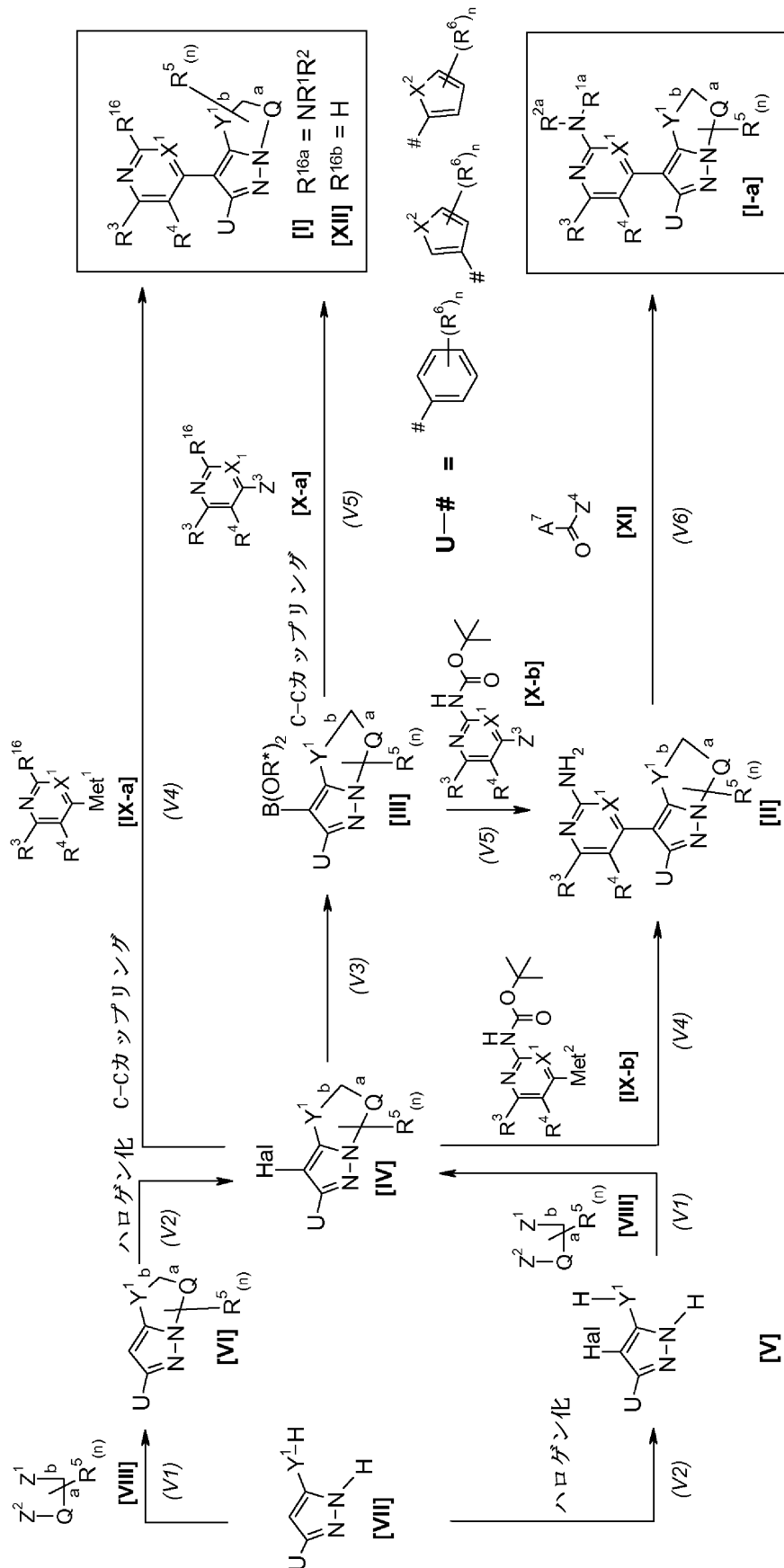
【 0 0 4 1 】

図式 1

【 0 0 4 2 】

30

【化 6】



10

20

30

40

50

Z^1 = 例えば Cl、Br、I、-OTos、-OMs、-OH

Z^2 = 例えば Cl、Br、I、-OTos、-OMs、-OH

Z^3 = 例えば Cl、Br

Z^4 = 例えば Cl、-OH

A^7 = 例えば R^7 、-OR⁷

Y^1 = O、S

Q = C、C-C、C-Si

R^{1a} = C(O)OR⁷、C(OSR⁷)、C(S)OR⁷、C(OR⁷)、C(S)
 R^7 、C(ONR⁷R⁸)

R^{2a} = H、C(O)OR⁷、C(OSR⁷)、C(S)OR⁷、C(OR⁷)、C(S)
 R^7

R^{16} = H、Hal、S-アルキル、NR¹R²

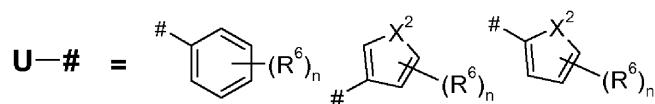
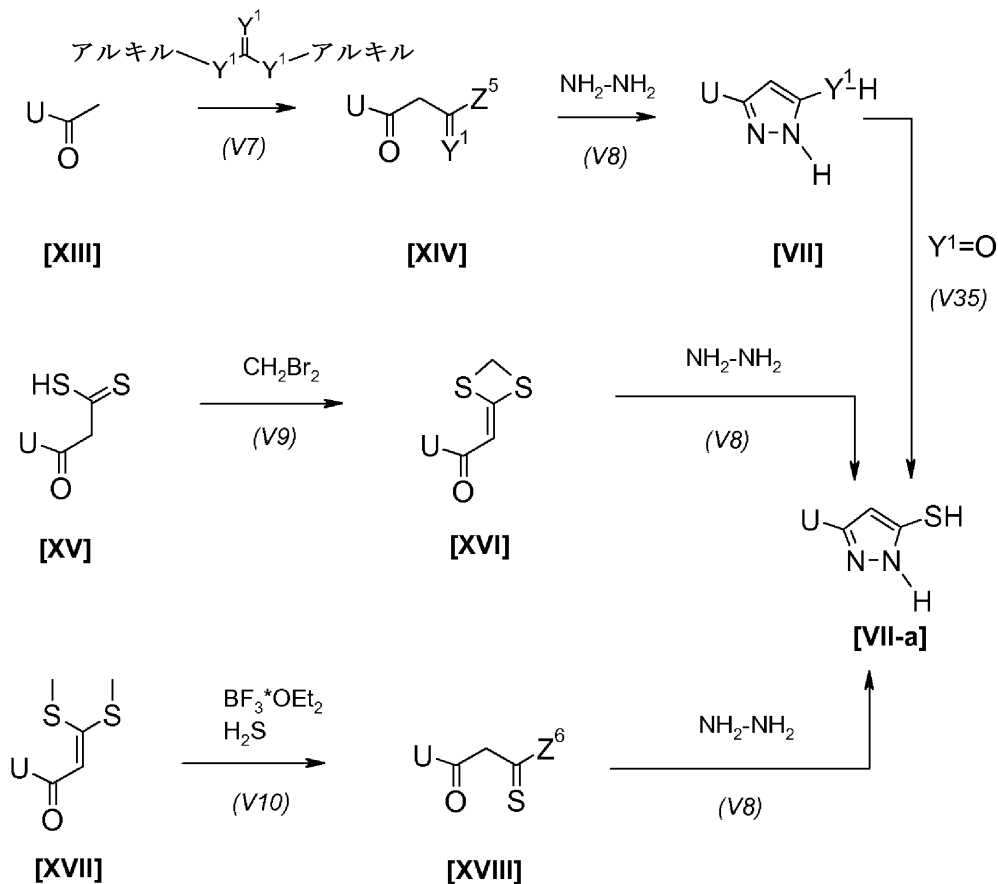
さらに、式 [VII] および [VII-a] の中間体は、方法 B によって製造することができる (図式 2)。

【0043】

図式 2

【0044】

【化 7】



Z^5 = 例えば O-アルキル、S-アルキル

Y^1 = O、S

Z⁶ = 例えば S - アルキル

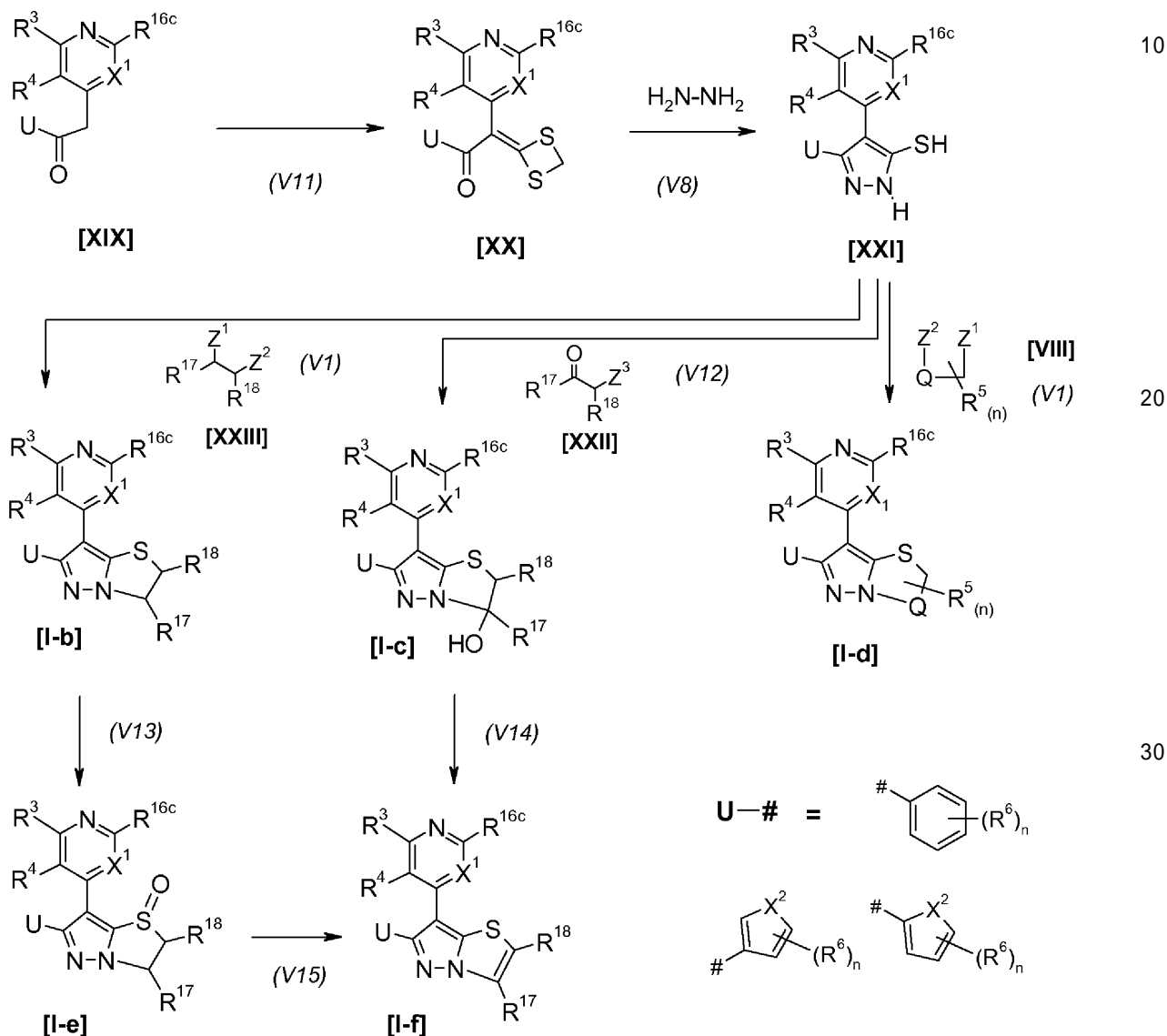
さらに、式 [I - b] から [I - f] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールも、方法 C によって製造することができる (図式 3)。

【 0 0 4 5 】

図式 3

【 0 0 4 6 】

【 化 8 】



Z¹ = 例えば Cl、Br、I、-OTos、-OMs、-OH

Z² = 例えば Cl、Br、I、-OTos、-OMs、-OH

Z³ = 例えば Cl、Br

R^{16c} = H、NR¹R²

R¹⁷、R¹⁸ = H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環 (R¹¹ によってモノ置換または多置換されていても良い)

さらに、式 [I - g] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールおよび一般式 [II] の中間体も、方法 D によって製造することができる (図式 4)。

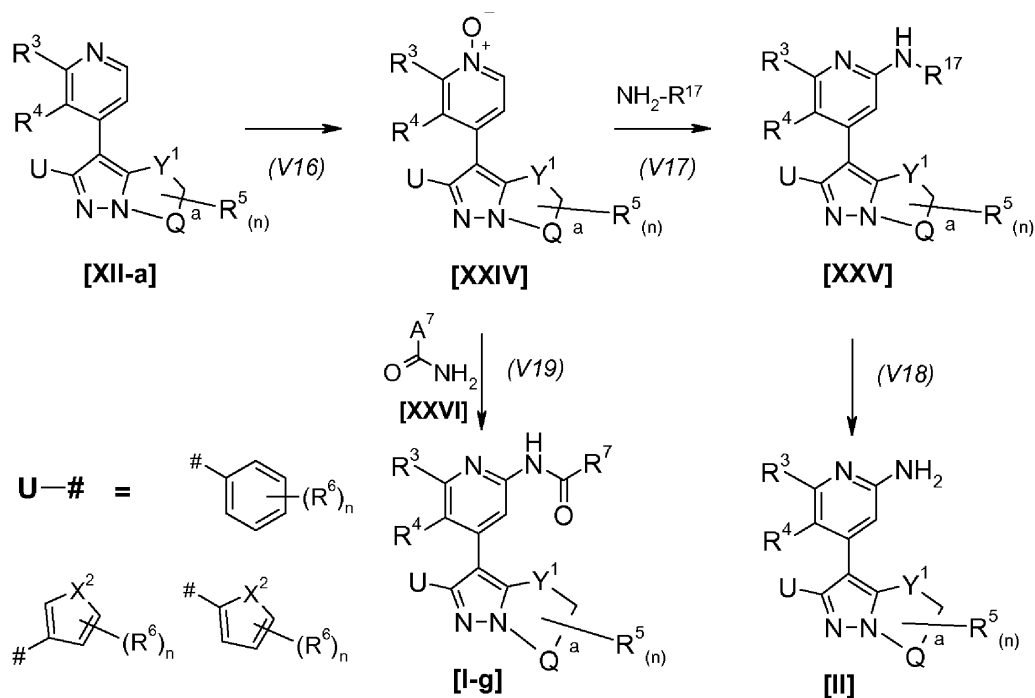
【 0 0 4 7 】

図式 4

【 0 0 4 8 】

50

【化 9】



10

20

R^{17} = 例えば *tert*-ブチル、ベンジル、
 Y^1 = O、S
 a = 単結合または二重結合

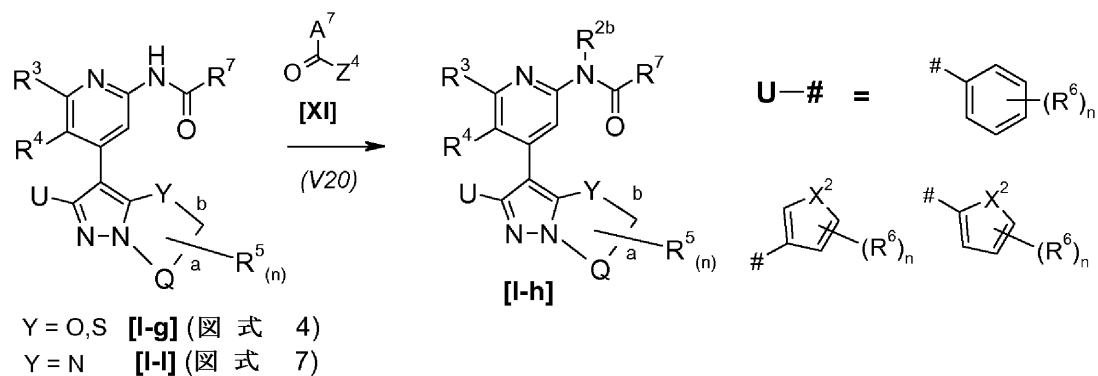
さらに、式【I-h】の本発明による複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールも、方法 E によって製造することができる(図式 5)。

【0049】

図式 5

【0050】

【化 10】



30

40

$\text{R}^{2b} = \text{C(O)OR}^{7*}$ 、 C(O)SR^{7*} 、 C(S)OR^{7*} 、 C(O)R^{7*} 、 C(S)R^{7*} (一方、 R^{7*} は R^7 と同一であっても、異なっても良い)
 $\text{Y}^1 = \text{O}$ 、S、N
 a 、 b = 単結合もしくは二重結合

さらに、式【VI】の中間体は、方法 F によって製造することができる(図式 6)。

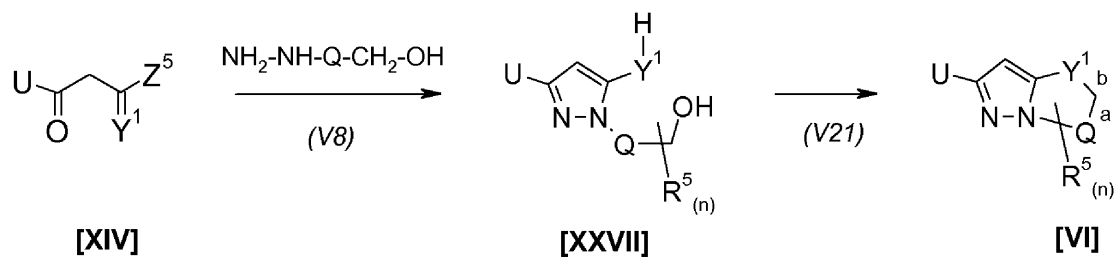
【0051】

図式 6

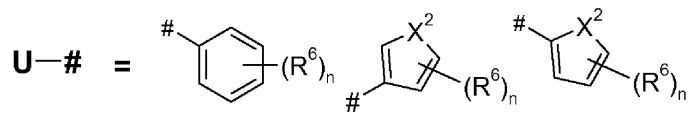
【0052】

50

【化 1 1】



10



$\text{Z}^5 =$ 例えば O - アルキル、S - アルキル

$\text{Y}^1 = \text{O}, \text{S}$

さらに、式 [I] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールも、方法 G によって製造することができる (図式 7)。

【 0 0 5 3 】

20

図式 7

【 0 0 5 4 】

[illegible]

10

20

30

40

$\text{Met}^2 = \text{例えば} -\text{B}(\text{OR}^*)_2$

$\text{Z}^4 = \text{例えば} \text{Cl}, \text{Br}$

$\text{A}^7 = \text{例えば} \text{R}^7, -\text{OR}^7$

$\text{R}^{1a} = \text{C}(\text{O})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{SR}^7, \text{C}(\text{S})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{R}^7, \text{C}(\text{S})\text{R}^7, \text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$

$\text{R}^{2a} = \text{H}, \text{C}(\text{O})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{SR}^7, \text{C}(\text{S})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{R}^7, \text{C}(\text{S})\text{R}^7$

$\text{R}^{5a} = \text{C}(\text{O})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{SR}^7, \text{C}(\text{S})\text{OR}^7, \text{C}(\text{O})\text{R}^7, \text{C}(\text{S})\text{R}^7, \text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$

10

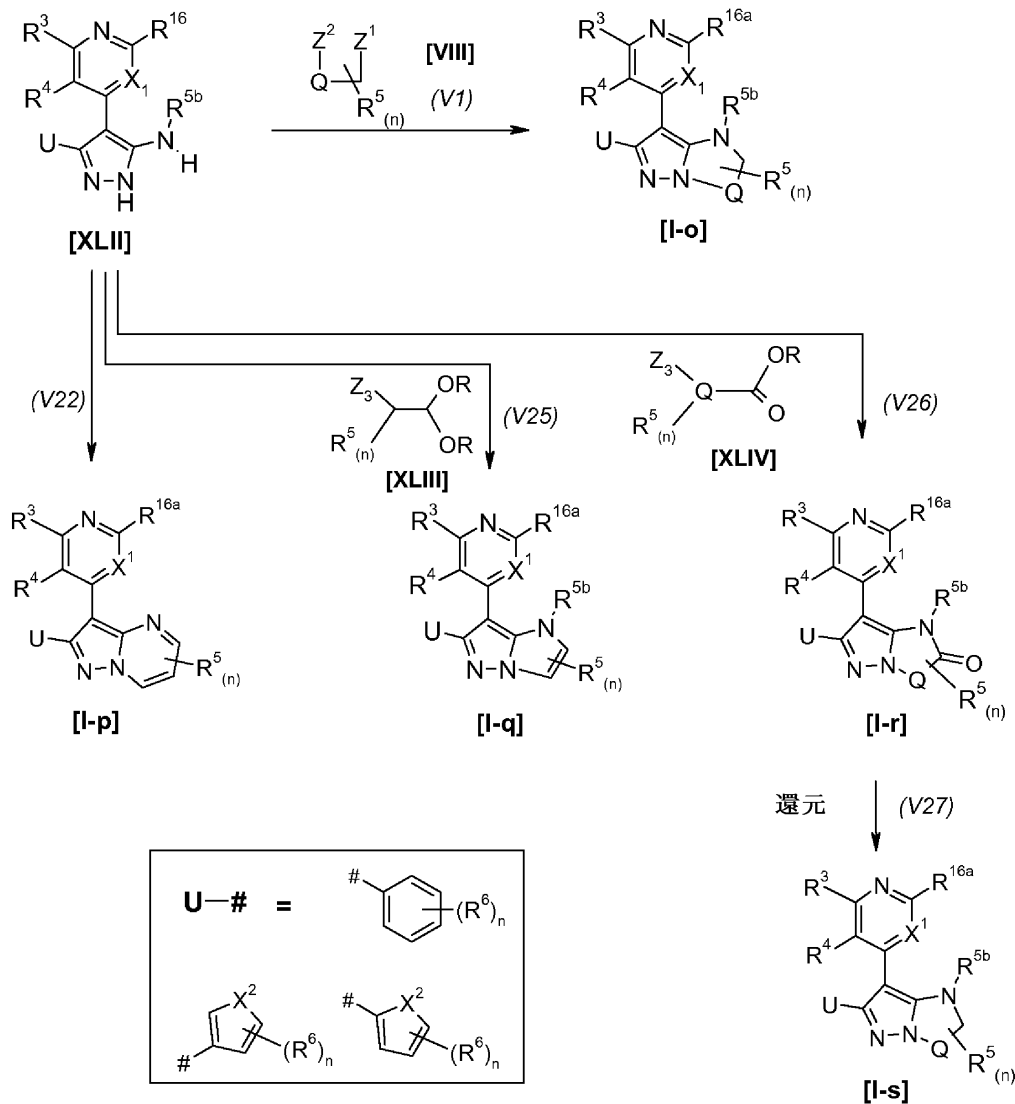
さらに、式 [I-o] から [I-s] の本発明による複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールも、方法Hによって製造することができる(図式8)。

【0055】

図式8

【0056】

【化13】



20

30

40

$\text{Z}^1 = \text{例えば} \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, -\text{OTos}, -\text{OMs}, -\text{OH}$

$\text{Z}^2 = \text{例えば} \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, -\text{OTos}, -\text{OMs}, -\text{OH}$

$\text{Z}^3 = \text{例えば} \text{Cl}, \text{Br}$

$\text{R}^{16} = \text{H}, \text{Hal}, \text{S-アルキル}, \text{NR}^1\text{R}^2$

$\text{R}^{16a} = \text{NR}^1\text{R}^2$

50

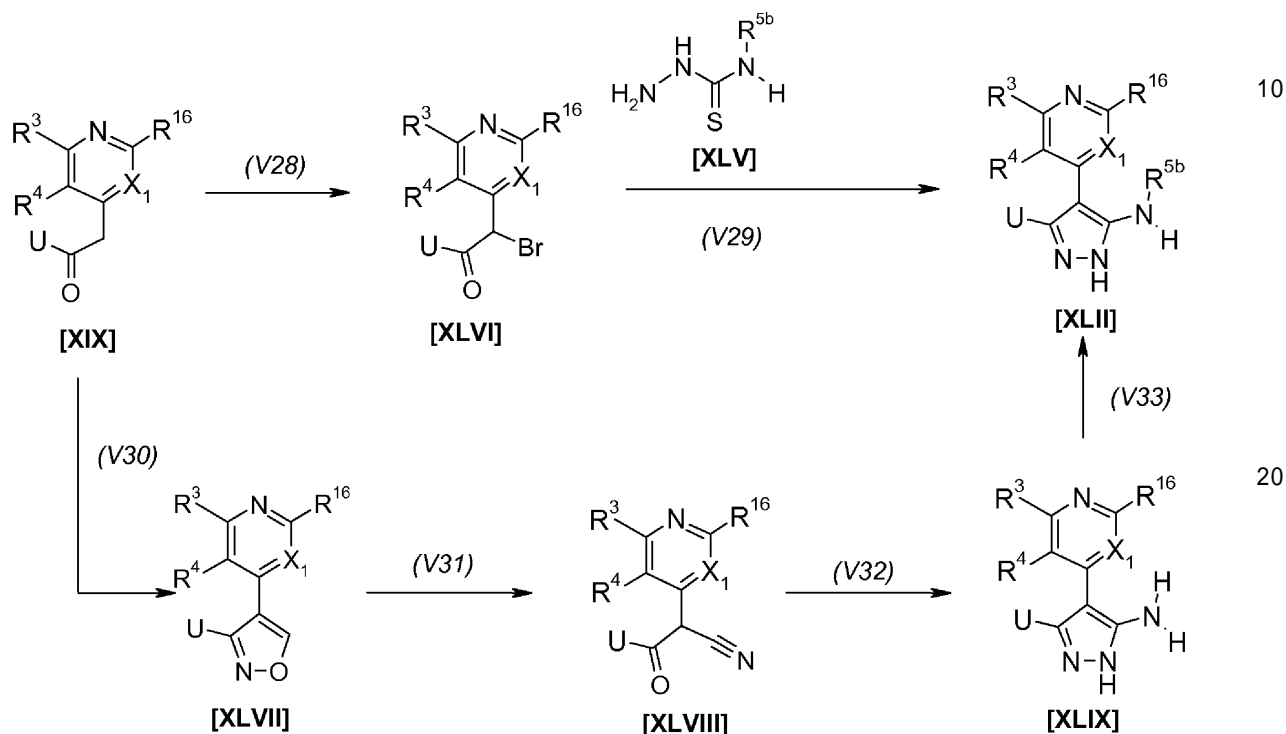
さらに、一般式 [X L I I] の中間体も、方法 I によって製造することができる (図式 9) 。

【 0 0 5 7 】

図式 9

【 0 0 5 8 】

【 化 1 4 】



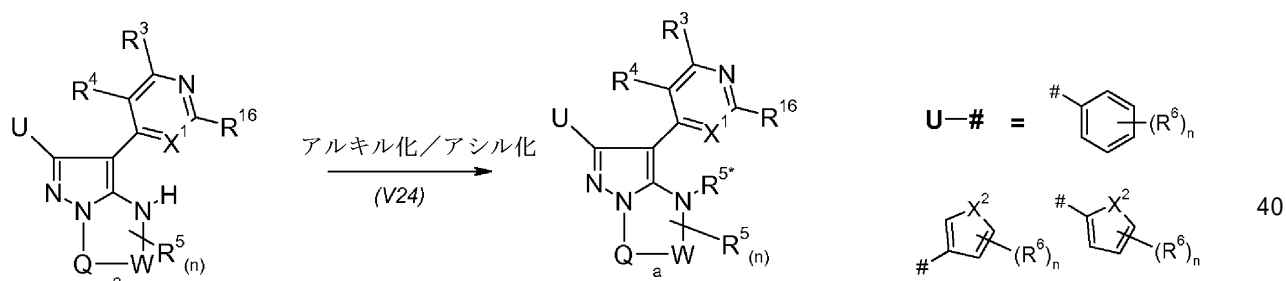
さらに、式 [I - u] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールおよび一般式 [L] の中間体も、方法 J によって製造することができる (図式 1 0) 。

【 0 0 5 9 】

図式 1 0

【 0 0 6 0 】

【 化 1 5 】



[I-t] $R^{16a} = NR^1R^2$

[L] $R^{16e} = H, \text{Hal}, \text{SR}$

[I-u] $R^{16a} = NR^1R^2$

[L] $R^{16e} = H, \text{Hal}, \text{SR}$

R^{5*} は R^5 と同一であっても、異なっても良い。

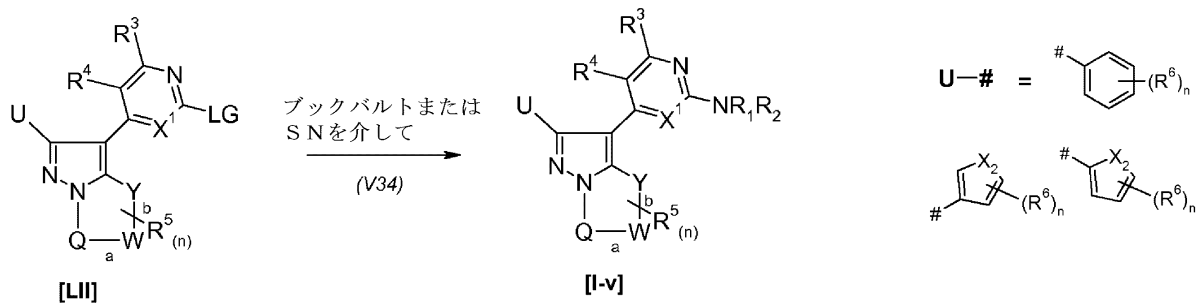
さらに、式 [I - v] の本発明による複素環ピリ (ミ) ジニルピラゾールも、方法 K によって製造することができる (図式 1 1) 。

【 0 0 6 1 】

図式 1 1

【 0 0 6 2 】

【 化 1 6 】



10

LG = ハロゲン、SMe

L G = ハロゲン、SMe

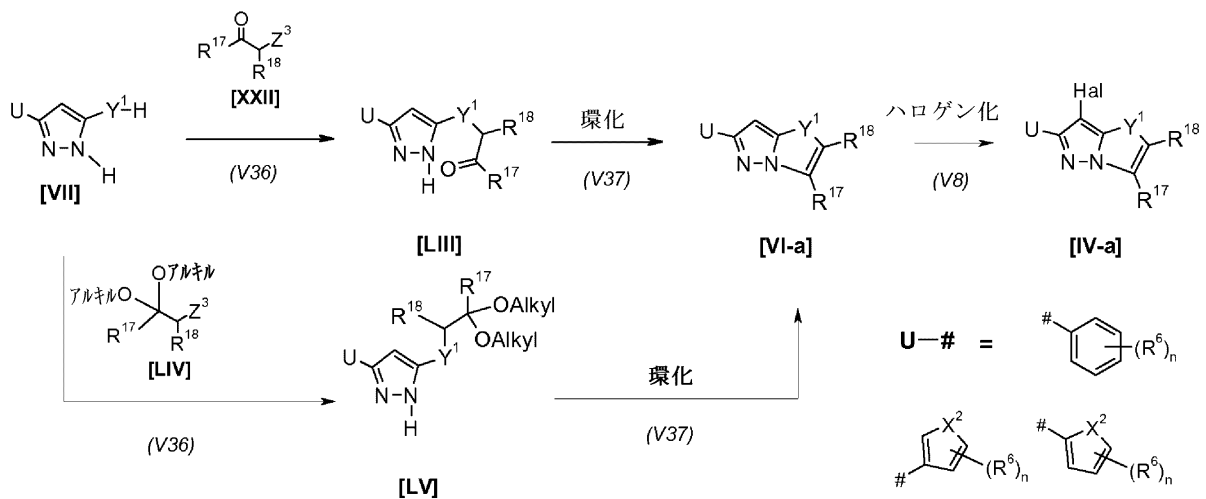
さらに、一般式 [I V] の中間体も、方法 L によって製造することができる (図式 1 2)。

【 0 0 6 3 】

図式 1 2

【 0 0 6 4 】

【 化 1 7 】



30

 $Y^1 = O, S$ $Z^3 =$ 例えば Cl、Br

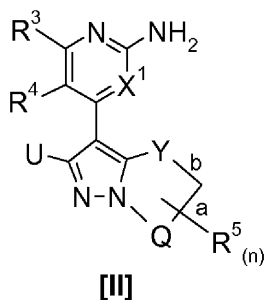
R^{17} 、 $R^{18} =$ H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環
(R^{11} によってモノ置換または多置換されていても良い)

式 [I I] の化合物：

【 0 0 6 5 】

40

【化 18】



10

(記号 Y、Q、X¹、R³、R⁴ および R⁵ は、上記の一般的、好ましい、特に好ましい、非常に特に好ましい意味を有する。) およびその塩は新規である。

【0066】

例えば、下記の表で列記される式 [I I] の化合物は新規である。

【0067】

【表 1】

番号	名称	U	R ⁵	X ¹	Y	Q	b	LogP (pH2.3) ¹	[M+H] ⁺ ピーク ²
[II-1]	4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	フェニル	H	CH	O	CH ₂ -CH ₂ -	単結合	0.87	293.1
[II-2]	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-アミン	4-フルオロフェニル	H	CH	O	CH ₂ -CH ₂ -	単結合	0.95	311.1
[II-3]	4-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-アミン	2,4-ジフルオロフェニル	H	CH	O	CH ₂ -CH ₂ -	単結合	1.01	329.1
[II-a-1]	4-(2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	フェニル	H	CH	N	CH=CH	二重結合	0.98	288.0
[II-b-1]	4-(2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	フェニル	H	CH	N	CH ₂ -CH ₂	単結合	1.05	292.2
[II-4]	4-[7-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5,1-b][1,3,5]オキシアザシリン-8-イル]ピリジン-2-アミン	4-フルオロフェニル	Me	CH	O	CH ₂ -Si(CH ₃) ₂ -	単結合	1.66	355.0
[II-12]	4-[3,3-ジメチル-7-(2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5,1-b][1,3,5]オキシアザシリン-8-イル]ピリジン-2-アミン	2-チエニル	Me	CH	O	CH ₂ -Si(CH ₃) ₂ -	単結合	1.55	343.2

20

30

R³ , R⁴ = H

「 a 」は単結合である。

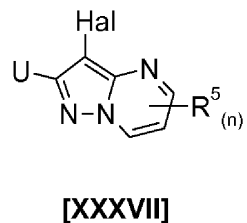
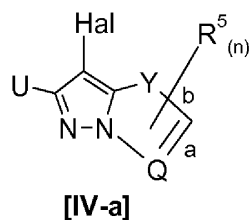
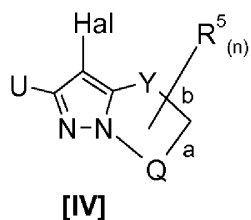
40

【0068】

式 [I V]、[I V - a] および [X X X V I I] の化合物：

【0069】

【化 19】



(記号 Y、Q、R⁵ は、上記の一般的、好ましい、特に好ましい、非常に特に好ましい意味を有する。) およびその塩は新規である。

10

【0070】

例えば、下記の表に挙げた式 [IV] および [XXXVII] の化合物は新規である。

【0071】

【表 2】

番号	名称	U	Hal	R ⁵	Y	Q	a	b	LogP (pH2.3) ¹	[M+H] ⁺ ピーク ²
[IV-1]	3-ブromo-2-フェニル -6,7-ジヒドロ-5H-ピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサ ジン	フェニル	Br	H	O	-CH ₂ -CH ₂ -	単結合	単結合	2.66	281.0
[IV-2]	3-ブromo-2-(4-フルオ ロフェニル)-6,7-ジヒ ドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロ フェニル	Br	H	O	-CH ₂ -CH ₂ -	単結合	単結合	2.86	299.0
[IV-3]	3-ブromo-2-(2,4-ジフル オロフェニル)-6,7-ジ ヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	2,4-ジフル オロフェニル	Br	H	O	-CH ₂ -CH ₂ -	単結合	単結合	2.70	317.0
[IV-4]	7-ブromo-6-(4-フルオ ロフェニル)-2,3-ジヒ ドロピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサゾー ル	4-フルオロ フェニル	Br	H	O	-CH ₂ -	単結合	単結合	2.69	285.0
[IV-5]	8-ブromo-7-(4-フルオ ロフェニル)-3,3-ジメ チル-3,4-ジヒドロ-2H- ピラゾロ[5,1-b][1,3,5] オキシアザシリン	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH ₂ -SiMe ₂ -	単結合	単結合	3.83	341.0
[IV-6]	3-ブromo-2-(4-フルオ ロフェニル)-7-メチル -6,7-ジヒドロ-5H-ピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサ ジン	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH(Me)-CH ₂ -	単結合	単結合	3.36	312.9
[IV-7]	3-ブromo-6,6-ジフルオ ロ-2-(4-フルオロフェ ニル)-6,7-ジヒドロ -5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロ フェニル	Br	F	O	-CH ₂ -CF ₂ -	単結合	単結合	3.30	333.0
[IV-8]	7-ブromo-6-(4-フルオ ロフェニル)-2,3-ジメ チル-2,3-ジヒドロピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサ ゾール	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH(Me)-	単結合	単結合	3.39 &3.46	312.9
[IV-9a]	rac-トランス-3-ブromo -2-(4-フルオロフェニ ル)-5,7-ジメチル-6,7- ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH(Me)-	単結合	単結合	3.91	324.9
[IV-9b]	Rac-シス-3-ブromo -2-(4-フルオロフェニ ル)-5,7-ジメチル-6,7- ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH(Me)-	単結合	単結合	3.68	324.9
[IV-10]	3-ブromo-2-(4-フルオ ロフェニル)-6,6-ジメ チル-6,7-ジヒドロ-5H- ピラゾロ[5,1-b][1,3]オ キサジン	4-フルオロ フェニル	Br	Me	O	-CH ₂ -CMe ₂ -	単結合	単結合	3.63	325.0
[IV-11]	3-ブromo-2-(4-フルオ ロフェニル)-6-メチル -6,7-ジヒドロ-5H-ピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサ ジン-6-カルボニトリ ル	4-フルオロ フェニル	Br	CN	O	-CH ₂ -C(CN)Me-	単結合	単結合	2.94	336.1
[IV-12]	8-ブromo-3,3-ジメチル -7-(2-チエニル)-3,4-ジ ヒドロ-2H-ピラゾロ [5,1-b][1,3,5]オキシア ザシリン	2-チエニル	Br	Me	O	-CH ₂ -CMe ₂ -	単結合	単結合	3.58	329.0

10

20

30

40

番号	名称	U	Hal	R ⁵	Y	Q	a	b	LogP (pH2.3) ¹	[M+H] ⁺ ピーク ²
[IV-a-1]	7-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	Br	Me	O	-C(Me)=CH-	二重結合	単結合	3.56	295.0
[IV-a-2]	7-ブromo-3-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	Br	Et	O	-C(Et)=CH-	二重結合	単結合	4.18	311.0
[IV-a-3]	7-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	Br	H	O	-CH=CH-	二重結合	単結合	3.07	282.9
[IV-a-4]	7-ブromo-6-フェニルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	フェニル	Br	H	O	-CH=CH-	二重結合	単結合	2.91	263.0
[XXXVII-1]	3-ブromo-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン	フェニル	Br	H	N	-CH=CH-	単結合	二重結合	2.63	274.0
[XXXVII-2]	3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン	4-フルオロフェニル	Br	H	N	-CH=CH-	単結合	二重結合	2.80	292.0

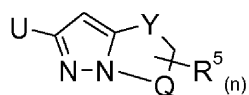
10

式 [V I] および [V I - a] の化合物 :

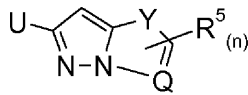
【 0 0 7 2 】

【 化 2 0 】

20



[VI]



[VI-a]

(記号 Y、Q、R⁵ は、上記の一般的、好ましい、特に好ましい、非常に特に好ましい意味を有する。) およびその塩は新規である。

【 0 0 7 3 】

例えば、下記の表に挙げた式 [V I] の化合物は新規である。

【 0 0 7 4 】

30

【表 3】

番号	名称	U	Y	Q	R ⁵	LogP (pH2.3) ¹	[M+H] ⁺ ピーク ²
[VI-1]	2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	フェニル	O	CH ₂ -CH ₂ -	H	2.04	201.1
[VI-2]	2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ -5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロフェニル	O	CH ₂ -CH ₂ -	H	2.18	219.2
[VI-3]	2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ -5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン	2,4-ジフルオロフェニル	O	CH ₂ -CH ₂ -	H	2.38	237.1
[VI-4]	2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-6,7- ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキ サジン	4-フルオロフェニル	O	-CH(Me)-CH ₂ -	Me	2.65	233.1
[VI-5]	7-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル -3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5,1-b][1,3,5] オキシアザシリン	4-フルオロフェニル	O	-CH ₂ -SiMe ₂ -	Me	3.11	363.1
[VI-6]	6-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール	4-フルオロフェニル	S	-CH ₂ -	H	2.53	221.0
[VI-7]	6,6-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)- 6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン	4-フルオロフェニル	O	-CH ₂ -CF ₂ -	F	-	255.09
[VI-8]	6-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジメチル -2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキ サゾール	4-フルオロフェニル	O	-CH(Me)-	Me	-	233.01
[VI-9]	2-(4-フルオロフェニル)-5,7-ジメチル -6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3] オキサジン	4-フルオロフェニル	O	-CH(Me)-CH ₂ -	Me	-	244.7
[VI-10]	2-(4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル -6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3] オキサジン	4-フルオロフェニル	O	-CH ₂ -C(Me) ₂ -	Me	2.96	247.1
[VI-11]	2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-6,7- ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキ サジン-6-カルボニトリル	4-フルオロフェニル	O	-CH ₂ -C(CN)Me-	CN	2.39	258.1
[VI-a-1]	6-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	O	-C(Me)=CH-	Me	-	217.2
[VI-a-2]	3-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピラ ゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	O	-C(Et)=CH-	Et	-	231.0
[VI-a-3]	6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサゾール	4-フルオロフェニル	O	-CH=CH-	H	-	203.0
[VI-a-4]	6-フェニルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサ ゾール	フェニル	O	-CH=CH-	H	-	185.0

¹ log P 値を求めるに際し、下記の方法を用いた。

【0075】

² 記載の質量は、強度が最も高い [M+H]⁺ イオンの同位体パターンのピークである。
[M-H]⁻ イオンが検出されなかった場合、質量値には 2 を付している。

【0076】

方法 A による一般式 [I] を有する化合物の製造は、下記のように行うことができる。

【0077】

一般式 [VII] を有する化合物をハロゲン化し、式 [V] の化合物を得る。[VII] 型の基質との反応によって、これを [IV] 型の化合物に変換する。あるいは、[VII] 型の基質との反応により、一般式 [VII] を有する化合物を [VI] 型の化合物に変換する。式 [VI] の化合物をハロゲン化して、[IV] 型の化合物を得ることができる。一般式 [IV] の化合物を、C-C カップリングで式 [IX-a] の基質と反応させて、式 [I] の化合物または式 [XII] の化合物を得ることができる (図式 1)。

【0078】

あるいは、ボロン酸エステルとの反応によって、一般式 [IV] のピラゾール化合物を [III] 型の化合物に変換することができる。C-C カップリング反応で、式 [IX-a] の基質との反応によって、これらを式 [I] の化合物に変換することができる (図式 1)。

【0079】

あるいは、C-C カップリング反応での式 [IX-b] の基質との反応とそれに続く脱

10

20

30

40

50

保護によって、[I V] 型の化合物を式 [I I] の化合物に変換することができる。これら化合物も同様に、式 [X I] の基質との反応によって [I - a] 型の化合物に変換される。

【 0 0 8 0 】

さらに、C - Cカップリング反応での式 [X - b] の基質との反応およびそれに続く脱保護によって、[I I I] 型の化合物を式 [I I] の化合物に変換することができる（図式 1 ）。

【 0 0 8 1 】

方法 B による一般式 [V I I] および [V I I - a] を用いる中間体の合成を下記のように行うことができる。

10

【 0 0 8 2 】

公知の方法により、一般式 [X I I I] の化合物を、式 [X I V] の構造に変換する。構造 [X I V] の 1 , 3 - ジケト化合物またはチオケトエステルを、ヒドラジンを用いて式 [V I I] の構造に変換することができる。あるいは、式 [X V] の構造を式 [X V I] のジチエタンに変換することができる。構造 [X V I] の化合物のヒドラジンとの反応によって、構造 [V I I - a] のメルカプトピラゾールが得られる（図式 2 ）。

【 0 0 8 3 】

さらに、ヒドラジンとの反応によって、一般式 [X V I I I] のチオケトエステルから一般式 [V I I - a] の構造を得ることができる。一般式 [X V I I] のジチオケタール類のルイス酸開裂によって、一般式 [X V I I I] の中間体を形成することができる（図式 2 ）。

20

【 0 0 8 4 】

方法 C による一般式 [I - b] から [I - f] を用いる化合物の製造を下記のように行うことができる。

【 0 0 8 5 】

ジハロメタン誘導体の存在下に二硫化炭素と反応させることで、一般式 [X I X] を有する化合物を一般式 [X X] のジチオケタールに変換する。後者をヒドラジンと縮合させて、式 [X X I] のピラゾール誘導体を得る。

【 0 0 8 6 】

さらに、式 [X X I] の基質を、一般式 [X X I I I] の隣接ジハロ誘導体と反応させて、式 [I - b] の化合物を形成することで、ピラゾール位置異性体の混合物を形成することができる。これらは一般的なプロセス、例えばクロマトグラフィー法によって個々の位置異性体に分離することができる。式 [I - b] の化合物を酸化して式 [1 - e] の相当するスルホキシドとすることができ、それについて脱離後にプメラー転位を行って、それぞれ式 [1 - f] の化合物を得ることができる（図式 3 ）。

30

【 0 0 8 7 】

あるいは、式 [X X I] の基質を - ハロケト誘導体 [X X I I] と反応させて、式 [1 - c] の化合物を得ることができる。次に、後者を脱水して、式 [1 - f] の化合物を得ることができる。

【 0 0 8 8 】

40

さらに、一般式 [X X I] の化合物を式 [V I I I] の好適な末端アルキルジハライドと反応させて、式 [I - d]（Q は $(CH_2)_n$ であり、n は上記で定義の通りである。）の化合物を形成することができる（図式 3 ）。

【 0 0 8 9 】

方法 D による式 [I - g] の化合物および一般式 [I I] を有する中間体の合成は下記のように行うことができる。

【 0 0 9 0 】

式 [X I I - a] のピリジン化合物を式 [X X I V] の N - オキサイドに変換する。1 級アミン $(NH_2 R^{17})$ アミンなどの好適な求核剤の存在下にまたはそれによる処理によって、後者をトシル無水物などの好適な求電子性化学種と反応させることで、式 [X X

50

V]の化合物が得られる。さらに、式[XXV]のアミノピリジン(R¹⁷は、tert-ブチルまたはベンジルなどの開裂可能な保護基を表す。)を酸処理によってまたは還元的条件下に式[II]の遊離アミノピリジンに変換することができる。

【0091】

あるいは、カルボキサミド[XXVI]およびオキサリルクロライドからイン・サイツで発生させたアシルイソシアネートとN-オキサイドとの反応により、式[XXIV]の化合物を式[I-g]のアシルアミノピリジンに変換することができる(図式4)。

【0092】

方法Dによる式[I-h]の化合物の合成は、式[XI]の酸ハライドまたはカルバモイルハライドと式[1-g]の化合物との反応によって行うことができる(図式5)。

10

【0093】

方法Fによる式[VI]の中間体の合成は、次のように行うことができる。

【0094】

式[XIV]の化合物をヒドロキシアルキルヒドラジンと反応させて、一般式[XXV]のピラゾールを得る。ヒドロキシ基をイン・サイツで脱離基に変換し、環化させることで、後者を式[VI]の中間体に変換する(図式6)。

【0095】

方法Gによる一般式[I-i]から[I-n]を有する化合物の製造は、次のように行うことができる。

【0096】

20

一般式[XXXV]を有する化合物をハロゲン化して、式[XXXVI]の化合物を得る。置換された1,1,3,3-テトラアルコキシプロパンまたはプロパン-1,3-ジオンとの反応によって、これを[XXXVII]型の化合物に変換する。あるいは、置換された1,1,3,3-テトラアルコキシプロパンまたはプロパン-1,3-ジオンとの反応によって、一般式[XXXV]を有する化合物を[XXXVIII]型の化合物に変換する。式[XXXVIII]の化合物をハロゲン化して、[XXXVI]型の化合物を得ることができる。一般式[XXXVI]の化合物を、C-Cカップリングで式[IX-a]の基質と反応させることで、式[I-i]の化合物または式[XXXIX]の化合物を得ることができる。これら化合物の還元によって、式[I-j]および[XL]の相当するテトラヒドロピラゾロピリミジンが得られる。アルキル化、アシル化またはスルホニルクロライド、カルバモイルクロライドもしくはイソシアネートとの反応によって、これらの化合物を個々に[I-k]および[XLI]型の化合物に変換する(図式7)。

30

【0097】

あるいは、C-Cカップリング反応での式[IX-b]の基質との反応およびそれに続く脱保護によって、[XXXVIII]型の化合物を式[II-a]の化合物に変換することができる。これらの化合物も同様に、式[XI]の基質との反応によって[I-l]型の化合物に変換される。この化合物をさらに還元することで、式[I-m]のテトラヒドロピラゾロピリミジンが得られる(図式7)。

【0098】

さらに、還元により、[II-a]型の化合物を式[II-b]の化合物に変換することができる。式[XI]の基質との反応によって、これらの化合物を[I-n]型の化合物に変換する(図式7)。

40

【0099】

方法Hによる一般式[I-o]から[I-s]を有する化合物の製造は、次のように行うことができる。

【0100】

式[XLII]の化合物を、一般式[VIII]の隣接ジハロ誘導体と反応させて式[I-o]の化合物を形成することで、ピラゾール位置異性体の混合物を形成することができる。これらは、一般的方法、例えばクロマトグラフィー法によって個々の位置異性体に分離することができる(図式8)。

50

【 0 1 0 1 】

あるいは、式 [X L I I] の基質を 1 , 1 , 3 , 3 - テトラアルコキシプロパンまたはプロパン - 1 , 3 - ジオン誘導体と反応させて、式 [1 - p] の化合物を得ることができる。

【 0 1 0 2 】

さらに、式 [X L I I] の基質を式 [X L I I I] の - ハロケタール誘導体と反応させ、さらにアルデヒドまたはケトンの脱保護後に環化させて、式 [1 - q] の化合物を得ることができる。

【 0 1 0 3 】

さらに、一般式 [X L I I] の化合物を式 [X L I V] の好適なハロエステルと反応させて、式 [I - r] の化合物を形成することができる。次に、後者を還元して、式 [1 - s] の化合物を得ることができる (図式 8) 。

10

【 0 1 0 4 】

方法 I による一般式 [X L I I] を有する中間体の製造は、次のように行うことができる。

【 0 1 0 5 】

一般式 [X I X] を有する化合物をハロゲン化し、式 [X L V I] の化合物が得られる。後者を式 [X L V] の基質と縮合させて、式 [X L I I] のピラゾール誘導体を得る (図式 8) 。

【 0 1 0 6 】

20

あるいは、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応およびその後のヒドロキシルアミンとの縮合によって、一般式 [X I X] を有する化合物を式 [X L V I I] のイソオキサゾール誘導体に変換する。後者を - シアノケトンに変換し、次にそれをヒドラジンと縮合して、式 [X L V I I I] のピラゾール誘導体を得る。後者を還元的アミノ化によってアルキル化することで、一般式 [X L I I] のピラゾールを得ることができる (図式 9) 。

【 0 1 0 7 】

方法 J による一般式 [I - u] を有する化合物の製造は、次のように行うことができる。

【 0 1 0 8 】

30

Y = NH である一般式 [I - t] を有する化合物についてアルキル化、アシル化またはスルホニルクロライド、カルバモイルクロライドもしくはイソシアネートとの反応を行って、[I - u] 型の化合物 (Y = N - R⁵) を得ることができる (図式 10) 。

【 0 1 0 9 】

同様に、一般式 [L] を有する化合物を [L I] 型の化合物に変換することができる (図式 10) 。

【 0 1 1 0 】

L G が脱離基である式 [L I I] の化合物について求核置換またはブックバルトカップリングを行って、式 [I - v] のアミノ誘導体を得ることができる (図式 11) 。

【 0 1 1 1 】

40

方法 L による一般式 [I V] を有する中間体の製造は、下記のように行うことができる (図式 12) 。

【 0 1 1 2 】

Y¹ = O , S である一般式 [V I I] を有する化合物を一般式 [X X I I] および [L I V] の化合物でアルキル化して、一般式 [L I I I] および [L V] の化合物を得ることができる。これらの化合物について環化を行って、一般式 [V I - a] の化合物を得ることができる。図式 1 に記載の方法によるハロゲン化によって、一般式 [I V - a] の中間体を得られる。

【 0 1 1 3 】

段階 (V 1)

50

式 [V I] の化合物の合成についての一つの可能性を図式 1 に示してある。

【 0 1 1 4 】

式 [V I] の化合物は、文献に記載の手順と同様にして、必要な場合には溶媒および酸捕捉剤 / 塩基の存在下に、一般式 [V I I I] の基質 (Z^1 および Z^2 は脱離基、例えば Cl、Br、I、- OTos、- OMs などを表す。) と [V I I] 型の化合物を反応させることで合成することができる (Tetrahedron 1998, 54, 9393 - 9400 および J. Org. Chem. 2004, 69 (21), 7058 - 7065)。

【 0 1 1 5 】

同様に、これらの合成方法を、式 [V] のハロゲン化ピラゾールの式 [I V] の化合物 10 への変換にも用いることができる。

【 0 1 1 6 】

さらに、これらの合成方法は、式 [X X I] のメルカプトピラゾールの式 [I - d] および [I - b] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 1 1 7 】

同様に、これらの合成方法は、図式 8 に示したように、式 [X L I I] のアミノピラゾールの式 [I - o] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 1 1 8 】

[V I I] 型の化合物は、例えば公知の文献法 (EP 1 1 1 9 5 6 7、J. Chem. Res. Miniprint; 1996, 3, 785 - 794 および EP 1 2 0 6 4 7 4) によって、ヒドラジン水和物との反応により市販の α -ケトエステルまたはケトチオエステルから製造することができる。

【 0 1 1 9 】

その反応に必要な式 [V I I I] および [X X I I I] の化合物は市販されているか、文献法 (R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, 1999, Wiley-VCH, p. 690 ff. およびそこで引用されている文献) によって製造することができる。

【 0 1 2 0 】

好適な式 [V I I I] および [X X I I I] の化合物の製造のための一つの方法は、例えばアルコールのメタンスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンとの反応 (Org. Lett. 2008, 10, 4425 - 4428) またはトリフェニルホスフィンおよび CCl_4 とのアッペル反応 (例えば Tetrahedron 2008, 64, 7247 - 7251 に記載) によるものである。

【 0 1 2 1 】

一般式 [V I I I] および [X X I I I] の基質の化学構造に応じて、好適な溶媒および好適な塩基の選択における一定の好ましい組み合わせを見出すことができる。

【 0 1 2 2 】

式 [V I I I] および [X X I I I] の基質とのアルキル化反応の場合、反応条件下で不活性な全ての通常の溶媒、例えば環状および非環状エーテル (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、芳香族炭化水素 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ハロゲン化芳香族炭化水素 (例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン)、ニトリル類 (例えばアセトニトリル)、カルボン酸エステル類 (例えば酢酸エチル)、アミド類 (例えば N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド)、ジメチルスルホキシドまたは 1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリノンを用いることができるか、その反応はこれら溶媒の 2 種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルである。

【 0 1 2 3 】

この反応に用いることができる塩基は、例えばリチウムヘキサメチルジシラジド (Li 50

HMD S)、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよび水素化ナトリウムである。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。基本的に、少なくとも1当量の塩基を用いる。

【0124】

その反応は通常、0 から100 の温度で、好ましくは20 から30 で行うが、それは反応混合物の還流温度で行うこともできる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から48時間である。

【0125】

反応完了後、通常分離技術の一つによって反応混合物から化合物[VI]、[IV]、[I-d]または[I-b]を分離する。使用される式[VIII]および[XXII]の基質の性質および反応条件に応じて、式[VI]および[IV]の化合物は、純粋な位置異性体として、または両方の可能な位置異性体(基Qが窒素原子ではなくピラゾールの4-C原子に結合している。)の混合物として得られる可能性がある。位置異性体の混合物が得られる場合、これらは物理的方法によって精製することができるか(例えば、結晶化またはクロマトグラフィー法など)、事前に精製することなく次の段階で用いても良い。

10

【0126】

段階(V2)

式[V]の化合物の合成の一つの可能性を図式1に示してある。

【0127】

式[V]のハロゲン化ピラゾール類は、文献法によって製造することができる。好適なハロゲン化ピラゾール類の製造の一つの方法は、例えばハロゲン化溶媒(ジクロロメタンまたはクロロホルム)中臭素との反応によって相当するピラゾール類[VII]に臭素化するというものである(例えば、Heterocycles 1984, 22, 11, 2523-2527およびWO2010/68242に記載)。その反応は、室温から溶媒の還流温度の間の温度で行うことができる。

20

【0128】

同様に、式[VI]の中間体を式[IV]の化合物に変換することができる。

【0129】

さらに、これらの合成方法は、図式7に示したように、式[XXXV]のピラゾールの式[XXXVI]の化合物への変換に用いることもできる。

30

【0130】

同様に、これらの合成方法は、図式7に示したように式[XXXVII]のピラゾロピリミジンの式[XXXVIII]の化合物への変換にも用いることができる。

【0131】

段階(V3)

式[III]の化合物の合成の一つの可能性を図式1に示してある。

【0132】

式[III]の化合物は、記載の方法によって、例えば、塩基および好適な溶媒の存在下に、例えば1,1-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドなどの触媒存在下に、例えばビスピナコラトジボロン(4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン)などのボロン酸エステルとハロピラゾール[IV]との反応を介して製造することができる(US0,018,156A、WO2007/024843またはEP-A1382603参照)。

40

【0133】

溶媒としては、例えばスルホキシド類(例えばジメチルスルホキシド)、環状エーテル類(例えばジオキサン)およびアミド類(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)などの反応条件下で不活性な全ての一般的な溶媒を用いることがでい、その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はジメチルスルホキシドおよびジオキサンである。

50

【 0 1 3 4 】

その反応は通常、80 から 120 の温度で行い、好ましい反応温度は約 85 から 90 である。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるものであるが、一般的には 1 時間から 16 時間である。

【 0 1 3 5 】

文献に記載の他の合成方法も同様に、式 [I I I] の化合物の製造に用いることができる。例えば、式 [I I I] の化合物は、例えば n - ブチルリチウムなどの塩基によるハロゲン化ピラゾール [I V] の金属化および例えばホウ酸トリメチルなどのボロン酸エステルとの反応とそれに続く得られたピラゾール - ボロン酸とピナコールとの反応によって製造することができる (例えば J . Het . Chem . 2004 , 41 , 931 - 940 または E P - A 1 3 8 2 6 0 3 および W O 2 0 0 7 / 1 6 3 9 2 参照)。

10

【 0 1 3 6 】

段階 (V 4)

式 [I] および [X I I] の化合物の合成についての可能性を図式 1 に示してある。

【 0 1 3 7 】

式 [I] の化合物は、例えば、公知の文献手順 (Top . Curr . Chem . 2002 , 219 , 11 ; Organomet . Chem . 1999 , 28 , 147 およびそこに引用の文献、2005 , 7 , 21 , 4753 - 4756) により、触媒、塩基、必要に応じて配位子および好適な溶媒の存在下に、好適な温度で式 [I X - a] の金属化複素環 (Met ¹ は、例えば B (O i P r) ₃、B (O H) ₂ などのホウ酸エステルまたはボロン酸を表す。) とハロゲン化ピラゾール [I V] とのカップリングによって製造することができる (図式 1)。

20

【 0 1 3 8 】

同様に、図式 1 に記載の [I V] 型の化合物からのピラゾール [I I] の合成はこの方法によって行うことができる。

【 0 1 3 9 】

式 [I] の化合物は、例えば、公知の文献手順により、触媒、必要に応じて無機もしくは有機ハライド塩、必要に応じて配位子および好適な溶媒の存在下に、好適な温度で、式 [I X - a] の金属化複素環 (Met ¹ は、例えば S n (n - B u) ₃ などのスズ化合物を表す。) とハロピラゾール [I V] のカップリングによって製造することもできる (S y n t h e s i s 1992 , 803 - 815 参照)。

30

【 0 1 4 0 】

式 [I X - a 1] の化合物 (X ¹ は C - H を表す。) は市販されているか、文献手順によって製造することができる。好適なハロ複素環 [I X - a 1] の一つの製造方法は、文献に記載の方法 (Bioorg . Med . Chem . Lett . 2006 , 16 , 5 , 1277 - 1281 および W O 2 0 1 1 / 0 4 2 3 8 9) により、触媒 (例えば P d (O A c) ₂ または P d C l ₂ (d p p f) など)、必要に応じて配位子 (例えば 1 , 3 - ビス (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾリウムクロライドなど)、塩基 (例えば酢酸カリウムまたは酢酸ナトリウムなど) および溶媒 (例えばテトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシドなど) の存在下にビスピナコラトジボロンと式 [X X V I I I] のハロ複素環を反応させるものである (図式 1 2)。

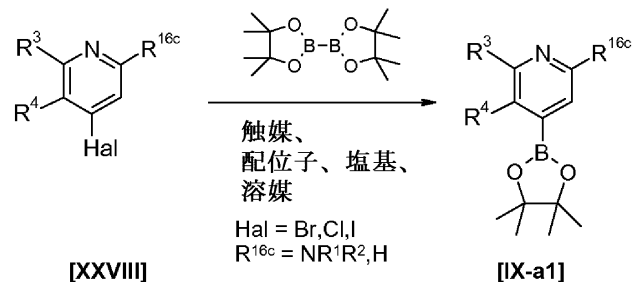
40

【 0 1 4 1 】

図式 1 2

【 0 1 4 2 】

【化 2 1】



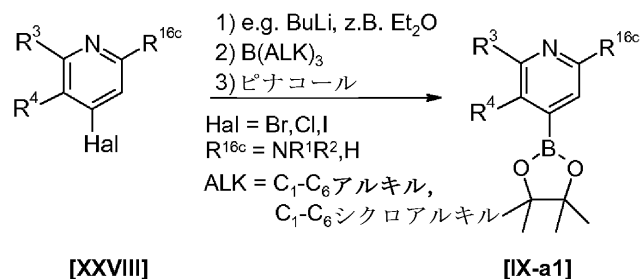
あるいは、式 [IX - a 1] の化合物 (X¹ は C - H を表す。) は、他の公知の文献法によって製造することもできる。好適な複素環 [IX - a 1] の製造の一つの方法は、溶媒 (例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなど) 中での塩基 (例えば n - ブチルリチウムなど) によるハロピリジン [XXVII] の金属化およびその後の公知の文献法 (Synthesis 2004, 4, 469 - 483 およびそこに記載の文献) によるボロン酸エステル (例えば B (i - Pr O)₃ または B (OMe)₃ など) およびピナコールとの反応である (図式 13)。

【0143】

図式 13

【0144】

【化 2 2】



同様に、[IX - b] 型の化合物は、文献記載の方法 (WO 2011 / 042389) に従って、触媒の存在下にビスピナコラトジボロンとの個々のハロ複素環前駆体 ([IX - b] での Cl、Br、I による Met² の置き換え) の反応によって合成することができる。

【0145】

式 [IX - a 2] の化合物 (X¹ は N を表す。) は市販されているか、文献手順によって製造することができる。好適なハロ複素環 [IX - a 2] の一つの製造方法は、文献 (WO 2003 / 095455 または WO 2007 / 104538) に記載の方法による触媒 (例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) アセテート)、必要に応じてフッ化物イオン源 (例えばフッ化テトラブチルアンモニウムなど) および溶媒 (例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテルなど) の存在下での、ヘキサアルキルジスズ化合物 (例えば 1, 1, 1, 2, 2, 2 - ヘキサブチルジスズなど) と式 [XXIX] とのハロ複素環の反応である (図式 14)。

【0146】

図式 14

【0147】

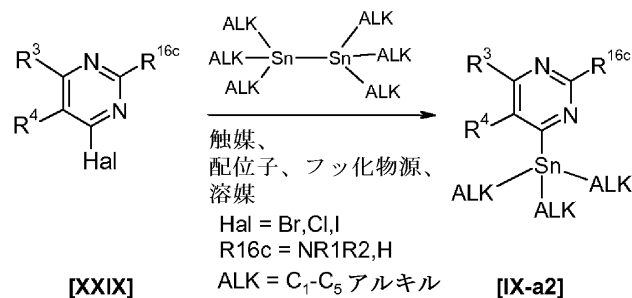
10

20

30

40

【化 2 3】



10

あるいは、式 [IX-a2] の化合物 (X¹ は N を表す。) も、他の公知の文献法によって製造することができる。好適なハロ複素環 [IX-a2] の一つの製造方法は、溶媒 (例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなど) 中の金属化試薬 (例えば n-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム化合物または例えばイソプロピルマグネシウムクロライドなどのグリニャル試薬) を用いるハロピリジン [XXIX] の金属化とそれに続く公知の文献法 (WO 2008/008747 または Tetrahedron 1994、275-284 およびそれに記載の文献) によるトリアルキルスズハロゲン化合物 (例えば Bu₃SnCl など) との反応である (図式 15)。

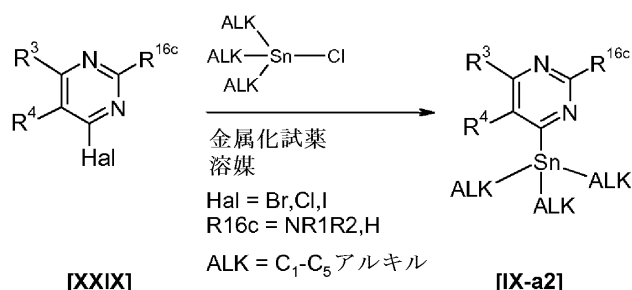
【0148】

図式 15

20

【0149】

【化 2 4】



30

式 [XXVII] および [XXIX] の化合物は市販されているか、例えば公知の文献法 (例えば J. Org. Chem. 2004, 69, 543-548) によって相当するアミン (R¹⁶ = -NH₂ の場合) のアシル化によって製造することができる。[XXVII] および [XXIX] 型の化合物の製造の別の方法は、化合物 [X-a1] および [X-b2] の合成について記載のハロゲン化方法と類似の方法での相当するヒドロキシ複素環のハロゲン化に存する。

【0150】

ハロピラゾール [IV] の式 [IX-a] の金属化複素環 (Met は例えば B(OiPr)₃ または B(OH)₂ などのホウ酸エステルまたはボロン酸を表す。) とのカップリングで、溶媒、塩基、温度、触媒および必要に応じて加える配位子の選択は、使用されるホウ酸エステル基質に応じて変わり得るものであり、式 [III] の化合物の式 [X-a] の基質との C-C カップリングについて段階 (V5) 下に記載の可能な形態を含む。

40

【0151】

ハロピラゾール [IV] の式 [IX-a] の金属化複素環 (Met¹ は例えば Sn(Bu)₃ などのアルキルスズ含有基を表す。) とのカップリングで、触媒、必要に応じて無機もしくは有機ハライド塩、必要に応じて配位子および好適な温度での好適な溶媒の選択は、使用されるアルキルスズ基質に応じて変わり得る。

【0152】

式 [IX-a] の化合物の反応における溶媒として、不活性な全ての通常の溶媒反応条件下で、例えば環状および非環状エーテル類 (ジエチルエーテル、ジメトキシメタン、ジ

50

エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル)、芳香族炭化水素(例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、アミド類(例えばジメチルホルムアミド、ジメチル-アセトアミド、*N*-メチルピロリドン)およびスルホキシド類(例えばジメチルスルホキシド)を用いることができるか、その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はジメチルホルムアミドである。

【0153】

本発明による方法で好ましく用いられる式[IX-a]の化合物の反応のためのハライド塩は、例えば銅ハライド(例えばCuBrまたはCuI)、セシウムハライド(CsF)およびテトラアルキルアンモニウムハライド(TBAF)である。

10

【0154】

そのハライド塩は、好ましくは有機スズ化合物に対して1から400mol%の割合で本発明による方法で用いることができる。しかしながら、ハライド塩の混合物は、1から400mol%の割合で用いることもできる。1から200mol%の割合でのヨウ化銅およびフッ化セシウムの混合物を加えることが特に好ましい。

【0155】

式[IX-a]の化合物の式[IV]のハロゲン化ピラゾールとの反応のための触媒として、段階V5について記載の式[III]および[X-a]の化合物の反応による式[I]の化合物の製造について下記のものと同じ触媒を用いることができる。

【0156】

脱離基Met¹を有するヘテロ芳香族[IX-a]に対する触媒の量は、好ましくは0.001から0.5mol%、特に好ましくは0.01から0.2mol%である。

20

【0157】

その触媒は、リン含有もしくはヒ素含有配位子を含むことができるか、リン含有もしくはヒ素含有配位子を別個に反応混合物に加えることができる。リン含有配位子として、好ましくはトリ-*n*-アルキルホスファン、トリアリールホスファン、ジアルキルアリールホスファン、アルキルジアリールホスファンおよび/またはヘテロアリールホスファン、例えばトリピリジルホスファンおよびトリフリルホスファン(リン上の3個の置換基は同一であっても異なっても良く、キラルまたはアキラルであることができ、1以上の置換基がいくつかのホスファン類のリン基を連結させていることができ、この連結の一つの部分が金属原子であることもできる。)が好適である。特に好ましいものは、トリフェニルホスファン、トリ-*tert*-ブチルホスファンおよびトリシクロヘキシルホスファンなどのホスファンである。ヒ素含有配位子としては、例えばトリ-*n*-アルキルアルサンおよびトリアリールアルサン(ヒ素上の3個の置換基は同一であっても異なっても良い。)が好適である。

30

【0158】

脱離基Met¹を有するヘテロ芳香族[IX-a]に対する配位子の合計濃度は、好ましくは1mol%以下、特に好ましくは0.01から0.5mol%である。

【0159】

本発明による方法を行うためには、有利には、遊離体、溶媒、塩基、ハライド塩、触媒および必要に応じて配位子が完全に混和され、好ましくは0 から200、特に好ましくは60から150の温度で反応させる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から48時間である。ワンポット反応以外では、反応は、反応中に制御された形で各種反応物を計量することで、異なる計量形態が可能となるように行うこともできる。

40

【0160】

本発明による方法は通常、常圧下に行う。しかしながら、高圧下または減圧下に行うことも可能である。その反応は通常、例えばアルゴンまたは窒素などのブランケットガスを用いて行う。

【0161】

50

ハロピラゾール [I V] の有機スズ化合物 [I X - a 2] に対するモル反応物比は好ましくは 0 . 9 から 2 である。

【 0 1 6 2 】

反応完了後、固体として得られる触媒を濾過によって除去し、粗生成物を溶媒から取り出し、当業者に公知で特定の生成物に適した方法によって、例えば再結晶、蒸留、昇華、ゾーンメルティング、溶融結晶化またはクロマトグラフィーによって精製する。

【 0 1 6 3 】

同様に、これらの合成方法は、図式 7 に示したように、式 [X X X V I I] のハロピラゾロピリミジンの式 [I - i] および [X X X I X] の化合物への変換にも用いることができる。

10

【 0 1 6 4 】

さらに、これらの合成方法は、図式 7 に示したように、式 [X X X V I I] のハロピラゾロピリミジンの式 [I I - a] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 1 6 5 】

段階 (V 5)

式 [I] の化合物の合成および式 [X I I] の化合物の合成の一つの可能性を図式 1 に示してある。

【 0 1 6 6 】

式 [I] の化合物は、例えば公知の文献手順 (T o p . C u r r . C h e m . 2 0 0 2 , 2 1 9 , 1 1 ; O r g a n o m e t . C h e m . 1 9 9 9 , 2 8 , 1 4 7 およびそこで引用の文献) により、触媒、塩基および好適な溶媒の存在下に好適な温度でピラゾールボロン酸 [I I I] を式 [X - a] の複素環 (Z ² は、例えば C l または B r などの脱離基を表す。) とカップリングさせることで製造することができる。

20

【 0 1 6 7 】

同様にして、式 [X I I] の化合物は、ピラゾールボロン酸 [I I I] の式 [X - a] の複素環とのカップリングによって製造することができる。

【 0 1 6 8 】

式 [X - a] の化合物 (X ¹ は C - H を表す。) は市販されているか、文献手順によって製造することができる (図式 1 6) 。好適なハロ複素環 [X - a 1] の一つの製造方法は、ピリジン N - オキサイドのハロゲン化剤 (例えば P C l ₃ 、 P O C l ₃ 、 S O C l ₂ またはメタンスルホニルクロライド) との反応である (B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 2 0 0 7 , 1 7 , 7 , 1 9 3 4 - 1 9 3 7 参照) 。

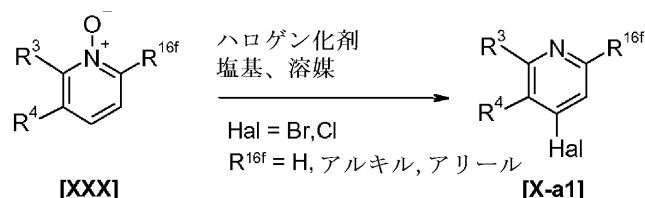
30

【 0 1 6 9 】

図式 1 6

【 0 1 7 0 】

【 化 2 5 】



40

ピリジン N - オキサイド [X X X] は公知であるか、文献に記載の手順 (A R K I V O C 2 0 0 1 (i) 2 4 2 - 2 6 8 およびそれに含まれる参考文献) により、相当するピリジンの酸化によって製造することができる (例えば、H ₂ O ₂ 、 H ₂ O ₂ + メチルトリオキソルテニウム、 m - クロロ過安息香酸、ジメチル - ジオキシランまたは H ₂ O ₂ + マンガンテトラキス (2 , 6 - ジクロロフェニル) ポルフィリンを使用) 。

【 0 1 7 1 】

好適なハロ複素環 [X - a 1] の製造のさらに別の方法は、公知の文献手順 (P o l . J . C h e m . 1 9 8 1 , 5 5 , 4 , 9 2 5 - 9 2 9) による 4 - ヒドロキ

50

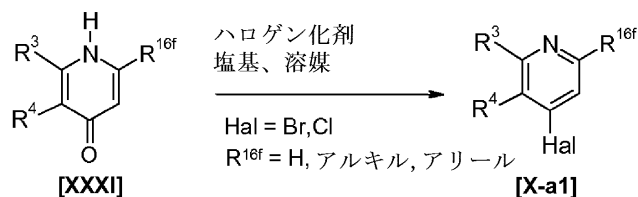
シピリジン化合物 [XXXI] のハロゲン化剤 (例えば PCl_3 、 POCl_3) との反応である (図式 17)。

【0172】

図式 17

【0173】

【化26】



10

ヒドロキシピリジン [XXXI] は公知である。

【0174】

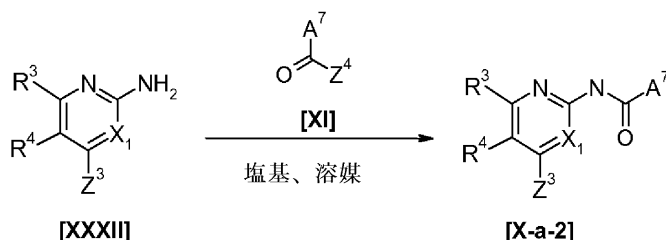
あるいは、式 [X-a] の化合物 (X^1 は C-H を表す。) は市販されているか、文献法によって製造することができる (図式 18)。好適なハロ複素環 [X-a-2] 製造のための一つの方法は、塩基および溶媒の存在下における式 [XXXII] のアミノ複素環の酸塩化物との反応である (Synth. Commun. 1997, 27, 5, 861-870)。

【0175】

図式 18

【0176】

【化27】



30

アミノ複素環 [XXXII] (X^1 は C-H を表す。) は公知であるか、文献に記載の手順による式 [X-b-1] の化合物からの N-BOC 保護基の脱離によって製造することができる (Aust. J. Chem. 1982, 35, 10, 2025-2034 およびそこに含まれる参考文献)。

【0177】

アミノ複素環 [XXXII] (X^1 は N を表す。) は公知であるか、文献に記載の手順 (例えば、J. Med. Chem. 2006, 49, 14, 4409-4424 による) によりヒドロキシ化合物 ($\text{Z}^3 = -\text{OH}$) のハロゲン化によって製造することができる。

【0178】

式 [X-b] の化合物 (X^1 は C-H を表す。) は市販されているか、文献法によって製造することができる (図式 19)。好適な N-Boc-ハロ複素環 [X-b-1] 製造のための一つの方法は、好適な酸 (例えば 4-プロモ-ピコリン酸) [XXXIII] のジフェニルホスホリルアジドおよび tert-ブタノールとの反応である (Aust. J. Chem. 1982, 35, 2025-2034、J. Med. Chem. 1992, 35, 15, 2761-2768 または US 5,112,837 A)。

【0179】

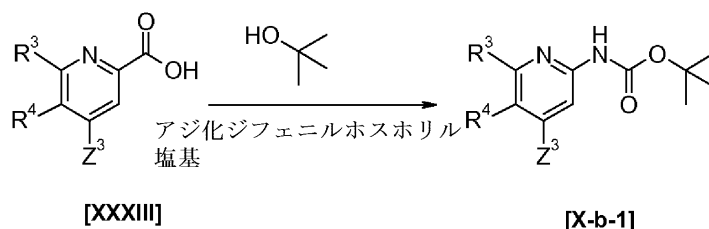
図式 19

【0180】

40

50

【化 2 8】



カルボン酸 [XXXIII] は公知であるか、市販の前駆体から、文献に記載の手順（例えば EP - A 1 6 5 0 1 9 4 参照）により、例えばジメチルホルムアミド中塩化チオニルとの反応によって市販のピリジン - 2 - カルボン酸から製造することができる。あるいは、一般式 [XXXIII] の化合物は、公知の文献手順により、市販の 4 - ハロ - 2 - メチル - ピリジン誘導体の酸化によって製造することもできる（Aust. J. Chem. 1982, 35, 2025 - 2034）。

10

【0181】

式 [X - b] の化合物（X¹ は N を表す。）は市販されているか、文献法によって製造することができる（図式 20）。好適な N - Boc - ハロ複素環 [X - b - 2] の製造のための一つの方法は、ヒドロキシ化合物（例えば（4 - ヒドロキシ - ピリミジン - 2 - イル）カーバメート）のリンオキシクロライドによる塩素化である（Chem. Pharm. Bull. 2003, 51, 8, 975 - 977）。

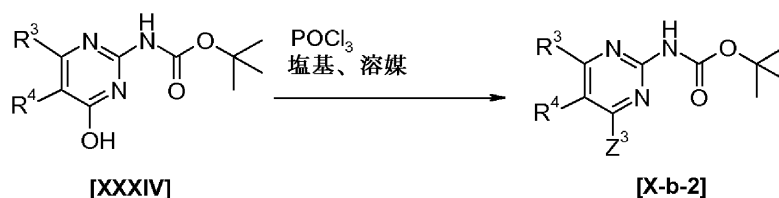
20

【0182】

図式 20

【0183】

【化 2 9】



30

ヒドロキシ化合物 [XXXIV] は公知であるか、文献に記載の手順（Chem. Pharm. Bull. 2003, 51, 8, 975 - 977）によって市販の前駆体から製造することができる。

【0184】

式 [I] および [XII] の化合物の合成のための溶媒としては、反応条件下で不活性な全ての通常の溶媒、例えばアルコール類（例えばメタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、エチレングリコール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、tert - ブタノール）、環状および非環状エーテル類（ジエチルエーテル、ジメトキシメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル）、芳香族炭化水素（例えばベンゼン、トルエン、キシレン）、炭化水素（例えばヘキサン、イソ - ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン）、ケトン類（例えばアセトン、エチルメチルケトン、イソ - ブチルメチルケトン）、ニトリル類（例えばアセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル）およびアミド類（例えばジメチル - ホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン）および水を用いることができ、反応はこれら溶媒の 2 種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はジオキサンである。

40

【0185】

本発明による方法で好ましく用いられる塩基は、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、アルカリおよびアルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属水素炭酸塩、アルカリおよびアルカリ土類金属酢酸塩、アルカリおよびアルカリ土類金属アルコレート、ならびに 1

50

級、2級および3級アミンである。好ましい塩基は、例えば炭酸セシウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩である。

【0186】

本発明による方法では、塩基は好ましくは芳香族ボロン酸に対して100から1000mol%の割合で用いる。好ましい割合は600から800mol%である。

【0187】

触媒としては、例えばパラジウム金属、パラジウム化合物および/またはニッケル化合物を用いることができる。触媒は、活性炭または酸化アルミニウムなどの固体担体上に付与することもできる。パラジウムが酸化状態(0)または(II)で存在するパラジウム触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド、パラジウムケトネート類、パラジウムアセチルアセトネート類(例えばパラジウムビスアセチルアセトネートなど)、ニトリルパラジウムハライド類(例えばビス(ベンゾニトリル)パラジウムジクロライド、ビス(アセトニトリル)-パラジウムジクロライドなど)、パラジウムハライド類(PdCl_2 、 Na_2PdCl_4 、 Na_2PdCl_6)、アリルパラジウムハライド類、パラジウムビスカルボキシレート類(例えば酢酸パラジウム-IIなど)およびテトラクロロパラジウム酸が好ましい。特に好ましい触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウムジクロライドおよびビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライドである。パラジウム化合物はイン・サイトで発生させることもでき、例えば塩化パラジウム(II)および酢酸ナトリウムからの酢酸パラジウム(II)である。

【0188】

脱離基 Z^2 を有するヘテロ芳香族[X-a]および[X-b]に対する触媒の量は、好ましくは0.001から0.5mol%、特に好ましくは0.01から0.2mol%である。

【0189】

触媒はリン含有配位子を含むことができるか、リン含有配位子は反応混合物に別個に加えることができる。好ましくは、リン含有配位子として好適なものは、トリ-n-アルキルホスファン類、トリアリールホスファン類、ジアルキルアリールホスファン類、アルキルジアリールホスファン類および/またはヘテロアリールホスファン類、例えばトリピリジルホスファンおよびトリフリルホスファンなど(リン上の3個の置換基は同一であっても異なっても良く、1以上の置換基がいくつかのホスファンのリン基を連結することができ、この連結の一つの部分も金属原子であることができる。)である。特に好ましいものは、トリフェニルホスファン、トリ-tert-ブチルホスファンおよびトリシクロヘキシルホスファンなどのホスファン類である。

【0190】

脱離基 Z^3 を有するヘテロ芳香族[X-a]および[X-b]に対するリン含有配位子の合計濃度は、好ましくは1mol%以下、特に好ましくは0.01から0.5mol%である。

【0191】

本発明による方法を行うには、有利には、遊離体、溶媒、塩基および適切であれば配位子が完全に混和され、好ましくは0 から200、特に好ましくは100から170の温度で反応させる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から48時間である。ワンポット反応以外では、反応は、反応中に制御された形で各種反応物を計量することで、異なる計量形態が可能となるように行うこともできる。

【0192】

ヘテロ芳香族[X-a]および[X-b]の有機ホウ素化合物[III]に対するモル反応物比は、好ましくは0.9から1.5である。

【0193】

本発明による方法は、通常は常圧下で行う。しかしながら、高圧下または減圧下に行うことも可能である。その反応は通常、例えばアルゴンまたは窒素などのブランケットガスを用いて行う。反応完了後、固体として得られる触媒を濾過によって除去し、粗生成物を溶媒から取り出し、当業者に公知で特定の生成物に適した方法によって、例えば再結晶、蒸留、昇華、ゾーンメルティング、溶融結晶化またはクロマトグラフィーによって精製する。

【0194】

段階(V6)

式[I-a]の化合物の合成の一つの可能性を図式1に示してある。

【0195】

一般式[I-a]を有する化合物は、文献に記載の手順と同様にして、必要に応じて酸捕捉剤/塩基の存在下に相当する一般式[II]を有する化合物と一般式[XI]の基質(Z^4 は例えば、Cl、Br、Fまたは-OHである。)とのカップリング反応によって合成することができる(例えばWO2004/052880および例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons, Inc. 参照)(上記図式における残基 R^3 、 R^4 、 R^6 、Y、Qおよび X^1 の定義は、上記の定義に相当する。))。

【0196】

酸ハライド[XI]($Z^4 = Cl$)または相当するカルボン酸[XI]($Z^4 = OH$)は市販されているか、文献に記載の方法によって製造可能である。さらに、 $Z^4 = Cl$ である一般式[XI]を有する基質は、公知の文献法(R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, 1999, Wiley-VCH, page 1929ff. およびそこに引用の文献)を用い、塩素化によって相当する酸($Z^4 = OH$)によって製造することができる。

【0197】

溶媒としては、例えば環状および非環状エーテル類(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、芳香族炭化水素(例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素(例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ハロゲン化芳香族炭化水素(例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン)およびニトリル類(例えばアセトニトリル)などの反応条件下で不活性な全ての通常の溶媒を用いることができるか、その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はテトラヒドロフランおよびジクロロメタンである。

【0198】

一般式[II]の原料に対して少なくとも1当量の酸捕捉剤/塩基(例えばヒューニツヒ塩基、トリエチルアミンまたは市販のポリマー酸捕捉剤)を用いる。原料が塩である場合、少なくとも2当量の酸捕捉剤が必要である。

【0199】

その反応は通常は、0 から100、好ましくは20 から30 の温度で行うが、反応混合物の還流温度で行うこともできる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、数分から48時間である。

【0200】

式[I-a]の化合物の製造のための本発明による方法(V6)を行うには、式[XI]のカルボン酸ハライド1モル当たり、通常は0.2から2mol、好ましくは0.5から0.9molの式[II]のアミノ誘導体を用いる。後処理は、減圧下での揮発性成分の留去およびアンモニア性メタノール溶液(7M)による粗取得物の処理によって行う。

【0201】

反応完了後、化合物[I-a]を、通常分離技術の一つによって反応混合物から分離する。必要に応じて、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって化合物を精製する

10

20

30

40

50

。

【0202】

あるいは、式 [I - a] の化合物は、文献に記載の手順（例えば *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852 およびそれに引用の参考文献）と同様にしてカップリング試薬の存在下に $Z^4 = -OH$ である式 [XI] の基質を用いて式 [II] の相当する化合物から合成することもできる。

【0203】

好適なカップリング試薬は、例えばペプチドカップリング試薬（例えば、*N* - (3 - ジメチル - アミノプロピル) - *N* - エチル - カルボジイミドと 4 - ジメチルアミノ - ピリジンの混合物、*N* - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - *N* - エチル - カルボジイミドと 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールとの混合物、プロモ - トリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、*O* - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - *N*, *N*, *N*, *N* - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートなど）である。

。

【0204】

必要に応じて、例えばトリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基などの塩基を反応に用いることができる。

【0205】

溶媒としては、例えばアルコール類（例えばメタノール、エタノール、プロパノール）、環状および非環状エーテル類（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、芳香族炭化水素（例えばベンゼン、トルエン、キシレン）、ハロゲン化炭化水素（例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、ハロゲン化芳香族炭化水素（例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン）、ニトリル類（例えばアセトニトリル）およびアミド類（例えば *N*, *N* - ジメチルホルムアミド、*N*, *N* - ジメチルアセトアミド）などの反応条件下で不活性な全ての通常の溶媒を用いることができ、その反応は、これら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はジクロロメタンである。

【0206】

その反応は通常は、0 から 100、好ましくは 0 から 30 の温度で行うが、反応混合物の還流温度で行うこともできる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から 48 時間である。

【0207】

反応完了後、通常分離技術の一つにより、化合物 [I - a] を反応混合物から分離する。必要に応じて、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって化合物を精製する。

【0208】

同様に、これらの合成方法は、図式 7 に示したように、式 [III - a] のピラゾロピリミジンの式 [I - 1] の化合物への変換にも用いることができる。

【0209】

さらに、これらの合成方法は、図式 7 に示したように、式 [I - j] および [XL] の基質のそれぞれ式 [I - k] および [XLI] の化合物への変換にも用いることができる。

。

【0210】

段階 (V7)

式 [XIV] の化合物の合成の一つの可能性を図式 2 に示してある。

【0211】

一般式 [XIV] の化合物 (Z^5 は *O* アルキルを表し、*Y* は酸素を表す。) は、公知の文献法 (US 3950381 および US 4613610) に従い、塩基（例えば水素化ナトリウムまたはカリウム *tert* - ブタノレート）の存在下に一般式 [IIII] の化合物を炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキルエステルと反応させることで得ることができる。溶媒を適宜に用いる。代表的な溶媒には、アルコール類（例えばエタノール）、エーテル類（例えば THF）、アミド類（DMF または NMP）および芳香族炭化水素（例えばト

10

20

30

40

50

ルエン、ベンゼン)などがあり、または個々の溶媒の混合物を用いることができる。反応温度は室温から反応混合物の沸点まで変動し得る。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から48時間である。

【0212】

同様にして、一般式[*XIV*]の - オキシジチオエステル(Z^5 はSアルキルを表し、Yは硫黄を表す。)を、公知の文献法(Tetrahedron Letters 2007, 48, 8376-8378)に従い、ケトン[*XIII*]と(S,S)-ジメチルトリチオカーボネートとの縮合によって得ることができる。

【0213】

反応終了後、一般的な分離技術の一つを用いて化合物[*XIV*]を反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらを適切な場合には、事前に精製せずに次の段階に用いることもできる。

10

【0214】

一般式[*XIII*]の化合物は市販されているか、公知の合成方法(Jerry March Advanced Organic Chemistry, 4th edition Wiley, 1991, page 539ffおよびその参考文献)に従って合成することができる。

【0215】

段階(V8)

式[*VII*]の化合物の合成の一つの可能性を図式2に示してある。

20

【0216】

一般式[*VII*]の化合物は、公知の文献法(EP1119567、Heterocyclic Communications 2006, 12, 3-4, 225-228およびJ. Chem. Res. Miniprint, 1996, 3, 785-794)に従って、一般式[*XIV*]の化合物をヒドラジンまたはその水和型と反応させることで得ることができる。環状もしくは非環状エーテル類(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、アルコール類(例えばメタノールまたはエタノール)などの不活性溶媒を用いることができる。その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。塩基、例えばトリエチルアミンを所望に応じて用いることができる。反応温度は10 から50 で変えることができるが、室温が好ましい。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、数分から48時間である。その反応は、マイクロ波装置(例えばCEM Explorer)中、高温で行うことができ、それによって反応時間を短くすることができる。反応が終了した後、化合物[*VII*]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製する。

30

【0217】

同様にして、一般式[*XXVII*]の化合物を、公知の文献法(Tetrahedron 1998, 54, 32, 9393-9400)に従って、ケトエステルまたはケトチオエステル[*XIV*]をヒドロキシヒドラジンと反応させることで得ることができる。

40

【0218】

同じ手順を、文献記載の方法(US6342608およびWO2010/070060)に従って、[*XVI*]または[*XVII*]を原料として一般式[*VII-a*]の化合物の合成に、さらには一般式[*XX*]のジエタン化合物の式[*XXI*]の化合物への変換(図式3)に用いることができる。

【0219】

段階(V9)

式[*XVI*]のジエタン化合物の合成の一つの可能性を図式2を示してある。

【0220】

一般式[*XVI*]の化合物は、公知の文献法(Chem. Ber. 1985, 1

50

18, 7, 2852-2857)に従って、溶媒(例えばエタノール)中、塩基(水酸化カリウム)の存在下に、一般式[XY]のジチオ酸をジブロモメタンまたはジヨードメタンと反応させることで得ることができる。必要なジチオ酸[XY]は、公知の文献手順(WO2009/135944およびTetrahedron Lett. 1993, 34, 23, 3703-3706)に従って、塩基(例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシド)および不活性溶媒(例えばジメチルホルムアミドまたはベンゼン)の存在下に、メチルケトン[XIII]を二硫化炭素と反応させることで得ることができる。

【0221】

段階(V10)

式[XVII]の化合物の合成の一つの可能性を図式2に示してある。

【0222】

ジチオエステル[XVIII]は、例えばSynthetic Communications 1999, 29, 5, 791-798に記載の方法に従って、硫化水素の存在下にジチオケタール[XVII]をルイス酸、例えばBF₃・エーテラートで処理することで製造することができる。

【0223】

一般式[XVII]の化合物は、公知の合成方法(例えば、Synlett 2008, 15, 2331-2333およびTetrahedron 2010, 66, 15, 2843-2854)に従って、塩基(例えばカリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムメタノレート)および溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ベンゼンまたはテトラヒドロフランまたはそれらの混合物)の存在下にメチルケトン[XIII]を二硫化炭素およびヨウ化メチルで処理することで合成することができる。

【0224】

段階(V11)

式[XX]の化合物の合成の一つの可能性を図式3に示してある。

【0225】

一般式[XX]の化合物は、公知の合成方法(例えばWO2010/070060およびUS6342608)に従って、塩基(例えば炭酸カリウムまたはカリウムtert-ブトキシド)および不活性溶媒(ジメチルスルホキシドまたはテトラヒドロフラン)の存在下にケトン[XIX]を二硫化炭素およびジブロモメタンで処理することで合成することができる。

【0226】

段階(V12)

式[I-c]の化合物の合成の一つの可能性を図式3に示してある。

【0227】

式[I-c]の化合物は、最先端の方法(例えばWO2010/070060)で用いられる条件下に、20 から還流の範囲の温度で、30分から約48時間の範囲の期間にわたり、好適な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど)を用い、式[XXI]のメルカプトピラゾールをハロゲンケトン[XXII]で処理することで製造することができる。

【0228】

段階(V13)

式[I-e]の化合物の合成の一つの可能性を図式3に示してある。

【0229】

式[I-e]の化合物は、は、好適な酸化剤(例えばm-クロロ過安息香酸、シリカゲル担持メタ過ヨウ素酸ナトリウムまたは過酸化水素)および溶媒(例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロ-エタン)を用い、公知の文献手順(WO2010/070060お

10

20

30

40

50

よびUS6103667)によって、メルカプトピラゾール[I-b]を酸化することで得ることができる。

【0230】

段階(V14)

式[I-f]の化合物の合成の一つの可能性を図式3に示してある。

【0231】

式[I-c]の化合物を、文献(WO2010/070060およびR. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, 1999, Wiley-VCH, page 291ffおよびそこで引用の文献)に記載の条件を用いて脱水して、式[I-f]の化合物が得られる。例えば脱離は、活性化試薬(例えば無水トリフルオロ酢酸、メタンスルホンクロライド、オキシ塩化リン)および塩基(例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)を用いて、ヒドロキシ基を脱離基に変換することで行うことができる。

10

【0232】

段階(V15)

式[I-f]の化合物の合成の一つの可能性を図式3に示してある。

【0233】

文献記載の方法(Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 651-655またはChem. Pharm. Bull. 1990, 38, 5, 1258-1265)を用いることで、式[I-e]のスルホキシドについて、脱離後にブメラー転位を行って、それぞれ式[I-f]の化合物を得ることができる。

20

【0234】

段階(V16)

式[XXIV-a]の化合物の合成の一つの可能性を図式4に示してある。

【0235】

公知の文献法(US6423713)に従って、好適な溶媒(例えばジクロロメタン、アセトン、酢酸、テトラヒドロフラン)中、酸化剤(例えば過酸化水素、m-クロロ過安息香酸)で処理することで、式[XII-a]の化合物を式[XXIV]の化合物に酸化することができる。その反応は、0 から還流の範囲の温度で、30分から約48時間の期間にわたって行うことができる。

30

【0236】

段階(V17)

式[XXV]の化合物の合成の一つの可能性を図式4に示してある。

【0237】

公知の文献法(Org. Lett. 2010, 12, 22, 5254-5257またはWO2010/10154)に従って、好適な求核剤 $R^{17}-NH_2$ (例えばtert-ブチルアミン、アリルアミン、ベンジルアミン)の存在下にまたはそれによる処理を次に行って、好適な求電子性化学種(オキシ塩化リン、トシル酸無水物、プロモトリス(1-ピロリジニル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなど)で処理することで、式[XXIV]のN-オキサイド化合物を式[XXV]のアミノピリジンに変換する。適宜に、好適な塩基を用いることができる(例えばジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン)。

40

【0238】

あるいは、文献法(EP1402900およびUS2010/168185)に記載の方法に従って、[XXVII]などの活性化(例えば、 $POCl_3$ による)からの中間体を単離し、別の反応で求核性アミン $R^{17}-NH_2$ と反応させて式[XXV]の化合物とすることができる(図式15)。

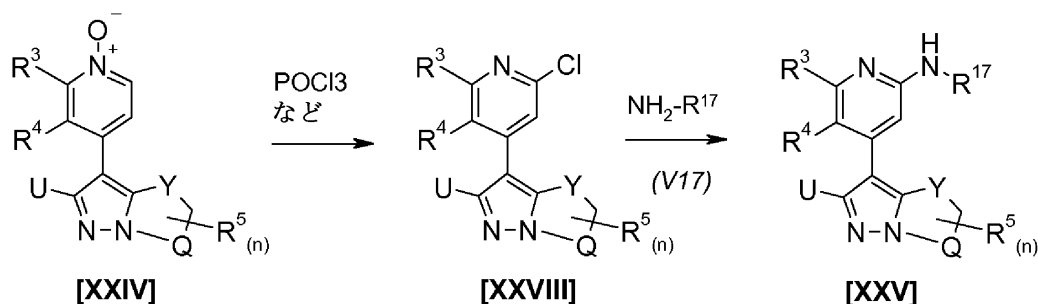
【0239】

図式15

50

【 0 2 4 0 】

【 化 3 0 】



10

段階 (V 1 8)

R^{17} が好適な保護基を表す式 [X X V] の化合物は、文献記載の方法 (W O 2 0 1 0 / 1 0 1 5 4 または U S 2 0 1 0 / 1 6 8 1 8 5) に従って、例えば酸 (トリフルオロ酢酸、臭化水素酸、塩酸) で処理することで、一般式 [I I] の化合物に変換することができる。あるいは還元的条件下に (例えば、 E P 1 7 8 7 9 9 1 に記載の触媒を用いてギ酸アンモニウムで、またはウィルキンソン触媒 $Rh(PPh_3)_3Cl$ (U S 2 0 0 5 / 2 4 5 5 3 0 に記載) を用いてエタノール - 水で)、開裂を行うことができる。

【 0 2 4 1 】

段階 (V 1 9)

文献 (O r g . L e t t . 2 0 0 6 , 8 , 9 , 1 9 2 9 - 1 9 3 2) に記載の方法に従って、カルボキサミド [X X V I] の存在下に、活性化試薬 (オキサリルクロライドなど) を用いることで、式 [X X I V] の N - オキサイドを式 [I - g] の化合物に変換することができる。

20

【 0 2 4 2 】

段階 (V 2 0)

R^{2b} が $C(O)OR^{7*}$ 、 $C(O)SR^{7*}$ 、 $C(S)OR^{7*}$ 、 $C(O)R^{7*}$ または $C(S)R^{7*}$ を表す一般式 [I - h] の化合物 (対称にまたは非対称にビスアシル化されたアミノピリジン) は、式 [X I] の酸ハライド (Z 4 = 例えば Cl、F) との反応によって、一般式 [I - g] の化合物 (モノアシル化アミノピリジン) から前記方法 (V 6) によって直接製造することができる。

30

【 0 2 4 3 】

段階 (V 2 1)

式 [V I - b] の化合物はさらに、文献に記載の手順 (M i t s u n o b u , O . S y n t h e s i s 1 9 8 1 , 1 - 2 8 および B i o o r g . M e d . C h e m . 2 0 0 4 , 1 2 1 3 5 7 - 1 3 6 6) と同様にして、例えばホスファン (例えばトリフェニルホスファン) およびアゾジカルボキシレート (例えばジエチルアゾジカルボキシレート) および溶媒 (例えば T H F) の存在下にヒドロキシ型の化合物 [X X V I I] の環化によって合成することができる。あるいは、この環化は脱水条件下にヒドロシピラゾール化合物を処理することで (例えば、B i o o r g . M e d . C h e m . 2 0 0 4 , 1 2 1 3 5 7 - 1 3 6 6 に記載の方法に従ってリン酸の存在下に加熱)、または活性化することで (例えば、T e t r a h e d r o n L e t t . 2 0 1 1 , 5 2 , 1 6 , 1 9 4 9 - 1 9 5 1 に記載の方法に従ってトルオールスルホニルクロライドおよび塩基を用いて) 行うこともできる。

40

【 0 2 4 4 】

段階 (V 2 2)

式 [X X X V I I I] の化合物の合成の一つの可能性を図式 7 に示してある。

【 0 2 4 5 】

一般式 [X X X V I I I] の化合物は、公知の文献法に従って、一般式 [X X X V] の化合物を置換された 1 , 1 , 3 , 3 - テトラアルコキシプロパン (E P 5 3 1 9 0 1、W

50

02006128692) または置換されたプロパン - 1, 3 - ジオン (WO201125951) と反応させることで得ることができる。その反応は通常、酢酸などの溶媒中で行う。反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動可能であるが、それは通常は90から110の範囲である。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0246】

反応に必要な [XXXV] 型の化合物は市販されているか、ヒドラジンとの反応によって3 - オキシ - 3 - アリールプロパンニトリルから文献法 (WO200568473) によって製造することができる。

【0247】

同様に、これらの合成方法は、式 [XXXVI] のハロゲン化ピラゾールの式 [XXXVII] の化合物への変換にも用いることができる。

【0248】

さらに、これらの合成方法は、図式8に示したように、式 [XLI] のトリ置換されたピラゾールの式 [I - p] の化合物への変換にも用いることができる。

【0249】

反応が終了した後、一般的な分離技術のうちの一つを用いて化合物 [XXXVII]、[XXXVI] および [I - p] を反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらを適切な場合は、事前に精製せずに次の段階に用いることもできる。

【0250】

段階 (V23)

式 [I - j] の化合物の合成の一つの可能性を図式7に示してある。

【0251】

式 [I - j] の化合物は、公知の文献手順 (WO200638734、EP531901, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2010, 18, 8501) による一般式 [I - i] のピラゾロピリミジンの還元によって得ることができる。還元は、化学的還元および接触還元などの従来の方法で行う。

【0252】

化学的還元で使用される好適な還元剤は、水素化物 (例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化リチウムアルミニウム) または金属の組み合わせ (例えばスズ、亜鉛、鉄) または金属化合物 (例えば酢酸クロム) および有機もしくは無機酸 (例えば酢酸、ギ酸、塩酸、トリフルオロ酢酸) である。

【0253】

接触還元で使用される好適な触媒は、パラジウム触媒 (例えばパラジウム/炭素、酸化パラジウム、パラジウムブラック)、ニッケル触媒 (例えばラネーニッケル)、白金触媒 (例えば、酸化白金) などの従来のものである。

【0254】

その反応は通常は、アルコール (例えばエタノール、メタノール)、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、それらの混合物または反応に悪影響を与えない他の溶媒などの溶媒中で行う。

【0255】

反応温度は室温から反応混合物の沸点まで変動し得るが、通常は20から60の範囲である。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0256】

同様に、これらの合成方法は、式 [XXXIX] のピラゾロピリミジンの式 [XL] の化合物への変換にも用いることができる。

【0257】

10

20

30

40

50

さらに、これらの合成方法は、式 [I I - a] のピラゾロピリミジンの式 [I I - b] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 2 5 8 】

あるいは、これらの合成方法は、式 [I - l] のピラゾロピリミジンの式 [I - m] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 2 5 9 】

反応終了後、一般的な分離技術のうちの一つを用いて化合物 [I - j]、[X L]、[I I - b] および [I - m] を反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

10

【 0 2 6 0 】

段階 (V 2 4)

式 [I - k] の化合物の合成の一つの可能性を図式 7 に示してある。

【 0 2 6 1 】

一般式 [I - k] の化合物は、一般式 [I - j] の化合物のアルキル化、アシル化またはスルホニルクロライド、カルバモイルクロライド、イソシアネートとの反応によって得ることができる。

【 0 2 6 2 】

アルキル化は、塩基の存在下に式 $R^5 - LG^1$ のアルキル化剤 (LG^1 はハロゲン、トリフレート、メシレートなどの脱離基である。)で行うことができる。溶媒としての使用に好適なものは、環状および非環状エーテル (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、芳香族炭化水素 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ハロゲン化芳香族炭化水素 (例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン)、アミド類 (例えば N, N - ジメチルホルムアミド) およびニトリル類 (例えばアセトニトリル) などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であり、またはその反応はこれら溶媒の 2 種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒は N, N - ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルである。

20

【 0 2 6 3 】

一般式 [I - j] の原料に対して、少なくとも 1 当量の塩基 (例えば炭酸セシウムまたは水素化ナトリウム) を用いる。

30

【 0 2 6 4 】

反応温度は、室温から反応混合物の沸点の間で変動し得る。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から 4 8 時間である。

【 0 2 6 5 】

アシル化は、 $R^9 C(O)Cl$ などのアシル化剤の存在下、酸捕捉剤 / 塩基の存在下に行う。

【 0 2 6 6 】

溶媒として使用するのに好適なものは、例えば、環状および非環状エーテル (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、芳香族炭化水素 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ハロゲン化芳香族炭化水素 (例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン) およびニトリル類 (例えばアセトニトリル) などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であるか、その反応はこれら溶媒の 2 種類以上の混合物中で行うことができる。好ましい溶媒はテトラヒドロフランおよびジクロロメタンである。

40

【 0 2 6 7 】

一般式 [I - j] の原料に対して、少なくとも 1 当量の酸捕捉剤 / 塩基 (例えばヒューニツヒ塩基、トリエチルアミンまたは市販のポリマー酸捕捉剤) を用いる。原料が塩である場合、少なくとも 2 当量の酸捕捉剤が必要である。

【 0 2 6 8 】

50

その反応は通常、0 から 100、好ましくは 20 から 30 の温度で行うが、それは反応混合物の還流温度で行うこともできる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から 48 時間である。

【0269】

あるいは、一般式 [I - j] の化合物について、アセチル化反応について前述のものと同様の条件で、一般式 $LG - C(O)NR^9R^{10}$ 、 $LG - C(O)OR^9$ 、 $LG - S(O)_2R^9$ 、 $LG - S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $R^9N = C = O$ または $R^9N = C = S(LG)$ は脱離基である。) の反応物と反応させて、一般式 [I - k] の化合物を得ることができる。

【0270】

R^5 がカルボニル官能基を含む場合、それについて、例えば硫黄 (S)、スルフヒドリル酸 (H_2S)、硫化ナトリウム (Na_2S)、硫化水素ナトリウム ($NaHS$)、三硫化ホウ素 (B_2S_3)、ビス(ジエチルアルミニウム)スルフィド ($(AlEt_2)_2S$)、硫化アンモニウム ($(NH_4)_2S$)、五硫化リン (P_2S_5)、ローソン試薬 (2, 4 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4 - ジチアジホスフェタン 2, 4 - ジスルフィド) または J. Chem. Soc. Perkin 1, (2001), 358 に記載のものなどのポリマー担持された硫化試薬のような硫化剤の存在下に硫化を行うことができる。

【0271】

同様に、これらの合成方法は、式 [XL] の二環式ピラゾールの式 [XLI] の化合物への変換にも用いることができる。

【0272】

さらに、これらの合成方法は、図式 10 に示したように式 [I - t] の二環式ピラゾールの式 [I - u] の化合物への変換にも用いることができる。

【0273】

あるいは、これらの合成方法は、図式 10 に示したように式 [L] の二環式ピラゾールの式 [LI] の化合物への変換にも用いることができる。

【0274】

反応終了後、一般的な分離技術のうちの一つを用いて化合物 [I - k]、[I - u]、[XLI] および [LI] を、反応混合物から取り出す。必要であれば、当該化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製し、またはそれらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

【0275】

段階 (V25)

式 [I - q] の化合物の合成の一つの可能性を図式 8 に示してある。

【0276】

一般式 [I - q] の化合物は、公知の文献法 (例えば、US 5232939、WO 2007129195 に記載の方法に従って) に従って、一般式 [XLI] の化合物の式 [XLI] の化合物 (Z^3 は脱離基 (例えば塩素、臭素、トシレートまたはメシレート) である) によるアルキル化と次にケトンまたはアルデヒドの脱保護が介在する環化によって得ることができる。

【0277】

アルキル化は塩基の存在下に行うが、その塩基の性質はあまり重要ではない。好適な塩基の例には、水素化物 (例えば水素化ナトリウム)、炭酸塩 (例えば炭酸セシウム、カリウムまたはナトリウム) および有機塩基 (例えばトリエチルアミン) などがある。

【0278】

溶媒としての使用に好適なものは、例えば、芳香族炭化水素 (例えばトルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン、クロロホルム)、アミド類 (例えば N, N - ジメチルホルムアミド) およびニトリル類 (例えばアセトニトリル) などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であるか、反応はこれら溶媒の 2 種類以上の混

10

20

30

40

50

合物中で行うことができる。

【0279】

反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動し得るが、通常は20から80の範囲である。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0280】

反応が終了した後、一般的な分離技術のうちの一つを用いて、中間体アミノピラゾールを反応混合物から取り出す。必要であれば、その化合物は再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

10

【0281】

Z³が脱離基である式[XLIII]の化合物は市販されているか、例えばアルキルビニルエーテルの臭素化剤およびアルコールとの反応により、文献法によって製造することができる(Tetrahedron Letters, 1972, 4055; US 2433890に記載の方法)。

【0282】

その後の閉環反応は、例えば有機スルホン酸(例えばp-トルエンスルホン酸)または鉍酸(例えば塩酸または硫酸)などの少なくとも触媒量の好適な酸を加えることで行うことができるが、ジオキサン中塩酸で行う。酸の量は触媒量から大過剰まで広い範囲で変動し得る。

20

【0283】

溶媒としての使用に好適なものは、例えば、芳香族炭化水素(例えばトルエン、キシレン)、アルコール類(例えばエタノール、メタノール)、エーテル類(例えばジオキサン、テトラヒドロフラン)などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であるか、またはその反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。

【0284】

反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動させることができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0285】

反応が終了した後、化合物[I-q]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは、適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

30

【0286】

反応に必要な[XLII]型の化合物は、図式9に記載の方法に従って、例えばケトン[XIX]から製造することができる。

【0287】

段階(V26)

式[I-r]の化合物の合成の一つの可能性を図式8に示してある。

【0288】

一般式[I-r]の化合物は、は、公知の文献法(例えばWO 2002072576、WO 20071129195に記載)に従って、一般式[XLII]の化合物の式[XLIV]の化合物(Z³は脱離基(例えば塩素、臭素、トシレートまたはメシレート)である。)によるアルキル化とそれに続く環化によって得ることができる。

40

【0289】

そのアルキル化は、塩基の存在下に行うが、塩基の性質はあまり重要ではない。好適な塩基の例には、水素化物(例えば水素化ナトリウム)、炭酸塩(例えばセシウム、カリウムまたは炭酸ナトリウム)および有機塩基(例えばトリエチルアミン)などがある。

【0290】

溶媒としての使用に好適なものは、例えば、芳香族炭化水素(例えばトルエン、キシレ

50

ン)、ハロゲン化炭化水素(例えばジクロロメタン、クロロホルム)、アミド類(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)およびニトリル類(例えばアセトニトリル)などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であるか、その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。

反応温度は室温から反応混合物の沸点まで変動し得るが、それは通常は20から80の範囲である。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0291】

反応が終了した後、中間体アミノピラゾールを、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、その化合物は再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

10

【0292】

Z³が脱離基である式[XLIV]の化合物は、市販されているか、文献法によって、例えば相当するカルボン酸のエステル化(European Journal of Organic Chemistry, 1999, 11, 2909に記載)によって製造することができる。

【0293】

次の閉環反応は、例えばエタノール中ナトリウムエチレートなどの塩基を用いて行うことができる(EP531901に記載)。

20

【0294】

あるいは、その環化は、WO2007129195に記載のようなエステル中間体のケン化によって得られたアミノ酸に対して溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミドなど)中で塩基(例えばヒューニッヒ塩基など)の存在下にカップリング剤(例えば2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)を用いることで行うことができる。

【0295】

反応が終了した後、化合物[I-r]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、その化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは、適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

30

【0296】

段階(V27)

式[I-r]の化合物の合成の一つの可能性を図式8に示してある。

【0297】

式[I-s]の化合物は、公知の文献手順(US5356897、US5173485、Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 1964)による一般式[I-r]の基質の還元によって得ることができる。

【0298】

化学的還元で使用される好適な還元剤は、例えば水素化物(例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化リチウムアルミニウム)である。

40

その反応は通常、アルコール(例えばエタノール、メタノール)、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合物または反応に悪影響を与えない他の溶媒などの溶媒中で行う。

【0299】

反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動させることができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0300】

反応が終了した後、化合物[I-r]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応

50

混合物から取り出す。必要であれば、その化合物を再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

【0301】

段階(V28)

式[XLVI]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

【0302】

式[XLVI]のプロモケトン、文献法によって製造することができる。一つの方法は、例えば酢酸、ハロゲン化溶媒(ジクロロメタンまたはクロロホルム)またはN,N-ジメチルホルムアミド中の臭素化剤(臭素またはN-ブロモコハク酸イミドなど)との反応による相当するケトン類[XIX](例えばEP1140916、WO20066137658、WO2005105814に記載)の臭素化である。その反応は、室温から溶媒の還流温度の間の温度で行うことができる。

10

【0303】

段階(V29)

式[XLII]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

【0304】

式[XLII]のアミノピラゾールは、エタノールなどの溶媒中での式[XLVI]のハロケトンの式[XLV]のチオセミカルバジドとの反応とそれに続く例えば臭化水素酸水溶液による中間体2,3-ジヒドロ-6H-1,3,4-チアジンの処理によって得ることができる(例えば、WO200638734、WO200726950、Tetrahedron, 2009, 65, 3292に記載の方法に従って)。その反応は、室温から溶媒の還流温度の間の温度で行うことができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

20

【0305】

その反応に必要な[XLV]型の化合物は市販されているか、イソチオシアネート類およびヒドラジンから文献法(Can. J. Chem., 1968, 45, 1865; Chem. Ber., 1894, 27, 623)によって製造することができる。

【0306】

段階(V30)

式[XLVII]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

【0307】

一般式[XLVII]の化合物は、例えば一般式[XIX]の化合物を用い、それをN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させ、次にヒドロキシルアミンと反応させて、公知の手順(EP531901, WO2007129195)に従って製造することができる。

30

【0308】

段階(V31)

式[XLVIII]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

40

【0309】

一般式[XLVIII]の化合物は、例えば一般式[XLVII]のイソオキサゾールについてO-N結合の開裂を行うことで、公知の手順(EP531901)に従って製造することができる。この反応は、例えば1M水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いることで行うことができる。

【0310】

段階(V32)

式[XXXV-a]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

【0311】

一般式[XLIX]の化合物は、例えば一般式[XLVIII]のシアノケトンに

50

ついてハロゲン化反応を行い、次にヒドラジン水和物を用いるハロ中間体の環化を行うことで、公知の手順（E P 5 3 1 9 0 1）に従って製造することができる。

【0312】

そのハロゲン化は、ハロゲン（例えば塩素、臭素）、三ハロゲン化リン（例えば三塩化リン、三臭化リン）、五ハロゲン化リン（例えば五塩化リン）、塩化チオニル（例えば塩化チオニル）、オキサリルハライド（例えばオキサリルクロライド）などの従来のハロゲン化剤を用いて行う。その反応は、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたは反応に悪影響を与えない他の溶媒などの溶媒中で行うことができる。反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動させることができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

10

【0313】

溶媒留去後、中間体をヒドラジン水和物と縮合する。その反応は、エタノールまたは反応に悪影響を与えない他の溶媒などの溶媒中で行うことができる。反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動させることができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

【0314】

反応が終了した後、化合物[XLIX]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、化合物を、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

20

【0315】

段階(V33)

式[XLII]の化合物の合成の一つの可能性を図式9に示してある。

【0316】

R^5 = アルキルである一般式[XLII]化合物は、例えば好適なアルデヒドまたはケトンを用いる還元的アミノ化（例えば、WO 2 0 1 0 1 2 7 9 7 5、WO 2 0 0 6 1 2 7 5 9 5に記載の方法）によって製造することができる。その反応は、メタノールまたはジクロロメタンなどの溶媒中、水素化ホウ素シアノナトリウムなどの好適な還元剤を用いて行う。例えば酢酸などの酸を、必要に応じて加えることができる。反応温度は室温から反応混合物の沸点の間で変動させることができる。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は1から48時間である。

30

【0317】

反応が終了した後、化合物[XLII]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、その化合物を、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製するか、それらは適切であれば、事前に精製せずに次の段階に用いることができる。

【0318】

段階(V34)

式[I-v]の化合物の合成の一つの可能性を図式11に示してある。

【0319】

式[I-v]の化合物は、ブックバルトアミノ化またはアミド化反応（図式11）によって、LGが脱離基を表す[LEI]から製造することができる。その反応は、加熱条件下またはマイクロ波条件下、ジオキサンまたはTHFなどの非プロトン性溶媒中、1級アミドまたはアミン、二酢酸パラジウムなどのパラジウム(II)触媒、キサントホスなどの配位子、炭酸カリウムもしくはセシウムなどの塩基の存在下に行うことができる（Org. Lett. 2001, 3(21), 3417参照）。

40

【0320】

その反応は通常、20 から140、好ましくは60 から100の温度で行う。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、通常は数分から48時間である。反応が終了した後、化合物[I-v]を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応

50

混合物から取り出す。必要であれば、その化合物を、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製する。

【0321】

式 [I - v] の化合物は、加熱条件下またはマイクロ波条件下、適切な場合は溶媒の存在下に、そして適切な場合は塩基の存在下に式 [L I I] の化合物 (L G は塩素などの脱離基を表す。) を一般式 HNR^1R^2 のアミンで直接処理することを意味する求核置換によって製造することもできる。

【0322】

溶媒としての使用に好適なものは、環状および非環状エーテル類 (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、芳香族炭化水素 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ハロゲン化芳香族炭化水素 (例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン)、アミド類 (例えば N, N - ジメチルホルムアミド) およびニトリル類 (例えばアセトニトリル) などの反応条件下で不活性である全ての一般的な溶媒であるか、その反応はこれら溶媒の2種類以上の混合物中で行うことができる。好ましくはその反応は、無溶媒で行うことができる。

【0323】

その反応は通常、マイクロ波オープン中にて 20 から 160 の温度で、好ましくは 140 で行う。反応時間は反応の規模および反応温度に応じて変わるが、それは通常数分から 48 時間である。

【0324】

反応が終了した後、化合物 [I - v] を、一般的な分離技術のうちの一つを用いて反応混合物から取り出す。必要であれば、その化合物を、再結晶、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製する。

【0325】

X 1 = N および L G = S M e である化合物の場合、例えばジクロロメタンなどの溶媒中、例えばメタ - クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いてスルホンを発生させて (T e t r a h e d r o n L e t t e r s , 2009 , 50 , 1377 - 1380 参照)、求核置換を促進する必要がある場合がある。

【0326】

X 1 = C H および L G = C l である化合物の場合、例えばジクロロメタンなどの溶媒中、例えばメタ - クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて N - オキサイドを発生させて (W O 07 / 143597 に記載の方法)、求核置換を促進することが必要な場合がある。次に、例えば P C l₃ などの還元剤を用いる N - オキサイドの還元後に、一般式 [I - v] の化合物が得られるものと考えられる (C h e m i c a l & P h a r m a c e u t i c a l B u l l e t i n , 1996 , 44 , 103 - 14 参照)。

【0327】

段階 (V 35)

式 [V I I - a] の化合物の合成の一つの可能性を図式 2 に示してある。

【0328】

式 [V I I - a] の化合物は、式 [V I I] のヒドロキシピラゾール (Y¹ は酸素を表す。) から、公知の文献手順 (U S 2011 / 184188 および B i o o r g a n i c & M e d i c i n a l C h e m i s t r y L e t t e r s , 2009 , 19 , 462 - 468) に従って、例えばヒドロキシピラゾールの 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスルフィド (ローソン試薬) との反応による硫化によって製造することができる。その反応は代表的には、高温で (例えば 60 から溶媒の還流)、溶媒 (例えばトルエン、ベンゼン) 中に行う。

【0329】

段階 (V 36)

式 [L I I I] の化合物の合成の一つの可能性を図式 1 2 に示してある。

【 0 3 3 0 】

式 [L I I I] の化合物は、最新技術の方法（例えば E P 1 2 0 6 4 7 4 ）で用いられる条件下に、好適な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど）および塩基（例えば炭酸カリウムなど）を用い、20 から還流の範囲の温度で、30 分から約 4 8 時間の範囲の期間にわたり、式 [V I I] のメルカプトピラゾールをハロゲンケトン [X X I I] で処理することで製造することができる。

【 0 3 3 1 】

同様に、この合成方法は、式 [V I I] のピラゾールの式 [L V] の化合物への変換にも用いることができる。

【 0 3 3 2 】

段階 (V 3 7)

式 [V I - a] の化合物の合成の一つの可能性を図式 1 2 に示してある。式 [V I - a] の化合物は、公知の文献手順（例えば E P 1 2 0 6 4 7 4 ）による環化によって、式 [L I I I] のピラゾール（Y¹ は O、S を表す。）から製造することができる。その反応は代表的には、活性化試薬（例えば酢酸、p - トルエンスルホン酸）の存在下に溶媒（例えばトルエン、ベンゼン）中、高温で（例えば 60 から溶媒の還流）行う。

【 0 3 3 3 】

同様に、この合成方法は、式 [L V] の化合物からの式 [V I - a] の中間体の合成にも用いることができる。

【 0 3 3 4 】

動物薬の分野において、本発明による化合物は、温血動物に対する毒性において好ましく、家畜、繁殖動物、動物園動物、研究室動物、実験動物および家庭動物での動物育種および畜産で生じる寄生原虫を防除する上で好適である。それら化合物は、原虫の全てのまたは特定の発達段階に対して活性である。

【 0 3 3 5 】

農業家畜は、例えばヒツジ、ヤギ、ウマ、ロバ、ラクダ、バッファロー、ウサギ、特にウシおよびブタなどの哺乳動物；またはシチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、特にニワトリなどの家禽、場合によってはハチなどの昆虫である。

【 0 3 3 6 】

家庭動物は、例えばハムスター、モルモット、ラット、マウスなどの哺乳動物、特にイヌ、ネコ、または愛玩鳥である。

【 0 3 3 7 】

好ましい実施形態によれば、本発明による化合物を哺乳動物、鳥類に投与する。

【 0 3 3 8 】

別の好ましい実施形態によれば、本発明による化合物を鳥類に投与する。

【 0 3 3 9 】

寄生原虫の防除は、病気、死亡例および生産低下（肉、ミルク、羊毛、皮、卵、蜂蜜等の場合）を低減または防止することで、本発明による活性化合物の使用により、さらに経済的かつ容易に動物を飼育することが可能となるためのものである。

【 0 3 4 0 】

獣医分野に関して本明細書において使用される場合の「駆除する」という用語は、活性化合物が、そのような寄生生物に感染した動物での個々の寄生生物の発生率を無害なレベルまで低下させる上で有効であることを意味する。より具体的には、本明細書において使用される場合の「駆除する」とは、活性化合物が個々の寄生生物を死滅させ、その成長を阻害し、またはその増殖を阻害する上で有効であることを意味する。

【 0 3 4 1 】

獣医学部門および畜産では、本発明による活性化合物の投与は、公知の方法で、直接ま

10

20

30

40

50

たは好適な製剤の形態で経腸的に、非経口的に、皮膚投与で、または経鼻的に行う。活性化合物の経腸投与は、例えば粉剤、坐剤、錠剤、カプセル、ペースト、飲料、粒剤、水薬、ボラス、薬用飼料または飲料水の形態で経口で行う。皮膚投与は、例えば浸漬、噴霧、液浸、洗浄、滴下 (pouring on) および点投与 (spotting on) および散粉の形態で行う。非経口投与は、例えば注射 (筋肉注射、皮下注射、静脈注射、腹腔内注射) の形態で、またはインプラントによって行う。投与は予防的または治療的に行うことができる。

【0342】

下記の寄生原虫を、例としてそして好ましいものとして挙げるができるが、これらに限定されるものではない。

【0343】

鞭毛虫上綱 (Mastigophora) (鞭毛虫綱 (Flagellata))、例えば、トリパノソーマ・b・ブルセイ (Trypanosoma b. brucei)、T. b. ガムビエンス (T. b. gambiense)、T. b. ロデシエンス (T. b. rhodesiense)、T. コンゴレンス (T. congolense)、T. クルジ (T. cruzi)、T. エバンシ (T. evansi)、T. エクイヌム (T. equinum)、T. レウイシ (T. lewisi)、T. ペルカエ (T. percae)、T. シミアエ (T. simiae)、T. ビバックス (T. vivax)、レイシュマニア・ブラシリエンシス (Leishmania brasiliensis)、L. ドノバニ (L. donovani)、L. トロピカ (L. tropica) などのトリパノソーマ科 (Trypanosomatidae)、例えば、ギアルジア・ランブリア (Giardia lamblia)、G. カニス (G. canis) のトリコモナス科 (Trichomonadidae)。

【0344】

有毛根足虫亜門 (Sarcomastigophora) (足根虫綱 (Rhizopoda))、例えば、エンタモエバ・ヒストリチカ (Entamoeba histolytica)、ハルトマネリダエ (Hartmannellidae) などのエントアメーバ科 (Entamoebidae)、例えばアカンタモエバ種 (Acanthamoeba sp.)、ハルトマネラ種 (Hartmannella sp.)。

【0345】

アピコムプレクサ (Apicomplexa) (孢子虫綱 (Sporozoa))、例えば、エイメリア・アセルブリナ (Eimeria acervulina)、E. アデノイデス (E. adenoides)、E. アラバーメンシス (E. alabamensis)、E. アナチス (E. anatis)、E. アンセリス (E. anseris)、E. アルロインギ (E. arloingi)、E. アシャタ (E. ashata)、E. アウブルネンシス (E. auburnensis)、E. ボビス (E. bovis)、E. ブルネチ (E. brunetti)、E. カニス (E. canis)、E. キンキラエ (E. chinchillae)、E. クルペアルム (E. clupearum)、E. コルムバエ (E. columbae)、E. コントルタ (E. contorta)、E. クランダリス (E. crandallii)、E. ダブリエッキ (E. dablecki)、E. ジスペルサ (E. dispersa)、E. エリプソイダレス (E. ellipsoidales)、E. ファルシホルミス (E. falciiformis)、E. ファウレイ (E. faurei)、E. フラベセンス (E. flavescens)、E. ガロパボニス (E. gallopavonis)、E. ハガニ (E. hagani)、E. インテスチナリス (E. intestinalis)、E. イルクオイナ (E. iroquoiana)、E. イレシジュア (E. irresidua)、E. ラベアナ (E. labbeana)、E. ロイカルチ (E. leucarti)、E. マグナ (E. magna)、E. マキシマ (E. maxima)、E. メディア (E. media)、E. メレアグリジス (E. meleagridis)、E. メレアグリミチス (E. meleagrimiti

10

20

30

40

50

s)、E.ミチス(E. mitis)、E.ネカトリックス(E. necatrix)、E.ニナコリアキモバエ(E. ninakohlyakimovae)、E.オビス(E. ovis)、E.パルバ(E. parva)、E.パボニス(E. pabonis)、E.ペルホランス(E. perforans)、E.ファサニ(E. phasani)、E.ピリホルミス(E. piriformis)、E.プラエコックス(E. praecox)、E.レシジュア(E. residua)、E.スカブラ(E. scabra)、E.種(E. spec.)、E.スチエダイ(E. stiedai)、E.スイス(E. suis)、E.テネラ(E. tenella)、E.トルンカタ(E. truncata)、E.トルタエ(E. truttae)、E.ズエルニイ(E. zuernii)などのアイメリア科(Eimeridae)、グロビジウム種(Globidium spec.)、イソスポラ・ベリ(Isospora belli)、I.カニス(I. canis)、I.フェリス(I. felis)、I.オヒオエンシス(I. ohioensis)、I.リボルタ(I. rivolta)、I.種(I. spec.)、I.スイス(I. suis)、シスチソポラ種(Cystisospora spec.)、クリプトスポリジウム種(Cryptosporidium spec.)、特にC.パルブム(C. parvum)；例えば、トキソプラズマ・ゴンジイ(Toxoplasma gondii)、ハンモンジア・ヘイドルニイ(Hammondia heydornii)、ネオスポラ・カニヌム(Neospora caninum)、ベスノイチア・ベスノイチイ(Besnoitia besnoitii)などのトキソプラズマ科(Toxoplasmodidae)；例えば、サルコシスチス・ボビカニス(Sarcocystis bovicanis)、S.ボビホミニス(S. bovi hominis)、S.オビカニス(S. ovicanis)、S.オビフェリス(S. ovifelis)、S.ネウロナ(S. neurona)、S.種(S. spec.)、S.スイホミニス(S. sui hominis)などのウマニクハウシムシ科(Sarcocystidae)、例えば、ロイコジトズーン・シモンジ(Leucozytozoon simondi)などのロイコゾ科(Leucozoidae)、例えば、例えばプラスモジウム・ベルゲイ(Plasmodium berghei)、P.ファルシパルム(P. falciparum)、P.マラリアエ(P. malariae)、P.オバレ(P. ovale)、P.ビバックス(P. vivax)、P.種(P. spec.)などのプラズモジウム科(Plasmodiidae)、例えば、バベシア・アルゲンチア(Babesia argentina)、B.ボビス(B. bovis)、B.カニス(B. canis)、B.種(B. spec.)、テイレリア・パルバ(Theileria parva)、テイレリア種(Theileria spec.)などのピロプラスム綱(Piroplasma)、例えば、ヘパトズーン・カニス(Hepatozoon canis)、H.種(H. spec.)などのアデレア亜目(Adeleina)。

【0346】

本発明のさらに別の主題は、植物および植物部分において望ましくない微生物を防除し、マイコトキシンを低減するための本発明による複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールまたはその混合物非医薬的使用に関するものである。

【0347】

本発明のさらに別の主題は、植物および植物部分において望ましくない微生物を防除し、マイコトキシンを低減するための薬剤であって、少なくとも1種類の本発明による複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールを含む薬剤に関する。

【0348】

さらに、本発明は、植物および植物部分で望ましくない微生物を防除し、マイコトキシンを低減する方法において、本発明による複素環ピリ(ミ)ジニルピラゾールをその微生物および/またはその生息場所に施用することを特徴とする方法に関するものである。

【0349】

本発明による物質は強力な殺微生物活性を有し、作物保護および材料保護において真菌

10

20

30

40

50

および細菌などの望ましくない微生物を防除するのに用いることができる。

【0350】

本発明はさらに、望ましくない微生物、特に望ましくない真菌を防除するための作物保護組成物であって、本発明による活性化合物を含む組成物に関するものである。これらは、好ましくは農業的に好適な補助剤、溶媒、担体、界面活性剤または増量剤を含む殺菌剤組成物である。

【0351】

さらに、本発明は、望ましくない微生物の防除方法において、本発明による活性化合物を植物病原性真菌および/またはその生息場所に施用することの特徴とする方法に関する。

10

【0352】

本発明によれば、担体は、より良好な施用性のために、特に植物または植物部分または種子への施用を行うために活性化合物を混合もしくは結合させる天然もしくは合成の有機もしくは無機物質である。担体は固体または液体であることができ、通常は不活性であり、農業での使用に好適なものでなければならない。

【0353】

好適な固体または液体担体は、例えば、アンモニウム塩およびカオリン類、粘土類、タルク、チョーク、石英、アタパルガイト、モンモリロナイトまたは珪藻土などの粉碎天然材料および微粉碎シリカ、アルミナおよび天然もしくは合成シリケート類などの粉碎合成鉱物、樹脂類、ロウ類、固体肥料、水、アルコール類、特にブタノール、有機溶媒、鉱油および植物油およびこれらの誘導体である。そのような担体の混合物も使用可能である。粒剤用の好適な固体担体は、例えば方解石、大理石、軽石、海泡石、ドロマイトなどの破碎および分別された天然岩石ならびに無機および有機ミールの合成顆粒およびおがくず、ヤシ殻、トウモロコシ穂軸およびタバコ茎などの有機材料の顆粒である。

20

【0354】

好適な液化ガス増量剤または担体は、環境温度および大気圧では気体である液体であり、例えば、エアゾール噴射剤、例えばハロゲン化炭化水素、さらにはブタン、プロパン、窒素および二酸化炭素が挙げられる。

【0355】

カルボキシメチルセルロース、粉末、顆粒またはアラビアガム、ポリビニルアルコールおよびポリビニルアセテートなどのラテックスの形態での天然および合成ポリマー類、またはセファリン類およびレシチン類などの天然リン脂質および合成リン脂質などの粘着付与剤を製剤で用いることができる。他の可能な添加剤は鉱油および植物油である。

30

【0356】

使用される増量剤が水である場合、例えば、補助溶媒として有機溶媒を用いることも可能である。実質的に、好適な液体溶媒は、キシレン、トルエンまたはアルキルナフタレン類などの芳香族、クロロベンゼン類、クロロエチレン類またはジクロロメタンなどの塩素化芳香族および塩素化脂肪族炭化水素基、シクロヘキサンまたはパラフィン類などの脂肪族炭化水素基、例えば鉱油留分、鉱油および植物油、ブタノールもしくはグリコールなどのアルコール類およびそれらのエーテル類およびエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンもしくはシクロヘキサノンなどのケトン類、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドなどの強極性溶媒および水である。

40

【0357】

本発明による組成物は、例えば界面活性剤などのさらに別の成分を含むことができる。好適な界面活性剤は、乳化剤および/または発泡剤、分散剤またはイオン性もしくはノニオン性を有する湿展剤、またはこれら界面活性剤の混合物である。これらの例は、ポリアクリル酸の塩、リグノスルホン酸の塩、フェノールスルホン酸またはナフタレンスルホン酸の塩、エチレンオキシドと脂肪族アルコール類もしくは脂肪酸もしくは脂肪族アミン類との重縮合物、置換フェノール類（好ましくはアルキルフェノール類またはアリールフェノール類）、スルホコハク酸エステルの塩、タウリン誘導体（好ましくはタウリン酸ア

50

ルキル)、ポリエトキシ化アルコール類またはフェノールのリン酸エステル、多価アルコールの脂肪族エステル、および硫酸エステル、スルホン酸エステルおよびリン酸エステルを含む化合物の誘導体、例えばアルキルアリールポリグリコールエーテル類、スルホン酸アルキル類、硫酸アルキル類、スルホン酸アリール類、タンパク質加水分解物、リグノ亜硫酸廃液およびメチルセルロースである。活性化化合物のうちの一つおよび/または不活性担体のうちの一つが水に不溶であり、施用を水系で行う場合には、界面活性剤が存在する必要がある。界面活性剤の割合は、本発明による組成物の5から50重量%である。

【0358】

無機顔料、例えば酸化鉄、酸化チタンおよびブルシアンブルーなどの着色剤およびアリザリン染料、アゾ染料および金属フタロシアニン染料などの有機染料および鉄、マンガ

10

【0359】

適切であれば、他の別の成分が存在していても良く、例えば保護コロイド、結合剤、接着剤、増粘剤、チキソトロピー物質、浸透剤、安定剤、金属イオン封鎖剤、錯体形成剤である。概して、活性化化合物は、製剤用に一般に使用される固体もしくは液体添加剤と組み合わせることができる。

【0360】

本発明による組成物および製剤は、0.05から99重量%、0.01から98重量%、好ましくは0.1から95重量%、特に好ましくは0.5から90%の活性化化合物、非

20

【0361】

本発明による活性化化合物の組み合わせまたは組成物は、そのまま用いることができるか、それらの個々の物理的および/または化学的特性に応じて、それらの製剤またはそれから製造される使用形態で用いることができ、例えばエアゾール、カプセル懸濁液、低温フォギング(cold-fogging)濃縮物、温フォギング(warm-fogging)濃縮物、カプセル化粒剤、微細粒剤、種子処理用のフロアブル製剤、即時使用液剤、粉剤、乳剤、水中油型乳濁液、油中水型乳濁液、巨大顆粒、微細顆粒、油分散性粉剤、油混和性フロアブル製剤、油混和性液体、発泡剤、ペースト、農薬コートした種子、懸濁濃縮液、サスポエマルジョン濃縮液、可溶性濃縮液、懸濁液、水和剤、可溶性粉末、ダスト

30

【0362】

上記の製剤は、それ自体公知の方法で、例えば活性化化合物を少なくとも1種類の一般的な増量剤、溶媒もしくは希釈剤、乳化剤、分散剤および/または結合剤または固定剤、湿展剤、撥水剤、適切な場合には乾燥剤およびUV安定剤ならびに適切な場合は染料および顔料、消泡剤、保存剤、二次増粘剤、接着剤、ジベレリン類、さらに別の加工補助剤とを混合することで製造することができる。

40

【0363】

本発明による組成物には、即時使用され、好適な装置を用いて植物もしくは種子に施用することができる製剤だけでなく、使用前に水で希釈しなければならない商業的濃縮物も含まれる。

【0364】

本発明による活性化化合物はそれ自体で存在することができるか、その(商業的)製剤および殺虫剤、誘引剤、滅菌剤、殺細菌剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、殺菌剤、成長調節剤、除草剤、肥料、薬害軽減剤および/または情報物質などの他の(公知の)活性化化合物との混合物としてこれらの製剤から調製される使用形態で存在することができる。

【0365】

50

活性化化合物または組成物による植物および植物部分の本発明による処理は、一般的な処理方法を用い、例えば浸漬、噴霧、霧化、灌水、蒸発、散粉、雲霧、散布、発泡、塗布、展着、散水（灌注）、細流灌漑によって、そして繁殖物の場合、特に種子の場合はさらに乾式種子処理用粉末、種子処理用溶液、スラリー処理用水溶性粉末として、被覆により、1以上の層によるコーティングによる等で、直接行うか、その環境、生育場所または保管場所への作用によって行う。超微量法によって活性化化合物を施用するか、活性化化合物の製剤もしくは活性化化合物自体を土壤に注入することも可能である。

【0366】

本発明はさらに、種子の処理方法を含む。

【0367】

本発明はさらに、前段落に記載の方法の一つに従って処理された種子に関するものでもある。本発明による種子は、望ましくない微生物から種子を保護する方法で用いられる。これらの方法では、少なくとも一つの本発明による活性化化合物で処理された種子を用いる。

【0368】

本発明による活性化化合物または組成物は、種子の処理にも適している。有害生物によって引き起こされる作物に対する損傷の大部分が、貯蔵時もしくは播種後、植物の発芽時および発芽後の両方の種子の感染によって引き起こされる。成長する植物の根および新芽が特に感受性が高く、ごくわずかな損傷であっても植物の枯死に至る可能性があることから、この時期は特に重要である。従って、適切な組成物を用いることで、種子および発芽植物を保護することに対する関心が非常に高い。

【0369】

植物の種子を処理することによる植物病原菌の防除についてはかなり以前から知られており、現在もなお改善が続いているテーマである。しかしながら、種子の処理には、常に満足な形で解決できるとは限らない一連の問題が伴う。従って、植物の播種後もしくは発芽後の作物保護剤の追加施用を行わずに済みますか、少なくとも大幅に減らす、種子および発芽植物の保護方法を開発することが望ましい。そのようにして用いる活性化化合物の量を最適化することで、使用される活性化化合物による植物自体に対する損傷を生じることなく、植物病原菌による攻撃から種子および発芽植物を最大限保護することがさらに望ましい。特に、種子の処理方法では、遺伝子組み換え植物の固有の殺菌特性も考慮して、使用する作物保護剤を最小限としながら、種子および発芽植物の保護を最大とすることを考慮すべきである。

【0370】

従って本発明は、本発明による組成物で種子を処理することで、種子および発芽植物を植物病原菌による攻撃から保護する方法に関するものでもある。本発明はさらに、植物病原菌に対して種子および発芽植物を保護するために種子を処理する上での本発明による組成物の使用に関するものでもある。さらに本発明は、植物病原菌に対する保護のために本発明による組成物で処理した種子に関するものでもある。

【0371】

発芽後に植物に損傷を与える植物病原菌の防除は、主として土壌および植物の地上部を作物保護剤で処理することで行う。作物保護剤が環境ならびにヒトおよび動物の健康に与える可能性がある影響に関して懸念があるために、施用される活性化化合物の量を減らすための努力がなされている。

【0372】

本発明の利点の一つは、本発明による活性化化合物および組成物の特定の全身的性質が、これら活性化化合物および組成物による種子の処理が、植物病原菌から、種子自体を保護するだけでなく、発芽後の得られた植物も保護することを意味する。このようにして、播種時またはその直後の時点での作物の直接処理を行わずに済ませることができる。

【0373】

本発明による活性化化合物または組成物を特に、種子から成長する植物が病害生物に対し

10

20

30

40

50

て作用するタンパク質を発現する能力を有する遺伝子組み換え種子にも用いることが可能であることも有利であると考えられる。そのような種子を本発明による活性化化合物もしくは組成物で処理することで、例えば殺虫性タンパク質の発現によって、ある種の病害生物を防除することができる。驚くべきことに、この場合にはさらなる相乗効果が認められる可能性があり、その場合には病害生物による攻撃に対する保護の有効性が相加的に高くなる。

【0374】

本発明による組成物は、農業、温室、森林、造園およびぶどう園において使用されるあらゆる種類の植物品種の種子を保護するのに適している。特に、これは、穀類（小麦、大麦、ライ小麦、モロコシ／キビおよびカラス麦など）、トウモロコシ、棉、大豆、米、ジャガイモ、ヒマワリ、豆類、コーヒー、ビート（例えば、テンサイおよび飼料用ビート）、ピーナッツ、アブラナ、ケシ、オリーブ、ココナッツ、カカオ、サトウキビ、タバコ、野菜（例えば、トマト、キュウリ、タマネギおよびレタスなど）、芝生および観賞植物（下記も参照）の種子の形態を取る。穀類（小麦、大麦、ライ小麦、カラス麦など）、トウモロコシおよび米の処理が特に重要である。

【0375】

下記でもさらに述べるように、本発明による活性化化合物または組成物を用いて遺伝子組み換え種子を処理することは、特に重要である。これは、殺虫特性を有するポリペプチドまたはタンパク質の発現を可能とする少なくとも1種の異種遺伝子を含む植物種子を指すものである。遺伝子組み換え種子中の異種遺伝子は、例えばバチルス種（*Bacillus*）、リゾビウム種（*Rhizobium*）、シュードモナス種（*Pseudomonas*）、セッラティア種（*Serratia*）、トリコデルマ種（*Trichoderma*）、クラウバクテル種（*Clavibacter*）、グロムス種（*Glomus*）またはグリオクラディウム種（*Gliocladium*）などの微生物由来であることができる。好ましくは、この異種遺伝子はバチルス種由来であり、その遺伝子産物はヨーロッパアンコーンボラー（*European corn borer*）および／またはウエスタンコーンルートワーム（*Western corn rootworm*）に対する活性を有する。特に好ましくは、異種遺伝子はバチルス・トゥリングエンシス（*Bacillus thuringiensis*）由来である。

【0376】

本発明の文脈の範囲内で、本発明による組成物は、単独でまたは好適な製剤で種子に施用される。好ましくは、種子は、処理中の損傷を回避するだけの安定性を有するものである。概して、種子の処理は、収穫と播種の間のいずれかの時点で行うことができる。通常、使用する種子は植物から分離され、穂軸、殻、茎、外被、毛または果実の実を含まない。従って、例えば収穫、浄化および乾燥させて含水率15重量％未満とした種子を用いることが可能である。あるいは、乾燥後に、例えば水で処理し、次に再乾燥した種子を用いることも可能である。

【0377】

種子を処理する場合、種子に施用される本発明による組成物の量および／または別の添加剤の量を、種子の発芽に悪影響がないか、得られる植物に損傷がないように選択するよう注意を払う必要がある。これについては特に、ある一定の施用量で植物毒性効果を有し得る活性化化合物の場合には特に留意すべきである。

【0378】

本発明による組成物は直接施用することができる、すなわち他の成分を含んだり、希釈せずに施用することができる。通常、好適な製剤の形で種子に組成物を施用することが好ましい。好適な製剤および種子処理方法は当業者には公知であり、例えば下記の文書US 4,272,417A、US 4,245,432A、US 4,808,430A、US 5,876,739A、US 2003/0176428A1、WO 2002/080675A1、WO 2002/028186A2に記載されている。

【0379】

本発明に従って使用することができる活性化合物は、液剤、乳濁液、懸濁液、粉剤、泡剤、スラリーまたは種子用の他のコーティング組成物材料などの一般的な種子被覆剤およびULV製剤に変換することができる。

【0380】

これらの製剤は、公知の方法で、活性化合物を例えば、一般的な増量剤などの一般的な添加剤、さらには溶媒もしくは希釈剤、着色剤、湿展剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、保存剤、二次増粘剤、接着剤、ジベレリン類および水と混合することで製造される。

【0381】

本発明に従って用いることができる種子被覆剤中に存在させることができる着色剤には、そのような目的に一般的な全ての着色剤がある。この文脈では、水溶解度が小さい顔料だけでなく水に可溶性色素も用いることができる。言及することができる例には、ローダミンB、C、I、ピグメントレッド112およびC、I、ソルベントレッド1の名称で知られる着色剤がある。

10

【0382】

本発明に従って用いることができる種子被覆剤中に存在させることができる好適な湿展剤には、濡れを促進し、活性な農芸化学活性化合物の製剤に従来使用される物質がある。好ましいものは、アルキルナフタレン-スルホネート類、例えばスルホン酸ジイソプロピルもしくはジイソブチルナフタレンである。

【0383】

本発明に従って用いることができる種子被覆剤中に存在させることができる好適な分散剤および/または乳化剤には、農芸化学活性化合物の製剤に従来使用される全てのノニオン系、アニオン系およびカチオン系の分散剤である。好ましいものは、ノニオン系もしくはアニオン系分散剤またはノニオン系もしくはアニオン系分散剤の混合物である。言及される好適なノニオン系分散剤は特に、エチレンオキシド/プロピレンオキシドブロックポリマー類、アルキルフェノールポリグリコールエーテル類およびトリスチリルフェノールポリグリコールエーテルおよびそれらのリン酸化もしくは硫酸化誘導体である。好適なアニオン系分散剤は特に、リグノスルホネート類、ポリアクリル酸塩およびアリアルスルホネート/ホルムアルデヒド縮合物である。

20

【0384】

本発明に従って用いることができる種子被覆剤中に存在させることができる消泡剤には、活性農芸化学化合物の製剤に従来使用される全ての発泡禁止化合物がある。好ましくはシリコン系消泡剤およびステアリン酸マグネシウムを用いることができる。

30

【0385】

本発明に従って使用することができる種子被覆剤中に存在させることができる保存剤には、農芸化学組成物中でそのような目的で使用可能な全ての物質がある。例として、ジクロロフェンおよびベンジルアルコールヘミホルマールを挙げることができる。

【0386】

本発明に従って使用することができる種子被覆剤中に存在させることができる二次増粘剤には、農芸化学組成物中でそのような目的で使用可能な全ての物質がある。セルロース誘導体、アクリル酸誘導体、キサンタン、改質粘土および微粉碎シリカが好ましい。

40

【0387】

本発明に従って使用することができる種子被覆剤中に存在させることができる接着剤には、種子被覆製品で使用可能な全ての一般的な結合剤がある。ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコールおよびチロースを好ましいものとして挙げることができる。

【0388】

本発明に従って使用することができる種子被覆剤中に存在させることができるジベレリン類は、好ましくはジベレリンA1、A3(=ジベレリン酸)、A4およびA7であり、ジベレリン酸が特に好ましく使用される。ジベレリン類は公知である(R. Wegler Chemie der Pflanzenschutz - and Schae

50

dlingsbekämpfungsmittel [Chemistry of crop protection agents and pesticides], vol. 2, Springer Verlag, 1970, pp. 401-412 参照)。

【0389】

本発明に従って用いることができる種子被覆製剤は、トランスジェニック植物の種子を含む非常に広範囲の種子を直接または水で希釈した後に処理するのに用いることができる。これに関連して、別の相乗効果も、発現によって形成される物質と共同で相乗効果が生じる可能性もある。

【0390】

従来種子被覆操作に用いることができる全ての混合機が、本発明に従って用いることができる種子被覆製剤または水を加えることでそれから調製される製剤によって種子を処理するのに好適である。具体的には、種子を混合機に入れ、具体的な所望量の種子被覆製剤をそれ自体でまたは水で予め希釈した後に加え、製剤が種子上に均一に分配されるまで全てを混合する手順を種子被覆操作の際に行う。適切であれば、それに続いて乾燥工程を行う。

【0391】

本発明による活性化合物または組成物は、強い殺細菌活性を有し、作物保護および材料保護において、望ましくない微生物、例えば真菌および細菌を防除するのに用いることができる。

【0392】

殺菌剤は、作物保護において、ネコブカビ類 (Plasmodiophoromycetes)、卵菌類 (Oomycetes)、ツボカビ類 (Chytridiomycetes)、接合菌類 (Zygomycetes)、子囊菌類 (Ascomycetes)、担子菌類 (Basidiomycetes) および不完全菌類 (Deuteromycetes) の防除するのに用いることができる。

【0393】

殺細菌剤は、作物保護において、シュードモナス科 (Pseudomonadaceae)、リゾビウム科 (Rhizobiaceae)、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae)、コルネバクテリウム科 (Corynebacteriaceae) およびストレプトミセス科 (Streptomycetaceae) を防除するのに用いることができる。

【0394】

本発明による殺菌剤組成物は、植物病原菌の治療的または保護的防除に用いることができる。従って本発明は、種子、植物または植物部分、果実またはその植物が成長する土壌に施用される本発明による活性化合物もしくは組成物を用いて植物病原菌を治療的および保護的に防除する方法に関するものでもある。

【0395】

作物保護における植物病原菌を防除するための本発明による組成物は、有効だが非植物毒性の量の本発明による活性化合物を含む。「有効だが、非植物毒性の量」とは、満足できる形で植物の真菌疾患を防止したり、真菌疾患を完全に根絶するのに十分であって、同時に植物毒性の症状をほとんど引き起こさない本発明による組成物の量を意味する。この施用量は、一般的には比較的広い範囲で変動し得るものである。それはいくつかの因子、例えば防除対照の真菌、植物、気候条件および本発明による組成物の成分によって決まる。

【0396】

活性化合物が、植物病害の防除に必要な濃度で植物によって良好に耐受されることから、植物の地上部、栄養繁殖物および種子、ならびに土壌の処理を行うことができる。

【0397】

本発明に従って、全ての植物および植物部分を処理することができる。植物とは、本発

10

20

30

40

50

明においては、望ましいおよび望ましくない野生植物または作物（天然作物を含む。）のような全ての植物および植物集団と理解される。作物は、従来の品種改良および至適化法によって、またはバイオテクノロジーおよび遺伝子工学法によって、またはこれらの方法の組み合わせによって得ることができる植物であることができ、遺伝子導入植物を含み、品種保護権利によって保護され得るまたは保護され得ない植物品種を含む。植物部分は、芽、葉、花および根のような、地上および地下の植物のあらゆる部分および器官を意味するものと理解すべきであり、例として、葉、針葉、柄、茎、花、子実体、果実、種子、根、塊茎および地下茎を挙げることができる。植物部分には、収穫植物ならびに栄養増殖物および生殖増殖物、例えば、苗木、塊茎、地下茎、切り枝および種子などもある。

【0398】

10

本発明による活性化合物は、植物および植物の器官を保護するのに適しており、収穫高を増大させるのに適しており、収穫作物の品質を高めるのに適していながら、植物によって良好に耐容され、温血動物に対しては好ましい毒性を有し、環境に優しいものである。それらは好ましくは作物保護剤として用いることができる。それらは、通常は感受性および抵抗性の種に対してならびに発達の全段階もしくは一部の段階に対しても活性である。

【0399】

本発明に従って処理可能な植物として、次の植物を挙げることができる。すなわちワタ、アマ、ブドウ、果実、野菜、例えばバラ科属種（*Rosaceae* sp.）（例えば、梨果果実、例えばリンゴおよびナシだけでなく、石果果実、例えば、アンズ、サクランボ、アーモンドおよびモモおよび柔らかい果物、例えばイチゴ）、リベシオイダエ科属種（*Ribesioideae* sp.）、クルミ科属種（*Juglandaceae* sp.）、カバノキ科属種（*Betulaceae* sp.）、ウルシ科属種（*Anacardiaceae* sp.）、ブナ科属種（*Fagaceae* sp.）、クワ科属種（*Moraceae* sp.）、モクセイ科属種（*Oleaceae* sp.）、マタビ科属種（*Actinidaceae* sp.）、クスノキ科属種（*Lauraceae* sp.）、バショウ科属種（*Musaceae* sp.）（例えば、バナナの木およびバナナ植林地）、アカネ科属種（*Rubiaceae* sp.）（例えば、コーヒー）、ツバキ科属種（*Theaceae* sp.）、アオギリ科属種（*Sterculiaceae* sp.）、ミカン科属種（*Rutaceae* sp.）（例えば、レモン、オレンジおよびグレープフルーツ）、ナス科属種（*Solanaceae* sp.）（例えば、トマト）、ユリ科属種（*Liliaceae* sp.）、キク科属種（*Asteraceae* sp.）（例えば、レタス）、セリ科属種（*Umbelliferae* sp.）、十字花科属種（*Cruciferae* sp.）、アカザ科属種（*Chenopodiaceae* sp.）、ウリ科属種（*Cucurbitaceae* sp.）（例えば、キュウリ）、ネギ科属種（*Alliaceae* sp.）（例えば、ネギ、タマネギ）、マメ科属種（*Papilionaceae* sp.）（例えば、エンドウマメ）；主要作物、例えばイネ科属種（*Gramineae* sp.）（例えば、トウモロコシ、芝生、例えばコムギ、ライムギ、イネ、オオムギ、カラスムギ、キビおよびライコムギなどの穀物）、イネ科属種（*Poaceae* sp.）（例えば、サトウキビ）、キク科属種（*Asteraceae* sp.）（例えば、ヒマワリ）、アブラナ科属種（*Brassicaceae* sp.）（例えば、キャベツ、紫キャベツ、ブロッコリー、カリフラワー、芽キャベツ、青梗菜、コールラビ、ハツカダイコンならびにセイヨウアブラナ、カラシ、セイヨウワサビおよびクレソン）、マメ科属種（*Fabaceae* sp.）（例えば、マメ、エンドウ豆、落花生）、マメ科属種（*Papilionaceae* sp.）（例えば、ダイズ）、ナス科属種（*Solanaceae* sp.）（例えば、ジャガイモ）、アカザ科属種（*Chenopodiaceae* sp.）（例えば、サトウダイコン、飼料用ビート、フダンソウ、アオグイトウ）；庭および森における有用植物および観賞用植物；ならびに各場合で、これらの植物の遺伝子改変型である。

【0400】

すでに上述したように、本発明に従って、全ての植物および植物部分を処理することが

50

可能である。好ましい実施形態では、野生植物種および植物栽培品種、または異種交配もしくはプロトプラスト融合のような従来の生物育種方法によって得られたもの、ならびにこれらの部分を処理する。さらに好ましい実施形態では、遺伝子工学、適切な場合は、従来の方法と組み合わせて得られた遺伝子導入植物および植物品種（遺伝的改変生物）、ならびにこれらの部分を処理する。「部分」、「植物の部分」または「植物部分」という用語については、すでに上記で説明している。特に好ましくは、各場合において、市販されているか使用されている植物品種の植物を、本発明に従って処理する。植物品種とは、従来の品種改良、突然変異誘発または組換えDNA技術によって得られた、新規な特徴（「形質」）を有する植物を意味するものと理解されるべきである。これらは、栽培品種、変種、生物型または遺伝子型であることができる。

10

【0401】

本発明による処理方法は、遺伝子改変した生物（GMOs）、例えば、植物または種子の処理で使用するすることができる。遺伝子改変した植物（またはトランスジェニック植物）は、異種遺伝子がゲノム中に安定に組み込まれている植物である。「異種遺伝子」という表現は、本質的に、植物の外側で提供または組み立てられ、かつ、細胞核ゲノム、クロロプラストゲノムまたはミトコンドリアゲノムに導入すると、形質転換された植物に、対象となるタンパク質もしくはポリペプチドを発現することで、またはその植物に存在する他の遺伝子を低下またはサイレンシングすることにより（例えば、アンチセンス技術、共抑制技術またはRNAi干渉[RNAi]を用いる）、新たなもしくは改善された農学的その他の特性を与える遺伝子を意味する。ゲノム中に存在する異種遺伝子は、同様にトランス遺伝子と呼ばれる。植物のゲノム中でのその特定の位置によって定義されるトランス遺伝子は、形質転換またはトランスジェニック事象と呼ばれる。

20

【0402】

植物種または植物品種、それらの場所および成長条件（土壌、天候、生育期間、栄養）によっては、本発明による処理は、超加算的（「相乗」）効果をもたらすこともある。従って、例えば、実際に起こると予想される効果を超える次の効果：施用量の低減および/または活性スペクトルの拡大および/または本発明に従って使用することができる活性化化合物および組成物の活性の向上、植物成長の改善、高温もしくは低温に対する耐性の向上、干魃または水もしくは土壌の塩含有量に対する耐性向上、開花能の向上、収穫の簡易化、成熟の加速、収穫高の増大、より大きい果実、より高い植物、より濃い緑色の葉、より容易な開花、収穫物の品質向上および/または栄養価の上昇、収穫物の保存安定性および/または加工性の向上が可能となる。

30

【0403】

一定の施用量では、本発明による活性化化合物は、植物に対する増強効果を有する可能性もある。したがって、それらは、望ましくない植物病原菌類および/または微生物および/またはウィルスによる攻撃に対する植物の防御システムの動員に適している。これは、適切な場合には、例えば真菌に対する本発明による組み合わせの向上した活性の理由の一つであり得る。植物増強性（抵抗性誘発性）物質は、本願の関連において、続いて望ましくない植物病原菌を接種された場合に、処理される植物が、かなりの程度の望ましくない植物病原菌に対する抵抗性を示すように植物の防御システムを刺激することができる物質または物質の組み合わせも意味するものと理解すべきである。したがって、本発明による物質は、処理後のある一定の時間内に、上記病原体による攻撃に対して植物を保護するのに使用できる。保護が行われる期間は、活性化化合物で植物を処理してから、一般には1から10日間、好ましくは1から7日間に及ぶ。

40

【0404】

好ましくは本発明により処理されるべき植物および植物品種には、その植物（育種および/またはバイオテクノロジー的手段によって得られたか否かとは無関係に）に特に有利で有用な形質を付与する遺伝物質を有する全ての植物が含まれる。

【0405】

やはり好ましくは本発明により処理される植物および植物品種は、1以上の生物ストレ

50

ス因子に対して抵抗性である。すなわち、その植物は、例えば線虫、昆虫、ダニ、植物病原菌、細菌、ウィルスおよび/またはウィロイドなどの有害動物および有害微生物に対するより良好な防御を有する。

【0406】

やはり本発明に従って処理可能な植物および植物品種は、1以上の非生物ストレス因子に対して抵抗性である植物である。非生物ストレス条件には、例えば、乾燥、低温曝露、熱曝露、浸透圧ストレス、浸水、土壌塩濃度上昇、ミネラル曝露増加、オゾン曝露、強露光、窒素栄養素利用能の制限、リン栄養素利用能の制限または日陰の忌避などがあり得る。

【0407】

やはり本発明に従って処理することができる植物および植物品種は、収穫特性改善を特徴とする植物である。例えば改善された植物の生理、成長および発達、例えば水利用効率、水保持効率、窒素利用の改善、炭素同化向上、光合成向上、発芽効率上昇および成熟加速の結果、その植物での収量増加につながり得る。収量はさらに、改善された植物構造(ストレス条件および非ストレス条件下)によって影響され得るものであり、それには、早期開花、ハイブリッド種子製造のための開花制御、苗の元気、植物の大きさ、節間数および間隔、根の成長、種子の大きさ、果実の大きさ、鞘の大きさ、鞘および穂の数、鞘または穂当たりの種子数、種子の質量、種子充填度の強化、種子裂開の低減、減少した鞘裂開の低減および倒伏耐性などがある。さらなる収量関係の形質には、種子組成、例えば炭水化物含有量、タンパク質含有量、油の含有量および組成、栄養価、非栄養化合物の減少、加工性改善および貯蔵安定性の向上などがある。

【0408】

本発明により処理され得る植物は、既にヘテロシスまたはハイブリッド効果の特徴を発現するハイブリッド植物であり、それによって、収量、活力、健康および生物ストレスおよび非生物ストレス因子に対する抵抗性がより高くなる。そのような植物は代表的には、同系交配雄性不稔親株(雌親)と別の同系交配雄性稔性親株(雄親)を交雑させることにより作られる。ハイブリッド種子は代表的には、雄性不稔植物から収穫され、栽培者に販売される。雄性不稔植物は、(例えばトウモロコシでは)、雄穂除去、すなわち雄性生殖器官(または雄花)の物理的除去により作ることができる場合があるが、より代表的には、雄性不稔性は、植物ゲノムにおける遺伝的決定基の結果である。この場合、そして特に 30 種子がハイブリッド植物から収穫するのが望まれる産物である場合に、雄性不稔性の原因となる遺伝的決定因子を含むハイブリッド植物での雄性不稔性が十分に回復されるようにすることが有用であるのが普通である。これは、雄性不稔性を担う遺伝的決定基を含むハイブリッド植物で雄性稔性を回復することができる適切な稔性回復遺伝子を雄親が有するようにすることで達成される。雄性不稔性の遺伝的決定基は細胞質に局在化していることができる。細胞質雄性不稔性(CMS)の例としては、例えばアブラナ種に記載されていた。しかしながら、雄性不稔性の遺伝的決定基は、細胞核ゲノムに局在化していることもできる。雄性不稔性植物は、遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によっても得ることができる。雄性不稔性植物を得る上で特に好ましい手段は、WO 89 / 10396に 40 記載されており、そこでは、例えば、バルナーゼなどのリボヌクレアーゼが、雄しべにあるタペータム細胞で選択的に発現される。次に稔性は、バルスターなどのリボヌクレアーゼ阻害剤のタペータム細胞での発現によって回復することができる。

【0409】

本発明によって処理することができる植物または植物品種(遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得られる)は、除草剤耐性植物、すなわち、1以上の所定の除草剤に対して耐性とされた植物である。そのような植物は、形質転換により、またはそのような除草剤耐性を付与する突然変異を含む植物の選択によって得ることができる。

【0410】

除草剤耐性植物は、例えばグリホセート耐性植物、すなわち除草剤であるグリホセートまたはその塩に対して耐性とされた植物である。例えば、グリホセート耐性植物は、酵素

10

20

30

40

50

5 - エノールピルビルシキマー - 3 - ホスファート合成酵素 (EPSPS) をコードする遺伝子で植物を形質転換することで得ることができる。そのようなEPSPS遺伝子の例は、細菌サルモネラ・チフィムリウム (*Salmonella typhimurium*) の Ar o A 遺伝子 (突然変異CT7)、細菌アグロバクテリウム属種 (*Agrobacterium* sp) のCP4遺伝子、ベチュニアEPSPS、トマトEPSPSもしくはオヒシバ (*Eleusine*) EPSPSをコードする遺伝子である。それは、変異EPSPSであることもできる。グリホセート耐性植物は、グリホセートオキシド - レダクターゼ酵素をコードする遺伝子を発現させることによって得ることもできる。グリホセート耐性植物は、グリホセートアセチルトランスフェラーゼ酵素をコードする遺伝子を発現させることによって得ることもできる。グリホセート耐性植物は、上述の遺伝子の天然突然変異を含む植物を選択することによっても得ることができる。

10

【0411】

他の除草剤耐性植物は、例えば酵素であるグルタミン合成酵素を阻害する除草剤、例えばピアラホス、ホスフィノトリシンまたはグルホシネートに対して耐性とされた植物である。そのような植物は、除草剤を解毒する酵素または阻害に対して耐性である酵素グルタミン合成酵素の突然変異体を発現させることによって得ることができる。一つのそのような有効な解毒性酵素は例えば、ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ (例えば、ストレプトミセス (*Streptomyces*) 種からの bar または pat タンパク質など) をコードする酵素である。外来ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼを発現する植物も記載されている。

20

【0412】

さらに別の除草剤耐性植物は、酵素ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) を阻害する除草剤に対して耐性にされている植物でもある。ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼは、パラヒドロキシフェニルピルビン酸 (HPP) がホモゲンチジン酸に変換される反応を触媒する酵素である。天然の耐性HPPD酵素をコードする遺伝子または突然変異HPPD酵素をコードする遺伝子を用いて、HPPD阻害剤に対して耐性の植物を形質転換することができる。HPPD阻害剤に対する耐性はまた、HPPD阻害剤による天然HPPD酵素の阻害にもかかわらずホモゲンチジン酸の形成を可能にする、ある種の酵素をコードする遺伝子を用いて植物を形質転換することによっても得ることができる。HPPD耐性酵素をコードする遺伝子に加えて、酵素プレフェン酸デヒドロゲナーゼをコードする遺伝子を用いて植物を形質転換することによって、HPPD阻害剤に対する植物の耐性を改善させることもできる。

30

【0413】

さらに別の除草剤抵抗性植物は、アセト乳酸合成酵素 (ALS) 阻害剤に対して耐性とされた植物である。公知のALS阻害剤には、例えばスルホニル尿素、イミダゾリノン、トリアゾロピリミジン類、プリミジニルオキシ (チオ) 安息香酸化合物および/またはスルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤などがある。ALS酵素 (アセトヒドロキシ酸合成酵素、AHASとも称される) における各種突然変異が、各種の除草剤または除草剤群に対する耐性を付与することが知られている。スルホニル尿素耐性植物およびイミダゾリノン耐性植物の製造は、国際特許公開WO 1996/033270に記載されている。さらに別のスルホニル尿素およびイミダゾリノン耐性植物も、例えばWO 2007/024782に記載されている。

40

【0414】

イミダゾリノンおよび/またはスルホニル尿素に対して耐性である他の植物は、突然変異誘発により、除草剤存在下での細胞培地での選別により、または突然変異育種によって得ることができる。

【0415】

やはり本発明に従って処理することができる植物または植物品種 (遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得られる) は、昆虫耐性トランスジェニック植物、すなわち、ある種の標的昆虫による攻撃に対して耐性とした植物である。そのような植物は、

50

形質転換によってまたはそのような昆虫耐性を付与する突然変異を含む植物の選択によって得ることができる。

【0416】

本発明の文脈において、「昆虫耐性トランスジェニック植物」という用語には、次のものをコードするコード配列を含む少なくとも一つのトランス遺伝子を含む植物などがある。

【0417】

1) パチルス・チューリングエンシス (*Bacillus thuringiensis*) 由来の殺虫性結晶タンパク質またはその殺虫性部分、例えばオンライン: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/ にオンラインで挙げられた殺虫性結晶タンパク質またはその殺虫性部分、例えばCryタンパク質分類Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry2Ab、Cry3AeまたはCry3Bbのタンパク質またはそれらの殺虫性部分；または

10

2) パチルス・チューリングエンシス (*Bacillus thuringiensis*) 由来の結晶タンパク質またはパチルス・チューリングエンシスからの第二の他の結晶タンパク質またはその部分の存在下で殺虫性であるその部分、例えばCry34およびCry35結晶タンパク質から構成される二元毒素；または

3) パチルス・チューリングエンシス由来の2つの異なる殺虫性結晶タンパク質の部分を含むハイブリッド殺虫性タンパク質、例えば、上記1)のタンパク質のハイブリッドまたは上記2)のタンパク質のハイブリッド、例えば、コーン・イベント (corn event) MON98034により産生されるCry1A.105タンパク質 (WO2007/027777)；または

20

4) 標的昆虫種に対するより高い殺虫活性を得るために、および/または、影響を受ける標的昆虫種の範囲を拡大するために、および/またはクローニングもしくは形質転換時にコードDNAで誘発される変化のために、いくつか、特に1から10のアミノ酸が別のアミノ酸により置換されている上記項目1)から3)のいずれか一つのタンパク質、例えばコーン・イベントMON863またはMON88017におけるCry3Bb1タンパク質またはコーン・イベントMIR604におけるCry3Aタンパク質；

5) パチルス・チューリングエンシスまたはパチルス・セレウス (*Bacillus cereus*) 由来の殺虫性分泌タンパク質またはその殺虫性部分、例えばhttp://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.htmlで列挙される植物殺虫性タンパク質 (VIP)、例えば、VIP3Aaタンパク質分類からのタンパク質；または

30

6) パチルス・チューリングエンシスまたはB.セレウス由来の第二の分泌タンパク質存在下で殺虫性であるパチルス・チューリングエンシスまたはパチルス・セレウス由来の分泌タンパク質、例えば、VIP1AおよびVIP2Aタンパク質から構成される二元毒素；

7) パチルス・チューリングエンシスまたはパチルス・セレウス由来の異なる分泌タンパク質からの部分を含むハイブリッド殺虫性タンパク質、例えば上記1)におけるタンパク質のハイブリッドまたは上記2)におけるタンパク質のハイブリッド；または

8) 標的昆虫種に対するより高い殺虫活性を得るために、および/または、影響を受ける標的昆虫種の範囲を拡大するために、および/またはクローニングもしくは形質転換時にコードDNAで誘発される変化のために、いくつか、特に1から10のアミノ酸が別のアミノ酸により置換されている上記項目1)から3)のいずれかのタンパク質 (なお殺虫性タンパク質をコードしている)、例えば、コットン・イベントCOT102におけるVIP3Aaタンパク質。

40

【0418】

当然のことながら、本明細書で使用される場合の昆虫耐性トランスジェニック植物には、上記の分類1から8のいずれか一つのタンパク質をコードする遺伝子の組み合わせを含む植物が含まれる。1実施態様において、昆虫耐性植物は、影響を受ける標的昆虫種の範囲を拡大するため、または同じ標的昆虫種に対して殺虫性があるが異なる作用機序 (例え

50

ば、昆虫での異なる受容体結合部位に結合する等)を有する異なるタンパク質を使用することによって植物に対する昆虫の抵抗性発達を遅延させるために、上記の分類1から8のいずれか一つのタンパク質をコードする複数のトランス遺伝子を含む。

【0419】

やはり本発明によって処理することができる植物または植物品種(遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得たもの)は、非生物ストレス因子に対して耐性である。そのような植物は、形質転換によりまたはそのようなストレス耐性を付与する突然変異を含む植物の選択によって得ることができる。特に有用なストレス耐性植物には以下のものなどがある。

【0420】

a. 植物細胞または植物においてポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)遺伝子の発現および/または活性を低下させることができるトランス遺伝子を含む植物、

b. 植物または植物細胞のPARGコード遺伝子の発現および/または活性を低下させることができるストレス耐性促進トランス遺伝子を含む植物、

c. ニコチンアミダーゼ、ニコチネートホスホリボシルトランスフェラーゼ、ニコチン酸モノヌクレオチドアデニルトランスフェラーゼ、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド合成酵素またはニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼなどのニコチンアミドアデニンジヌクレオチドサルベージ生合成経路の植物機能性酵素をコードするストレス耐性促進トランス遺伝子を含む植物。

【0421】

やはり本発明によって処理することができる植物または植物品種(遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得たもの)は、収穫産物の量、品質および/または貯蔵安定性の变化および/または収穫産物の具体的な成分の特性変化も示し、それには例えば下記のものなどがある。

【0422】

1) 物理化学的特性、特にアミロース含有量またはアミロース/アミロペクチン比、分枝度、平均鎖長、側鎖分布、粘性挙動、ゲル強度、デンプンの粒度および/または粒子形態に関して、野生型植物細胞または植物で合成されるデンプンと比較して変化していることで、ある種の用途により適したものとなる改質デンプンを合成するトランスジェニック植物、

2) 非デンプン炭水化物ポリマーを合成する、または遺伝子組み換えなしに野生型植物と比較して特性が変わっている非デンプン炭水化物ポリマーを合成するトランスジェニック植物。例としては、特にイヌリン型およびレバン型のポリフルクトースを産生する植物、-1, 4-グルカン類を産生する植物、-1, 6-分枝-1, 4-グルカン類を産生する植物、およびアルテルナンを産生する植物がある。

【0423】

3) ヒアルロナンを産生するトランスジェニック植物。

【0424】

やはり本発明によって処理することができる植物または植物品種(遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得たもの)は、繊維特性が変化したワタ植物などの植物である。そのような植物は、形質転換によりまたはそのような繊維特性を変化させる突然変異を含む植物の選択により得ることができ、それには下記のものなどがある。

【0425】

a) 改変型のセルロース合成酵素遺伝子を含むワタ植物などの植物、

b) 改変型のrsw2またはrsw3相同性核酸を含むワタ植物などの植物、

c) ショ糖リン酸合成酵素の発現が高くなったワタ植物などの植物、

d) ショ糖合成酵素の発現が高くなったワタ植物などの植物、

e) 繊維細胞の根底での原形質連絡制御のタイミングが、例えば繊維選択的-1, 3-グルカナーゼの低下によって変化しているワタ植物などの植物、

f) 例えばnodCなどのN-アセチルグルコサミントランスフェラーゼ遺伝子および

10

20

30

40

50

キチン合成遺伝子の発現により、反応性が変わった繊維を有するワタ植物などの植物。

【0426】

やはり本発明によって処理することができる植物または植物品種（遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得たもの）は、油分プロファイルの特徴が変わったセイヨウアブラナまたは関連するアブラナ（*Brassica*）植物などの植物である。そのような植物は、形質転換によりまたはそのような油分の特徴が変える突然変異を含む植物の選択によって得ることができ、それには下記のものなどがある。

【0427】

- a) 高いオレイン酸含有量を有する油を産生するセイヨウアブラナ植物などの植物；
- b) 低いリノレン酸含有量を有する油を産生するセイヨウアブラナ植物などの植物；
- c) 低レベルの飽和脂肪酸を有する油を産生するセイヨウアブラナ植物などの植物。

10

【0428】

本発明によって処理することができる特に有用なトランスジェニック植物は、1以上の毒素をコードする1以上の遺伝子を有する植物であり、それには、次の商品名YIELD

GARD（登録商標）（例えば、トウモロコシ、ワタ、ダイズ）、KnockOut（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、BiteGard（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Bt-Xtra（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、StarLink（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Bollgard（登録商標）（ワタ）、Nucotn（登録商標）（ワタ）、Nucotn 33B（登録商標）（ワタ）、NatureGard（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Protecta（登録商標）およびNewLeaf（登録商標）（ジャガイモ）で販売されているトランスジェニック植物である。挙げることができる除草剤耐性植物の例には、次の商品名Roundup Ready（登録商標）（グリホセート耐性、例えば、トウモロコシ、ワタ、ダイズ）、Liberty Link（登録商標）（ホスフィノトリシン耐性、例えば、セイヨウアブラナ）、IMI（登録商標）（イミダゾリノン類耐性）およびSCS（登録商標）（スルホニル尿素耐性、例えばトウモロコシ）で販売されているトウモロコシ品種、ワタ品種およびダイズ品種がある。挙げることができる除草剤耐性植物（除草剤耐性となるよう従来の方法で育種された植物）には、Clearfield（登録商標）（例えばトウモロコシ）で販売されている品種などがある。

20

【0429】

本発明により処理することができる特に有用なトランスジェニック植物は、形質転換事象または形質転換事象の組み合わせを含む植物であり、それは例えば各種の国または地域の規制当局からのデータベースに列記されたものである（例えば、<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>を参照する）。

30

【0430】

さらに、材料保護において、本発明による活性化合物または組成物は、工業材料を、望ましくない微生物、例えば真菌および昆虫による攻撃および破壊に対して保護するのに用いることができる。

【0431】

さらに、本発明による化合物は、単独で、または防汚組成物として他の活性化合物と組み合わせる用いることができる。

40

【0432】

本発明の文脈での工業材料は、工業用に作られた非生物材料を意味するものと理解すべきである。例えば、本発明による活性化合物によって微生物による変化または破壊から保護されるべき工業材料は、接着剤、サイズ、紙、壁紙およびボール紙、テキスタイル、カーペット、皮革、木材、塗料およびプラスチック品、冷却潤滑剤および微生物によって感染もしくは破壊を受け得る他の材料である。微生物の繁殖によって害を受け得る製造工場および建物の一部、例えば冷却水循環路、冷却および加熱システムおよび換気および空調ユニットも、保護されるべき材料の範囲内で言及され得るものである。本発明の範囲内で言及することができる工業材料は好ましくは、接着剤、サイズ、紙およびボール紙、皮革

50

、木材、塗料、冷却潤滑剤および熱伝達液であり、特に好ましいものは木材である。本発明による活性化化合物または組成物は、腐敗、劣化、退色、脱色またはかび形成のような不利な作用を防止することができる。さらに、本発明による化合物は、海水または汽水と接触する物品、特に船体、篩、ネット、建築物、係留所および信号システムを汚染から保護するのに用いることができる。

【0433】

望ましくない真菌を防除するための本発明による方法は、貯蔵品保護にも用いることができる。ここで、貯蔵品とは、長期間の保護が望まれる植物もしくは動物起源の天然物質または天然起源のその加工製品を意味するものと理解すべきである。例えば植物もしくは植物部分などの植物由来の貯蔵品、例えば茎、葉、塊茎、種子、果実、穀粒は、収穫されたばかりで、または（前）乾燥、加湿、破碎、粉碎、加圧または焙焼による加工形態後に保護することができる。貯蔵品には、建築用材木、電柱および柵などの粗材木、または家具などの完成製品の形態の材木との両方も含まれる。動物由来の貯蔵品は、例えば獣皮、皮革、毛皮および毛髪である。本発明による活性化化合物は、腐食、劣化、変色、退色またはかび形成などの不利な作用を防ぐことができる。

【0434】

本発明によって処理することができる真菌疾患の病原体をいくつか、例として挙げるることができるが、それに限定されるものではない。

【0435】

ウドンコ病の病原体によって引き起こされる病害、例えばブルメリア・グラミニス (*Blumeria graminis*) などのブルメリア (*Blumeria*) 種；ポドスファエラ・ロイコトリカ (*Podosphaera leucotricha*) などのポドスファエラ (*Podosphaera*) 種；スファエロセカ・フリギネア (*Sphaerotheca fuliginea*) などのスファエロセカ (*Sphaerotheca*) 種；ウンシヌラ・ネケータ (*Uncinula necator*) などのウンシヌラ (*Uncinula*) 種；

さび病病原体によって引き起こされる病害、例えばギムノスポランギウム・サビナエ (*Gymnosporangium sabinae*) などのギムノスポランギウム (*Gymnosporangium*) 種；ヘミレイア・バスタトリックス (*Hemileia vastatrix*) などのヘミレイア (*Hemileia*) 種；ファコプソラ・パチライジ (*Phakopsora pachyrhizi*) およびファコプソラ・マイボミアエ (*Phakopsora meibomiaae*) などのファコプソラ (*Phakopsora*) 種；プクシニア・レコンディタ (*Puccinia recondita*)、プクシニア・グラミニス (*Puccinia graminis*)、プクシニア・ストリイホルミス (*Puccinia striiformis*) またはプクシニア・トリチシナ (*Puccinia triticensis*) などのプクシニア (*Puccinia*) 種；ウロミセス・アッペンディキュラタス (*Uromyces appendiculatus*) などのウロミセス (*Uromyces*) 種；

卵菌類 (*Oomycetes*) 群の病原体によって引き起こされる病害、例えばアルブゴ・カンジダ (*Albugo candida*) などのアルブゴ (*Albugo*) 種；ブレミア・ラクチュカエ (*Bremia lactucae*) などのブレミア (*Bremia*) 種；ペロノスポラ・ピシ (*Peronospora pisi*) または *P. brassicae* などのペロノスポラ (*Peronospora*) 種；フィトフソラ・インフェスタンス (*Phytophthora infestans*) などのフィトフソラ (*Phytophthora*) 種；プラスモパラ・ピチコラ (*Plasmopara viticola*) などのプラスモパラ (*Plasmopara*) 種；シュードペロノスポラ・フムリ (*Pseudoperonospora humuli*) またはシュードペロノスポラ・キューベシス (*Pseudoperonospora cubensis*) などのシュードペロノスポラ (*Pseudoperonospora*) 種；ピチウム・ウルティマム (*Pythium ultimum*) などのピチウム (*Pyt*

10

20

30

40

50

hium) 種；

以下のものによって引き起こされる葉枯病 (leaf blotch disease) および葉萎凋病 (leaf wilt diseases)、例えばアルテルナリア・ソラニ (*Alternaria solani*) などのアルテルナリア (*Alternaria*) 種；セルコスボラ・ベチコラ (*Cercospora beticola*) などのセルコスボラ (*Cercospora*) 種；クラジオスポリウム・キュキュメリナム (*Cladospodium cucumerinum*) などのクラジオスポリウム (*Cladospodium*) 種；コクリオボラス・サティブス (*Cochliobolus sativus*) (分生子型：ドレクスレラ (*Drechslera*))、同義語：ヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*) またはコクリオボラス・ミヤベアヌス (*Cochliobolus miyabeanus*) などのコクリオボラス (*Cochliobolus*) 種；コレトリカム・リンデムサニウム (*Colletotrichum lindemuthianum*) などのコレトリカム (*Colletotrichum*) 種；シクロコニウム・オレアギナム (*Cycloconium oleaginum*) などのシクロコニウム (*Cycloconium*) 種；ディアポルテ・シトリ (*Diaporthe citri*) などのディアポルテ (*Diaporthe*) 種；エルシノエ・フォーセッティイ (*Elsinoe fawcettii*) などのエルシノエ (*Elsinoe*) 種；グレオスポリウム・ラエティカラー (*Gloeosporium laeticolor*) などのグレオスポリウム種 (*Gloeosporium*) ；グロメレラ・シンギュラータ (*Glomerella cingulata*) などのグロメレラ (*Glomerella*) 種；ギニャルディア・ビドウェリ (*Guignardia bidwellii*) などのギニャルディア (*Guignardia*) 種；レプトスファエリア・マキュランズ (*Leptosphaeria maculans*) またはレプトスファエリア・ノドルム (*Leptosphaeria nodorum*) などのレプトスファエリア (*Leptosphaeria*) 種；マグナポルテ・グリージー (*Magnaporthe grisea*) などのマグナポルテ (*Magnaporthe*) 種；マイコスファエレラ・グラミニコラ (*Mycosphaerella graminicola*)、マイコスファエレラ・アラキジコラ (*Mycosphaerella arachidicola*) またはマイコスファエレラ・フィジエンシス (*Mycosphaerella fijiensis*) などのマイコスファエレラ (*Mycosphaerella*) 種；フェオスファエリア・ノドラム (*Phaeosphaeria nodorum*) などのフェオスファエリア (*Phaeosphaeria*) 種；ピレノフォラ・テレス (*Pyrenophora teres*) またはピレノフォラ・トリチシ・レベンチス (*Pyrenophora tritici repentis*) などのピレノフォラ (*Pyrenophora*) 種；ラムラリア・コロシグニ (*Ramularia collo-cygni*) またはラムラリア・アレオラ (*Ramularia areola*) などのラムラリア (*Ramularia*) 種；リンコスボリウム・セカリス (*Rhynchosporium secalis*) などのリンコスボリウム (*Rhynchosporium*) 種；セプトリア・アピイ (*Septoria apii*) またはセプトリア・リコベルシチ (*Septoria lycopersici*) などのセプトリア (*Septoria*) 種；チフラ・インカルナータ (*Typhula incarnata*) などのチフラ (*Typhula*) 種；ベンチュリア・イナエキュアリス (*Venturia inaequalis*) などのベンチュリア (*Venturia*) 種；

以下のものによって引き起こされる根および茎の病害、例えばコルチシウム・グラミネアラム (*Corticium graminearum*) などのコルチシウム (*Corticium*) 種；フサリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種；ゲウマノミセス・グラミニス (*Gaeumannomyces graminis*) などのゲウマノミセス (*Gaeumannomyces*) 種；プラスモジオフォラ・ブラッシカエ (*Plasmodiophora brassicae*) などのプラスモジオフォラ (*Plasmodiophora*) 種；リ

10

20

30

40

50

ゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニア (*Rhizoctonia*) 種; スクロクラジウム・オリザエ (*Scrocladium oryzae*) などのスクロクラジウム (*Sacrocladium*) 種; スクレロチウム・オリザエ (*Sclerotium oryzae*) などのスクレロチウム (*Sclerotium*) 種; タペシア・アキュフォルミス (*Tapesia acuformis*) などのタペシア (*Tapesia*) 種; チエラビオプシス・バシコラ (*Thielaviopsis basicola*) などのチエラビオプシス (*Thielaviopsis*) 種;

以下のものによって引き起こされる穂および円錐花序の病害 (トウモロコシ穂軸など)、例えばアルテルナリア属 (*Alternaria* spp.) などのアルテルナリア (*Alternaria*) 種; アスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種; クラドスポリウム・クラドスポリオイデス (*Cladosporium cladosporioides*) などのクラドスポリウム (*Cladosporium*) 種; クラビセプス・パープレア (*Claviceps purpurea*) などのクラビセプス (*Claviceps*) 種; フサリウム・クルモラム (*Fusarium culmorum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種; ギッベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*) などのギッベレラ (*Gibberella*) 種; モノグラフェラ・ニバリス (*Monographella nivalis*) などのモノグラフェラ (*Monographella*) 種;

以下の黒穂菌 (smut fungi) によって引き起こされる病害、例えばスファセロセカ・ライリアナ (*Sphacelotheca reiliana*) などのスファセロセカ (*Sphacelotheca*) 種; ティレチア・カリエス (*Tilletia caries*)、*T.コントロベルサ* (*T. controversa*) などのティレチア (*Tilletia*) 種; ウロシステイス・オキュラータ (*Urocystis occulta*) などのウロシステイス (*Urocystis*) 種; ウスティラゴ・ヌーダ (*Ustilago nuda*)、*U.ヌーダ・トリチシ* (*U. nuda tritici*) などのウスティラゴ (*Ustilago*) 種;

以下のものによって引き起こされる果実腐敗、例えばアスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種; ボトリティス・シネレア (*Botrytis cinerea*) などのボトリティス (*Botrytis*) 種; ペニシリウム・エクспанサム (*Penicillium expansum*) およびペニシリウム・プルプロゲナム (*Penicillium purpurogenum*) などのペニシリウム (*Penicillium*) 種; スクレロティニア・スクレロティオラム (*Sclerotinia sclerotiorum*) などのスクレロティニア (*Sclerotinia*) 種; ベルティシリウム・アルボアトラム (*Verticillium alboatrum*) などのベルティシリウム (*Verticillium*) 種;

以下のものによって引き起こされる種子および土壌伝染性の腐敗病および枯れ病ならびに苗の病害、例えばアルタナリア・ブラシシコラ (*Alternaria brassicicola*) などのアルタナリア (*Alternaria*) 種; アファノミセス・ユーテイケス (*Aphanomyces euteiches*) などのアファノミセス (*Aphanomyces*) 種; アスコチタ・レンティス (*Ascochyta lentis*) などのアスコチタ (*Ascochyta*) 種; アスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種; クラドスポリウム・ヘルバルム (*Cladosporium herbarum*) などのクラドスポリウム (*Cladosporium*) 種; コクリオボラス・サティプス (*Cochliobolus sativus*) (分生子型: ドレクスレラ (*Drechslera*))、*ビポラリス* (*Bipolaris*) 同義語: ヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*) などのコクリオボラス (*Cochliobolus*) 種; コレトトリカム・ココデス (*Colletotrichum coccodes*) などのコレ

10

20

30

40

50

トトリカム (*Colletotrichum*) 種; フサリウム・カルモラム (*Fusarium culmorum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種; ギッベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*) などのギッベレラ (*Gibberella*) 種; マクロホミナ・ファセオリナ (*Macrophomina phaseolina*) などのマクロホミナ (*Macrophomina*) 種; ミクロドキウム・ニバレ (*Microdochium nivale*) などのミクロドキウム (*Microdochium*) 種; モノグラフェラ・ニバリス (*Monographella nivalis*) などのモノグラフェラ (*Monographella*) 種; ペニシリウム・エキスパンスム (*Penicillium expansum*) などのペニシリウム (*Penicillium*) 種; ホマ・リングム (*Phoma lingam*) などのホマ (*Phoma*) 種; ホモプシス・ソジャエ (*Phomopsis sojae*) などのホモプシス (*Phomopsis*) 種; フィトフトラ・カクトルム (*Phytophthora cactorum*) などのフィトフトラ (*Phytophthora*) 種; ピレノホラ・グラミネア (*Pyrenophora graminea*) などのピレノホラ (*Pyrenophora*) 種; ピリクラリア・オリザエ (*Pyricularia oryzae*) などのピリクラリア (*Pyricularia*) 種; ピチウム・ウルチムム (*Pythium ultimum*) などのピチウム (*Pythium*) 種; リゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニア (*Rhizoctonia*) 種; リゾプス・オリザエ (*Rhizopus oryzae*) などのリゾプス (*Rhizopus*) 種; スクレロチウム・ロルフシイ (*Sclerotium rolfsii*) などのスクレロチウム (*Sclerotium*) 種; セプトリア・ノドルム (*Septoria nodorum*) などのセプトリア (*Septoria*) 種; チフラ・インカルナタ (*Typhula incarnata*) などのチフラ (*Typhula*) 種; ベルチシリウム・ダーリアエ (*Verticillium dahliae*) などのベルチシリウム (*Verticillium*) 種;

以下のものによって引き起こされる癌性病、こぶ病およびてんぐ巣病、例えばネクトリア・ガリゲナ (*Nectria galligena*) などのネクトリア (*Nectria*) 種;

以下のものによって引き起こされる枯れ病、例えばモニリニア・ラクサ (*Monilinia laxa*) などのモニリニア (*Monilinia*) 種;

以下のものによって引き起こされる葉、花および果実の奇形、例えばエキソバシジウム・ベキサンス (*Exobasidium vexans*) などのエキソバシジウム (*Exobasidium*) 種; タフリナ・デフォルマンズ (*Taphrina deformans*) などのタフリナ (*Taphrina*) 種;

以下のものによって引き起こされる木材植物の変性病、例えばファエモニエラ・クラミドスポラ (*Phaemoniella clamydospora*)、ファエオアクレモニウム・アレオフィラム (*Phaeoacremonium aleophilum*) またはフォミチポリタ・メジテラネア (*Fomitiporia mediterranea*) などのエスカ (*Esca*) 種; ガノデルマ・ボニネンセ (*Ganoderma boninense*) などのガノデルマ (*Ganoderma*) 種;

以下のものによって引き起こされる花および種子の病害、例えばボトリティス・シネレア (*Botrytis cinerea*) などのボトリティス (*Botrytis*) 種;

以下のものによって引き起こされる植物塊茎の病害、例えばリゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニア (*Rhizoctonia*) 種; ヘルミントスポリウム・ソラニ (*Helminthosporium solani*) などのヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*) 種;

下記のような細菌性病原体によって引き起こされる病害、例えばキサントモナス・キャンベストリス pv. オリザエ (*Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*) などのキサントモナス (*Xanthomonas*) 種; シュードモナス・シリंगाエ pv. ラクリマンズ (*Pseudomonas syringae* pv. *lauri*) などのシュードモナス (*Pseudomonas*) 種;

10

20

30

40

50

lachrymans)などのシュードモナス(Pseudomonas)種;エルウィニア・アミロボラ(Erwinia amylovora)などのエルウィニア(Erwinia)種。

【0436】

下記の大豆病害を防除することが好ましい。

【0437】

以下のものによって引き起こされる葉、茎、鞘および種子に対する真菌病害、例えばアルテルナリア葉斑点病(alternaria leaf spot)(アルテルナリア属種アトランス・テニュイッシマ(Alternaria spec. atrans tenuissima))、炭疽病(コレトリカム・グロエオスポロイデス・デマティウム亜種トランケイタム(Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum))、褐斑病(brown spot)(セプトリア・グリシネス(Septoria glycines))、セルコスボラ葉斑点病(cercospora leaf spot)および焼枯れ病(blight)(セクロスボラ・キクチイ(Cercospora kikuchii))、コアナエフォラ葉焼枯れ病(choanephora leaf blight)(コアナエフォラ・インファンディブリフェラ・トリスボラ(Choanephora infundibulifera trispora)(同義))、ダクチュリオフォラ葉斑点病(dactuliophora leaf spot)(ダクチュリオフォラ・グリシネス(Dactuliophora glycines))、べと病(downy mildew)(ペロノスポラ・マンシュリカ(Peronospora manshurica))、ドレクスレラ焼枯れ病(drechslera blight)(ドレクスレラ・グリシニ(Drechslera glycini))、葉輪紋病(frogeye leaf spot)(セルコスボラ・ソジナ(Cercospora soja))、レプトスファエルリナ葉斑点病(leptosphaerulina leaf spot)(レプトスファエルリナ・トリフォリイ(Leptosphaerulina trifolii))、フィロスティカ葉斑点病(phylosticta leaf spot)(フィロスティカ・ソジャエコラ(Phyllosticta sojaecola))、鞘および茎の焼枯れ病(фомопсис・ソジャエ(Phomopsis sojae))、うどんこ病(powdery mildew)(ミクロスファエラ・ディフューザ(Microsphaera diffusa))、ピレノチャエタ葉斑点病(pyrenochaeta leaf spot)(ピレノチャエタ・グリシネス(Pyrenochaeta glycines))、リゾクトニア・エリアル(rhizoctonia aerial)、葉および膜の焼枯れ病(リゾクトニア・ソラニ(Rhizoctonia solani))、さび病(ファコプソラ・パチライジ(Phakopsora pachyrhizi))、ファコプソラ・メイドミエ(Phakopsora meidomiaae))、黒星病(スファセロマ・グリシネス(Sphaceloma glycinis))、ステムフィリウム葉焼枯れ病(stemphylium leaf blight)(ステムフィリウム・ボトリオサム(Stemphylium botryosum))、輪紋病(コリネスボラ・カッシイコラ(Corynespora cassiicola))。

【0438】

下記のものによって引き起こされる根および茎基部の真菌病、例えば黒根腐病(black root rot)(カロネクトリア・クロタリアエ(Calonectria crotalariae))、炭腐病(マクロフォミナ・ファセオリナ(Macrophomina phaseolina))、フザリウム焼枯病(fusarium blight)または萎凋病(wilt)、根腐れ病ならびに鞘および頸部腐れ病(rot)(フザリウム・オキシスポラム(Fusarium oxysporum)、フザリウム・オルトセラス(Fusarium orthoceras)、フザリウム・セミテクタム(Fusarium semitectum)、フザリウム・エキセイセチ(Fusar

10

20

30

40

50

ium equiseti)、マイコレプトディスカス根腐れ病(mycol leptodiscus root rot)(マイコレプトディスカス・テレストリス(Mycol leptodiscus terrestris))、ネオコスモスポラ(neocosmospora)(ネオコスモスポラ・バスイنفেকタ(Neocosmop spora vasinfecta))、鞘および茎の焼枯病(blight)(ディアボルセ・ファセオロラム(Diaporthe phaseolorum))、枝枯れ病(ディアボルセ・ファセオロラム亜種カウリボラ(Diaporthe phaseolorum var. caulivora))、フィトフトラ腐れ病(phytophthora rot)(フィトフトラ・メガスペルマ(Phytophthora megasperma))、褐色茎腐れ病(brown stem rot)(フィアロフォラ・グレガータ(Phialophora gregata))、ピチウム腐れ病(pythium rot)(ピチウム・アフアニデルマタム(Pythium aphanidermatum))、ピチウム・イレギュラーレ(Pythium irregulaere)、ピチウム・デバリアナム(Pythium debaryanum)、ピチウム・ミリオチラム(Pythium myriotylum)、ピチウム・ウルティマム(Pythium ultimum))、リゾクトニア根腐れ病(rhizoctonia root rot)、茎腐敗および立枯病(リゾクトニア・ソラニ(Rhizoctonia solani))、スクレロティニア茎腐敗病(sclerotinia stem decay)(スクレロティニア・スクレロティオラム(Sclerotinia sclerotiorum))、スクレロティニア白絹病(sclerotinia Southen blight)(スクレロティニア・ロルフシイ(Sclerotinia rolf sii))、チエラビオプシス根腐れ病(thielaviopsis root rot)(チエラビオプシス・バシコラ(Thielaviopsis basicola))。

【0439】

挙げることができる工業材料の劣化または変化を生じさせ得る微生物は、例えば、細菌、真菌、酵母、藻類および粘液生物である。本発明による活性化合物は好ましくは、真菌、特にかび、木材を変色させるおよび木材を分解する真菌(担子菌類)に対して、そして粘液生物および藻類に対して作用する。例として、下記の属の微生物を挙げるができる。すなわちアルタナリア・テヌイス(Alternaria tenuis)などのアルタナリア(Alternaria)；アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)などのアスペルギルス(Aspergillus)；ケトミウム・グロボーサム(Chaetomium globosum)などのケトミウム(Chaetomium)；コニオホーラ・プエタナ(Coniophora puetana)などのコニオホーラ(Coniophora)；レンティナス・チグリヌス(Lentinus tigrinus)などのレンティナス(Lentinus)；ペニシリウム・グラウクム(Penicillium glaucum)などのペニシリウム(Penicillium)；ポリボルス・バージカラー(Polyporus versicolor)などのポリボルス(Polyporus)；アウレオバシジウム・プルランス(Aureobasidium pullulans)などのアウレオバシジウム(Aureobasidium)；スクレロフォーマ・ピティオフィラ(Sclerophoma pityophila)などのスクレロフォーマ(Sclerophoma)；トリコデルマ・ヴィリデ(Trichoderma viride)などのトリコデルマ(Trichoderma)；エシェリキア・コリ(Escherichia coli)などの大腸菌(Escherichia)；シュードモナス・アエルギノサ(Pseudomonas aeruginosa)などのシュードモナス(Pseudomonas)；黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)などのブドウ球菌(Staphylococcus)である。

【0440】

さらに、本発明による活性化合物は、非常に良好な抗カビ活性も有する。その化合物は

10

20

30

40

50

、特に皮膚糸状菌および酵母、カビおよび二相性真菌（例えば、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）、カンジダ・グラブラタ（*Candida glabrata*）などのカンジダ種）およびエピデルモフィトン・フロッコズム（*Epidermophyton floccosum*）、アスペルギルス・ニガー（*Aspergillus niger*）およびアスペルギルス・フミガタス（*Aspergillus fumigatus*）などのアスペルギルス（*Aspergillus*）種、トリコフィトン・メンタグロフィテス（*Trichophyton mentagrophytes*）などのトリコフィトン（*Trichophyton*）種、マイクロスポロン・カニス（*Microsporon canis*）およびオードイニイ（*audouinii*）などの小孢子菌属（*Microsporon*）種において非常に広い抗カビ活性スペクトルを有する。この真菌の列記は、網羅される真菌スペクトルを全く限定することなく、説明のみを意図したものである。

10

【0441】

従って、本発明による活性化合物は、医学的利用分野および非医学的利用分野の両方で用いることができる。

【0442】

本発明による活性化合物を殺菌剤として用いる場合、施用量は、施用の種類に応じて比較的広い範囲内で変動し得るものである。本発明による活性化合物の施用量は、

- ・植物部分、例えば葉を処理する場合、0.1から10000 g / ha、好ましくは10から1000 g / ha、特に好ましくは50から300 g / ha（施用を灌水または滴下によって行う場合、特に岩綿または真珠岩などの不活性物質を用いる場合に施用量を減らすことも可能である。）；

20

- ・種子を処理する場合、2から200 g / 種子100 kg、好ましくは3から150 g / 種子100 kg、特に好ましくは2.5から25 g / 種子100 kg、非常に好ましくは2.5から12.5 g / 種子100 kg；

- ・土壌を処理する場合、0.1から10000 g / ha、好ましくは1から5000 g / haである。

【0443】

本明細書で示される用量は、本発明による方法の説明的な例として与えられているものである。当業者であれば、顕著には処理される植物および作物の性質に従って施用量を調整する方法を知っている。

30

【0444】

本発明による組み合わせを用いて、有害生物および／または植物病原性真菌および／または微生物に対する処理後の一定の時間範囲内にわたって植物を保護することができる。保護を行う時間範囲は、組み合わせによって植物を処理してから通常は1から28日、好ましくは1から14日、より好ましくは1から10日、さらにより好ましくは1から7日の範囲であり、または植物繁殖材料の処理から200日までの範囲である。

【0445】

さらに、本発明による組み合わせおよび組成物を用いて、植物および収穫された植物材料における、従って食品およびそれから製造される動物飼料におけるマイコトキシンの含有量を減らすこともできる。特に、次のマイコトキシン：デオキシニバレノール（DON）、ニバレノール、15-Ac-DON、3-Ac-DON、T2-およびHT2-トキシン類、フモニシン類、ゼアラレノン、モニリホルミン、フサリン、ジアセトキシシルペノール（DAS）、ビューベリシン、エンニアチン、フサロプロリフェリン（Fusaroproliferine）、フサレノール（Fusarenole）、オクラトキシン類、パツリン、麦角アルカロイド類およびアフラトキシン類を挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、これらは、例えば下記の真菌病：フザリウム・アクミナツム（*Fusarium acuminatum*）、フザリウム・アベナセウム（*F. avenaceum*）、フザリウム・クロオクウェレンセ（*F. crookwellense*）、フザリウム・クルモルム（*F. culmorum*）、フザリウム・グラミ

40

50

ネアルム (*F. graminearum*) (ジベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*))、フザリウム・エキセチ (*F. equiseti*)、フザリウム・フジコロイ (*F. fujikoroii*)、フザリウム・ムサルム (*F. musarum*)、フザリウム・オキシスポルム (*F. oxysporum*)、フザリウム・プロリフェラツム (*F. proliferatum*)、フザリウム・ポアエ (*F. poae*)、フザリウム・シュードグラミネアルム (*F. pseudograminearum*)、フザリウム・サムブシヌム (*F. sambucinum*)、フザリウム・シルピ (*F. scirpi*)、フザリウム・セミテクトム (*F. semitectum*)、フザリウム・ソラニ (*F. solani*)、フザリウム・スポロトリコイデス (*F. sporotrichoides*)、フザリウム・ラングセチアエ (*F. langsethiae*)、フザリウム・セブグルチナンス (*F. subglutinans*)、フザリウム・トリシンクツム (*F. tricinctum*)、フザリウム・ベルチシリオイデス (*F. verticillioides*) などのフザリウム (*Fusarium*) 種などによって、さらにはアスペルギルス (*Aspergillus*) 種、ペニシリウム (*Penicillium*) 種、クラビセプス・ブルブレア (*Claviceps purpurea*)、スタキボトリス (*Stachybotrys*) 種などによって生じる。

【0446】

本願発明の化合物は、獣医学領域においても有用であり、家畜、繁殖動物、動物園動物、研究室動物、実験動物およびペットでの動物育種および畜産で生じる寄生原虫を防除する上で好適である。それらの化合物は、原虫の全てのまたは特定の発達段階に対して活性である。

【0447】

農業繁殖または生産動物は、例えば、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ロバ、ラクダ、バッファロー、ウサギ、とくにはウシ及びブタなどの哺乳動物、またはシチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、特にニワトリなどの家禽、場合によってはハチなどの昆虫である。ペットは、例えば、ハムスター、モルモット、ラット、マウスなどの哺乳動物、特にイヌ、ネコ、または愛玩鳥である。

【0448】

好ましい実施形態は、鳥類における使用である。他の好ましい実施形態は哺乳動物における使用である。

【0449】

病気、死亡及び生産低下 (例えば、肉、牛乳、羊毛、皮、卵、蜂蜜等) が、予防、軽減されることで、本願発明の化合物を使用することにより、さらに経済的かつ容易に動物を飼育することが可能となる。

【0450】

獣医学部門および畜産では、本発明による活性化合物の投与は、公知の方法で、直接または好適な製剤の形態で経腸的に、非経口的に、皮膚投与で、または経鼻的に行う。活性化合物の経腸投与は、例えば粉剤、坐剤、錠剤、カプセル、ペースト、飲料、粒剤、水薬、ボラス、薬用飼料または飲料水の形態で経口で行う。皮膚投与は、例えば浸漬、噴霧、液浸、洗浄、滴下 (*pouring on*) および点投与 (*spotting on*) および散粉の形態で行う。非経口投与は、例えば注射 (筋肉注射、皮下注射、静脈注射、腹腔内注射) の形態で、またはインプラントによって行う。投与は予防的または治療的に行うことができる。

【0451】

寄生原虫には以下のものが含まれる。

【0452】

鞭毛虫上綱 (*Mastigophora*) (鞭毛虫綱 (*Flagellata*))、例えば、トリパノソーマ・b・ブルセイ (*Trypanosoma b. brucei*)、T. b. ガムビエンス (*T. b. gambiense*)、T. b. ロデシエンス (*T. b. rhodesiense*)、T. コンゴレンス (*T. congolense*)

、*T.クルジ* (*T. cruzi*)、*T.エバンシ* (*T. evansi*)、*T.エクイヌム* (*T. equinum*)、*T.レウイシ* (*T. lewisi*)、*T.ペルカエ* (*T. percae*)、*T.シミアエ* (*T. simiae*)、*T.ビバックス* (*T. vivax*)、*レイシュマニア・ブラシリエンシス* (*Leishmania brasiliensis*)、*L.ドノバニ* (*L. donovani*)、*L.トロピカ* (*L. tropica*)などのトリパノソーマ科 (*Trypanosomatidae*)、例えば、*ギアルジア・ランブリア* (*Giardia lamblia*)、*G.カニス* (*G. canis*)のトリコモナス科 (*Trichomonadidae*)。

【0453】

有毛根足虫亜門 (*Sarcomastigophora*) (足根虫綱 (*Rhizopoda*))、例えば、*エンタモエバ・ヒストリチカ* (*Entamoeba histolytica*)、*ハルトマネリダエ* (*Hartmannellidae*)などのエントアメーバ科 (*Entamoebidae*)、例えば*アcantamoeba* sp.)、*ハルトマネラ*種 (*Hartmannella* sp.)。

【0454】

アピコムプレクサ (*Apicomplexa*) (孢子虫綱 (*Sporozoa*))、例えば、*エイメリア・アセルブリナ* (*Eimeria acervulina*)、*E.アデノイデス* (*E. adenoides*)、*E.アラバーメンシス* (*E. alabamensis*)、*E.アナチス* (*E. anatis*)、*E.アンセリス* (*E. anseris*)、*E.アルロインギ* (*E. arloingi*)、*E.アシャタ* (*E. ashata*)、*E.アウブルネンシス* (*E. auburnensis*)、*E.ボピス* (*E. bovis*)、*E.ブルネチ* (*E. brunetti*)、*E.カニス* (*E. canis*)、*E.キンキラエ* (*E. chinchillae*)、*E.クルペアルム* (*E. clupearum*)、*E.コルムバエ* (*E. columbae*)、*E.コントルタ* (*E. contorta*)、*E.克蘭ダリス* (*E. crandallii*)、*E.ダブリエッキ* (*E. dabliecki*)、*E.ジスベルサ* (*E. dispersa*)、*E.エリプソイダレス* (*E. ellipsoidales*)、*E.ファルシホルミス* (*E. falciformis*)、*E.ファウレイ* (*E. faurei*)、*E.フラベセンス* (*E. flavescens*)、*E.ガロパボニス* (*E. gallopavonis*)、*E.ハガニ* (*E. hageni*)、*E.インテスチナリス* (*E. intestinalis*)、*E.イルクオイナ* (*E. iroquoiana*)、*E.イレシジュア* (*E. irresidua*)、*E.ラベアナ* (*E. labbeana*)、*E.ロイカルチ* (*E. leucarti*)、*E.マグナ* (*E. magna*)、*E.マキシマ* (*E. maxima*)、*E.メディア* (*E. media*)、*E.メレアグリジス* (*E. meleagridis*)、*E.メレアグリミチス* (*E. meleagrimitis*)、*E.ミチス* (*E. mitis*)、*E.ネカトリックス* (*E. necatrix*)、*E.ニナコリアキモバエ* (*E. ninakohlyakimovae*)、*E.オビス* (*E. ovis*)、*E.バルバ* (*E. parva*)、*E.パボニス* (*E. pabonis*)、*E.ペルホランス* (*E. perforans*)、*E.ファサニ* (*E. phasani*)、*E.ピリホルミス* (*E. piriiformis*)、*E.プラエコックス* (*E. praecox*)、*E.レシジュア* (*E. residua*)、*E.スカブラ* (*E. scabra*)、*E.種* (*E. spec.*)、*E.スチエダイ* (*E. stiedai*)、*E.スイス* (*E. suis*)、*E.テネラ* (*E. tenella*)、*E.トルンカタ* (*E. truncata*)、*E.トルタエ* (*E. truttae*)、*E.ズエルニイ* (*E. zuernii*)などのアイメリア科 (*Eimeridae*)、*グロビジウム*種 (*Globidium spec.*)、*イソスポラ・ベリ* (*Isospora belli*)、*I.カニス* (*I. canis*)、*I.フェリス* (*I. felis*)、*I.オヒオエンシス* (*I. ohioensis*)、*I.リボルタ* (*I. rivolta*)、*I.種* (*I. spec.*)、*I.スイス* (*I. suis*)、*シスチソスポラ*種 (*Cystisospora spec.*)、*クリプトスポリジウム*種 (*Crypt*

10

20

30

40

50

osporidium spec.)、特にC. パルブム(C. parvum)；例えば、トキソプラズマ・ゴンジイ(Toxoplasma gondii)、ハンモンジア・ヘイドルニイ(Hammondia heydornii)、ネオスポラ・カニヌム(Neospora caninum)、ベスノイチア・ベスノイチイ(Besnoitia besnoitii)などのトキソプラズマ科(Toxoplasmadidae)；例えば、サルコシスチス・ボビカニス(Sarcocystis bovicanis)、S. ボビホミニス(S. bovi hominis)、S. オビカニス(S. ovicanis)、S. オビフェリス(S. ovifelis)、S. ネウロナ(S. neurona)、S. 種(S. spec.)、S. スイホミニス(S. sui hominis)などのウマニクハウシムシ科(Sarcocystidae)、例えば、ロイコジトズーン・シモンジ(Leucozytozoon simondi)などのロイコゾ科(Leucozooidae)、例えば、例えばプラスモジウム・ベルゲイ(Plasmodium berghei)、P. ファルシパルム(P. falciparum)、P. マラリアエ(P. malariae)、P. オバレ(P. ovale)、P. ビバックス(P. vivax)、P. 種(P. spec.)などのプラズモディウム科(Plasmodiidae)、例えば、バベシア・アルゲンチア(Babesia argentina)、B. ボビス(B. bovis)、B. カニス(B. canis)、B. 種(B. spec.)、テイレリア・パルバ(Theileria parva)、テイレリア種(Theileria spec.)などのピロプラスム綱(Piroplasmae)、例えば、ヘパトズーン・カニス(Hepatozoon canis)、H. 種(H. spec.)などのアデレア亜目(Adeleina)。

【0455】

式[I]の本発明による活性物質の製造は、下記の実施例から得られる。しかしながら、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0456】

経路(V7)による式[XIV]の中間体の製造

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル[XIV-1]

4-フルオロアセトフェノン(20.0g、0.145mol)、エタノール(1mL)および炭酸ジエチル(100mL)の混合物に、水素化ナトリウム(60%、12.0g、0.29mol)を0で少量ずつ30分の期間をかけて加える。その後、反応混合物を昇温させて室温とし、3時間攪拌する。その後、10% HCl 水溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出する(100mLで2回)。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としての酢酸エチルおよびヘキサン(1:99から5:95)中シリカゲル(230から400メッシュ)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル25g(83%)を明黄色液体として得る。

【0457】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : δ = 7.96 - 8.01 (m、1H)、7.10 - 7.19 (m、2H)、5.30 (s、1H)、4.23 (q、2H)、1.26 (t、3H) ppm ;

MS (ESI) : 209.1 ([M-H]⁺)。

【0458】

経路(V8)による式[VII]の中間体の製造

3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-オール[VII-2]

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸メチル(10.0g、0.051mol)およびヒドラジン水和物(1.1当量、2.8g、0.056mol)の氷酢酸(20mL)中混合物を還流下に3時間加熱する。得られた懸濁液を冷却し、ジエチルエーテル10mLを加える。沈殿を濾過し、真空乾燥して、3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-オール9g(100%)が白色固体として得られる。

【0459】

10

20

30

40

50

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : = 7.65 - 7.60 (m, 2H)、7.21 - 7.15 (m, 2H)、5.89 (s, 1H)、2.50 (s, 1H, br) ppm;

$\log P$ (pH 2.7) : 1.11;

MS (ESI) : 179.1 ($[M+H]^+$).

【0460】

下記の化合物が同様に製造される。

【0461】

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - オール [VII - 3]

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : = 12.0 (s, 1H, br)、7.84 - 7.80 (m, 1H)、7.36 - 7.32 (m, 1H)、7.20 - 7.16 (m, 1H)、5.81 (s, 1H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7) : 1.25;

MS (ESI) : 197.1 ($[M+H]^+$).

【0462】

経路 (V1) による式 [VI] の中間体の製造

2 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [VI - 1]

3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - オール (8.80 g、0.055 mol)、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (9.5 g、1.1 当量、0.06 mol) および炭酸カリウム (30.3 g、4 当量、0.22 mol) のアセトニトリル (120 mL) 中混合物を還流下に 5.5 時間加熱する。その後、揮発分を留去し、残留物を酢酸エチル 50 mL で処理する。残留固体を酢酸エチルで 2 回洗浄し、合わせた有機相を溶媒留去する。得られた粗生成物をメチル tert - ブチルエーテルで磨砕して、2 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン 6.4 g (53%) を固体として得る。

【0463】

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN) : = 7.73 - 7.71 (m, 1H)、7.39 - 7.35 (m, 1H)、7.30 - 7.26 (m, 1H)、5.83 (s, 1H)、4.28 (t, 2H)、4.12 (t, 2H)、2.23 (m, 2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7) : 2.04;

MS (ESI) : 201.1 ($[M+H]^+$).

【0464】

下記の化合物が同様に製造される。

【0465】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [VI - 2]

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN) : = 7.75 - 7.70 (m, 2H)、7.14 - 7.08 (m, 2H)、5.80 (s, 1H)、4.28 (t, 2H)、4.11 (t, 2H)、2.24 (m, 2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7) : 2.18;

MS (ESI) : 219.2 ($[M+H]^+$).

【0466】

2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [VI - 3]

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN) : = 7.95 - 7.89 (m, 1H)、7.01 - 6.96 (m, 2H)、5.86 (d, 1H)、4.29 (t, 2H)、4.14 (t, 2H)、2.24 (m, 2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7) : 2.38;

MS (ESI) : 237.1 ($[M+H]^+$).

【 0 4 6 7 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン [V I - 4]

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 d_6 - D M S O) : δ = 7 . 8 0 - 7 . 7 2 (m 、 2 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 1 5 (m 、 2 H) 、 5 . 9 4 (s 、 1 H) 、 4 . 4 0 - 4 . 2 0 (m 、 3 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 2 7 (m 、 1 H) 、 1 . 9 8 - 1 . 8 7 (m 、 1 H) 、 1 . 5 0 (d 、 3 H) p p m ;

Log P (p H 2 . 7) : 2 . 6 5 ;

MS (E S I) : 2 3 3 . 1 ([M + H] $^+$) .

【 0 4 6 8 】

7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 5] オキサザシリン [V I - 5]

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (1 g 、 5 . 6 m m o l) 、 ビス (クロロメチル) (ジメチル) - シラン (1 g 、 1 . 1 当量 、 6 . 1 m m o l) 、 ヨウ化カリウム (9 3 m g 、 0 . 1 当量 、 0 . 5 6 m m o l) および炭酸カリウム (3 . 1 g 、 4 当量 、 2 2 m m o l) の 1 : 1 アセトニトリルおよびジメチルホルムアミド混合液 (3 0 m L) 中混合物を 4 0 ° で 1 0 時間加熱する。次に、粗混合物を焼結ガラスで濾過し、ジクロロメタンによって洗浄し、濾液を濃縮して、暗褐色油状物 2 . 9 g が得られる。粗取得物を、溶離液として酢酸エチルおよびヘプタン (3 5 : 6 5) を使用し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 5] オキサザシリン 1 . 0 9 5 g (7 4 %) が黄色固体として得られる。

【 0 4 6 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) : δ = 7 . 7 0 (m 、 2 H) 、 7 . 0 5 (m 、 2 H) 、 5 . 8 0 (s 、 1 H) 、 3 . 9 8 (s 、 2 H) 、 3 . 7 2 (s 、 2 H) 、 0 . 3 8 (s 、 6 H) p p m ;

Log P (p H 2 . 7) : 3 . 1 1 ;

MS (E S I) : 2 6 3 . 1 ([M + H] $^+$) .

【 0 4 7 0 】

6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール [V I - 6]

段階 1 : 経路 (V 3 5) による式 [V I I] の中間体の製造

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール 9 . 8 g (5 5 m m o l) および五硫化リン 4 8 . 9 g (2 2 0 m m o l) のキシレン (2 5 0 m L) 中混合物を攪拌しながら約 1 3 0 ° で終夜加熱する。混合物を放冷して室温とし、水を加える。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。残留物をジクロロメタンに溶かし、酢酸エチルおよびシクロヘキサン (1 : 1) を用いるシリカゲルを用いることで濾過する。濾液を減圧下に濃縮する。それによって、3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - チオール [V I I - a - 1] を含む固体 4 . 5 g が得られ、それをそれ以上精製せずに段階 2 に用いた。

【 0 4 7 1 】

段階 2 : 経路 (V 1) による式 [V I] の中間体の製造

段階 1 で得られた固体 (2 . 7 2 g) 、臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム (1 . 3 5 g 、 0 . 0 0 4 2 m o l) 、 および水酸化ナトリウム水溶液 (2 8 m L 、 5 0 %) のトルエン (2 8 0 m L) 中混合物を室温で 2 時間攪拌する。その後、1 , 2 - ジブプロモエタン (3 . 9 5 g 、 0 . 0 2 1 m o l) を加え、混合物を 2 0 ° で 1 6 時間攪拌する。混合物を酢酸エチル 1 0 0 m L および水 1 0 0 m L で処理する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、留去する。取得物を、溶離液として酢酸エチルおよびシクロヘキサンを用いるシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール 0 . 4

10

20

30

40

50

4 g を得る。

【0472】

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.89 (t, 2H) ppm;

log P (pH 2.7): 2.53;

MS (ESI): 221.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0473】

6, 6 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [VI - 7]

に 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - オール (4 g, 22.47 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液、 K_2CO_3 (12.4 g, 89.88 mmol) およびジメタンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1, 3 - ジイル (9 g, 33.7 mmol) を室温で加え、60 で 16 時間撹拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。その後、反応混合物を冷水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: 5% から 10% 酢酸エチル / 石油エーテル) による精製によって、6, 6 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン (3.2 g, 56%) をオフホワイト固体として得た。

【0474】

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.72 (t, 2H), 4.62 (t, 2H) ppm.

【0475】

ジメタンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1, 3 - ジイルの合成

2, 2 - ジフルオロプロパン - 1, 3 - ジオール (J. Med. Chem. 1994, 37, 1857 - 1864 に記載の方法に従って製造) 5 g (44.6 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液にトリエチルアミン (18.6 mL, 133.83 mmol) およびメタンスルホンクロライド (6.9 mL, 89.22 mmol) を 0 で加え、0 で 1 時間撹拌した。その後、反応混合物を水で反応停止し、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮してジメタンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1, 3 - ジイル (9 g, 84%) を得て、それを直接次の段階で用いた。

【0476】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.43 (t, 4H), 3.05 (s, 6H) ppm.

【0477】

6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール [VI - 8]

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - オール (3 g, 16.8 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (9.3 g, 67.4 mmol) およびジメタンスルホン酸ブタン - 2, 3 - ジイル (4.8 g, 18.5 mmol) (US 2010/41748 に記載の方法に従って製造) を室温で加え、60 で 16 時間撹拌した。その後、反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: 5% から 10% 酢酸エチル / 石油エーテル) による精製によって、6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール (2.8 g, 71%) を黄色油状物およびジアステレオマーの混合物として得た。

【0478】

10

20

30

40

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (s, 1H)、7.80 - 7.75 (m, 2H)、7.23 - 7.18 (m, 2H)、5.50 - 5.45 (m, 1H、主要成分異性体)、5.00 - 4.95 (m, 1H、少量成分異性体)、4.65 - 4.60 (m, 1H、主要成分異性体)、4.25 - 4.18 (m, 1H、少量成分異性体)、1.54 (d, 3H、少量成分異性体)、1.48 (d, 3H、少量成分異性体)、1.44 (d, 3H、主要成分異性体)、1.28 (d, 3H、主要成分異性体) ppm。

【0479】

同様に、ジメタンスルホン酸ペンタン-2,4-ジイルから下記化合物 [VI-9] をジアステレオマーの混合物として製造した (Tetrahedron; 2010, 66; 6977 - 6989)。

【0480】

2-(4-フルオロフェニル)-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン [VI-9]

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.78 - 7.70 (m, 2H)、7.25 - 7.18 (m, 2H)、5.93 (s, 1H、異性体1)、5.90 (s, 1H、異性体2)、4.60 - 4.50 (m, 1H、異性体1)、4.45 - 4.35 (m, 1H、両方の異性体)、4.30 - 4.23 (m, 1H、異性体2)、2.35 - 2.30 (m, 1H)、2.15 - 2.10 (m, 1H)、2.03 - 1.95 (m, 1H)、1.75 - 1.65 (m, 1H)、1.50 (m, 6H、両方の異性体)、1.38 (m, 6H、両方の異性体) ppm。

2-(4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン [VI-10]

20 mL マイクロ波バイアル中、3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-オール (1.5 g、8.4 mmol)、1,3-ジクロロ-2,2-ジメチルプロパン (1.3 g、1.1 当量、9.2 mmol) およびヨウ化カリウム (140 mg、0.1 当量、0.56 mmol) を N-メチルピロリドン 12 mL に溶かす。水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散品、670 mg、2 当量、16.8 mmol) を加え、混合物を室温で数分間攪拌する。バイアルを密閉し、マイクロ波装置 (Biotage-Initiator) において 180 ° で 2 時間加熱する。反応混合物を若干酸性の水 50 mL で希釈し、酢酸エチルによって再抽出する (50 mL で 2 回)。合わせた有機相を飽和塩化リチウム水溶液によって洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、橙赤色固体 2.79 g を得る。粗取得物を、溶離液として酢酸エチルおよびヘプタン (50:50) を用いるシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン 1.25 g (収率 60%) を黄色固体として得る。

【0481】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、5.82 (s, 1H)、3.94 (s, 2H)、3.92 (s, 2H)、1.20 (s, 6H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 2.96;

MS (ESI): 247.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0482】

同様に、下記化合物 [VI-11] を製造した。

【0483】

2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-6-カルボニトリル [VI-11]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (m, 2H)、7.08 (t, 2H)、5.88 (s, 1H)、4.53 (d, 1H)、4.40 (d, 1H)、4.04 (m, 2H)、1.60 (s, 3H) ppm;

$\log P(\text{pH } 2.7) : 2.39 ;$
 $MS(ESI) : 258.1 ([M+H]^+).$

【0484】

経路(V37)による式[VI-a]の中間体の製造

6-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール[VI-a-1]

段階1: 1-{[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]オキシ}アセトンの製造

3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-オール(5g、28mmol)のDMF(50mL)中溶液に、炭酸カリウム(7.7g、56mmol)を加え、混合物を30で30分間攪拌した。その後、メタンスルホン酸2-オキソプロピル(4.7g、30mmol)を滴下し、反応混合物を60で16時間加熱した。完了後、粗取得物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水で洗浄した(500mLで3回)。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に留去して粗取得物を得て、それを溶離液として10%から25%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(100から200メッシュ)でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物1-{[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]オキシ}アセトンを得た(2.5g、収率38%)。MS(ESI): 231.0([M+H]⁺)。 10

【0485】

段階2: 6-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾールの製造 20

ディーン・スターク装置を取り付けて、1-{[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]オキシ}アセトン(0.25g、1.0mmol)のトルエン中溶液を攪拌しながら、それに酢酸(2mL)およびp-TsOH(25mg、触媒量)を室温に加え、反応塊を130で16時間還流した。完了後、反応液をEtOAc(50mL)で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを溶離液として5%から10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うカラムクロマトグラフィー(100から200メッシュ)によって精製して、化合物6-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾールを得た(0.1g、収率43%)。 30

【0486】

MS(ESI): 217.2([M+H]⁺)。

【0487】

同様に下記化合物を製造した。

【0488】

3-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール[VI-a-2]

MS(ESI): 231.0([M+H]⁺)。

【0489】

6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール[VI-a-3] 40

MS(ESI): 203.0([M+H]⁺)。

【0490】

6-フェニルピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール[VI-a-4]

MS(ESI): 185.0([M+H]⁺)。

【0491】

経路(V2)による式[IV]の中間体の製造

3-ブromo-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン[IV-1]

2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジ 50

ン(6.3 g、0.031 mol)のクロロホルム(60 mL)中溶液に、臭素(1当量、5.03 g、0.031 mol)のクロロホルム(40 mL)中溶液を室温で25分間かけて加える。得られた懸濁液を室温で4時間攪拌する。その後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し、相を分離し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。揮発分を留去し、粗生成物を、溶離液として1:1酢酸エチル/シクロヘキサン混合液を用いるシリカでの濾過物によって精製する。溶媒留去後、3-ブロモ-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン7.0 g(90%)が固体として得られる。

【0492】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 d_6 -DMSO): δ = 7.79 - 7.76 (m、1H)、7.46 - 7.42 (m、1H)、7.39 - 7.34 (m、1H)、4.40 (t、2H)、4.14 (t、2H)、2.24 (m、2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 2.66;

MS (ESI): 281.0 ([M+H]⁺)。 10

【0493】

下記の化合物が同様に製造される。

【0494】

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン[IV-2]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3CN): δ = 7.88 - 7.83 (m、2H)、7.20 - 7.14 (m、2H)、4.38 (t、2H)、4.12 (t、2H)、2.27 (m、2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 2.86;

MS (ESI): 299.0 ([M+H]⁺)。 20

【0495】

3-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン[IV-3]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 d_6 -DMSO): δ = 7.53 - 7.47 (m、1H)、7.39 - 7.34 (m、1H)、7.20 - 7.15 (m、1H)、4.41 (t、2H)、4.15 (t、2H)、2.25 (m、2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 2.70;

MS (ESI): 317.0 ([M+H]⁺)。 30

【0496】

7-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール[IV-4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3CN): δ = 7.86 - 7.81 (m、2H)、7.20 - 7.14 (m、2H)、5.12 (t、2H)、4.35 (t、2H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 2.69;

MS (ESI): 285.0 ([M+H]⁺)。 40

【0497】

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン[IV-6]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 d_6 -DMSO): δ = 7.85 - 7.78 (m、2H)、7.32 - 7.25 (m、2H)、4.50 - 4.45 (m、1H)、4.39 - 4.32 (m、2H)、2.40 - 2.32 (m、1H)、2.04 - 1.97 (m、1H)、1.50 (d、3H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 3.36;

MS (ESI): 312.9 ([M+H]⁺)。 50

【0498】

3 - ブロモ - 6 , 6 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン [I V - 7]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : = 7 . 88 - 7 . 83 (m、2 H)、7 . 22 - 7 . 16 (m、2 H)、4 . 62 - 4 . 51 (m、4 H) ppm ;

Log P (pH 2 . 7) : 3 . 30 ;

MS (ESI) : 333 . 0 ([M + H] $^+$)。

【 0499 】

7 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール [I V - 8]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : = 7 . 85 - 7 . 81 (m、2 H)、7 . 19 - 7 . 14 (m、2 H)、5 . 55 - 5 . 50 (m、1 H、主要成分異性体)、5 . 05 - 4 . 95 (m、1 H、少量成分異性体)、4 . 70 - 4 . 65 (m、1 H、主要成分異性体)、4 . 25 - 4 . 20 (m、1 H、少量成分異性体)、1 . 60 (d、3 H、少量成分異性体)、1 . 51 (d、3 H、少量成分異性体)、1 . 50 (d、3 H、主要成分異性体)、1 . 32 (d、3 H、主要成分異性体) ppm ;

Log P (pH 2 . 7) : 3 . 39 (主要成分異性体) および 3 . 46 (少量成分異性体) ;

MS (ESI) : 312 . 9 ([M + H] $^+$)。

【 0500 】

rac - トランス - 3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン [I V - 9 a]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : = 7 . 89 - 7 . 84 (m、2 H)、7 . 20 - 7 . 14 (m、2 H)、4 . 50 - 4 . 42 (m、1 H)、4 . 30 - 4 . 22 (m、1 H)、2 . 34 - 2 . 29 (ddd、1 H)、1 . 83 - 1 . 74 (ddd、1 H)、1 . 53 (d、3 H)、1 . 45 (d、3 H) ppm ;

Log P (pH 2 . 7) : 3 . 91 ;

MS (ESI) : 324 . 9 ([M + H] $^+$)。

【 0501 】

rac - シス - 3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン [I V - 9 b]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : = 7 . 89 - 7 . 83 (m、2 H)、7 . 20 - 7 . 14 (m、2 H)、4 . 64 - 4 . 60 (m、1 H)、4 . 41 - 4 . 37 (m、1 H)、2 . 23 - 2 . 13 (ddd、1 H)、2 . 05 - 2 . 00 (m、1 H)、1 . 51 (d、3 H)、1 . 45 (d、3 H) ppm ;

Log P (pH 2 . 7) : 3 . 68 ;

MS (ESI) : 324 . 9 ([M + H] $^+$)。

【 0502 】

8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 5] オキサザシリン [I V - 5]

7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 5] オキサザシリン (0 . 5 g、1 . 9 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中溶液に、N - ブロモコハク酸イミド (1 当量、0 . 34 g、1 . 9 mmol) を 0 で少量ずつ加える。反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。その後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 25 mL によって洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、褐色油状物 779 mg を得る。粗取得物を、溶離液として酢酸エチルおよびヘプタン (30 : 70) を用いるシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 5] - オキサザシリン 616 mg (94 %) を明褐色油状物として得る。

【 0503 】

10

20

30

40

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 3.83;

MS (ESI): 341.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0504】

同様にして、下記化合物を製造した。

【0505】

3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [IV - 10]

10

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 3.63;

MS (ESI): 325.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0506】

3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 6 - カルボニトリル [IV - 11]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (m, 2H), 7.11 (t, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 1.62 (s, 3H) ppm;

20

$\log P$ (pH 2.7): 2.94;

MS (ESI): 336.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0507】

8 - ブロモ - 3, 3 - ジメチル - 7 - (2 - チエニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3, 5] オキサザシリン [IV - 12]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 3.58;

MS (ESI): 329.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

30

【0508】

7 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール [IV - a - 1]

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 3.56;

MS (ESI): 295.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0509】

7 - ブロモ - 3 - エチル - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール [IV - a - 2]

40

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (q, 2H), 1.24 (t, 3H) ppm;

$\log P$ (pH 2.7): 4.18;

MS (ESI): 311.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0510】

7 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール [IV - a - 3]

50

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92 - 7.88 (m, 2H)、7.85 (d, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.28 - 7.19 (m, 2H) ppm ;

$\log P$ (pH 2.7) : 3.07 ;

MS (ESI) : 282.9 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0511】

7 - プロモ - 6 - フェニルピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサゾール [IV - a - 4]

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.89 - 7.86 (m, 3H)、7.71 (d, 1H)、7.50 - 7.40 (m, 3H) ppm ;

$\log P$ (pH 2.7) : 2.91 ;

MS (ESI) : 263.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0512】

経路 (V3) による式 [III] の中間体の製造

2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン [III - 1]

3 - プロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン (1.5 g、4.82 mmol、1当量) の THF (40 mL) 中溶液に、n - BuLi 溶液 (3.314 mL、1.6 M、5.30 mmol、1.1当量) を -78 で滴下する。20分間攪拌した後、2 - イソプロピル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン 1.23 g (7.23 mmol、1.1当量) の THF 中溶液を滴下し、反応混合物を -78 で2時間攪拌する。次に、 NH_4Cl 水溶液を加えることで反応混合物を反応停止し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮する。粗取得物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液シクロヘキサン / 酢酸エチル) によって精製する。2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン 760 mg (42%) が得られる。

【0513】

^1H -NMR (400 MHz, d_6 - DMSO) : δ = 7.77 - 7.67 (m, 2H)、7.20 - 7.10 (m, 2H)、4.45 - 4.25 (m, 3H)、2.47 - 2.27 (m, 1H)、1.98 - 1.86 (m, 1H)、1.48 (d, 3H)、1.02 (s, 12H) ppm ;

$\log P$ (pH 2.7) : 3.50 ;

MS (ESI) : 359.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0514】

経路 (V4) による式 [II] の中間体の製造

4 - (2 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン [II - 1]

3 - プロモ - 2 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン (700 mg、2.25 mmol) および tert - ブチル [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カルバメート (792 mg、2.47 mmol、1.1当量) を 1, 4 - ジオキサン 10 mL に溶かす。この混合物に、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) - ジクロライド (166 mg、0.22 mmol、0.1当量) および炭酸ナトリウム溶液 (2 M) 5.4 mL を加える。反応混合物にアルゴンを5分間流し、密閉する。次に、マイクロ波装置 (Biotope) において、混合物を 150 で12分間加熱する。手順を同じ規模で7回繰り返し、次に全ての粗反応混合物を合わせる。冷却後、不溶成分をセライトで濾去し、残留物を 1, 4 - ジオキサンで洗浄する。有機相を留去し、

10

20

30

40

50

粗生成物を溶離液としてジクロロメタン/メタノールを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製する。溶媒留去後、4 - (2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン 2 . 10 g (41 %) が無色固体として得られる。

【 0515 】

^1H - NMR (400 MHz、 d_6 - DMSO) : δ = 7 . 72 (d、1 H)、7 . 40 - 7 . 25 (m、5 H)、6 . 36 (s、1 H)、6 . 18 - 6 . 15 (dd、1 H)、5 . 76 (s、2 H)、4 . 38 (t、2 H)、4 . 16 (t、2 H)、2 . 25 (m、2 H) ppm ;

$\log P$ (pH 2 . 7) : 0 . 87 ;

MS (ESI) : 293 . 1 ([M + H]⁺)。

10

【 0516 】

同様にして、下記の化合物を製造した。

【 0517 】

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - アミン [II - 2]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : δ = 7 . 81 - 7 . 79 (dd、1 H)、7 . 46 - 7 . 41 (m、2 H)、7 . 12 - 7 . 06 (m、2 H)、6 . 42 (d、1 H)、6 . 37 (s、1 H)、4 . 72 (s、2 H)、4 . 38 (t、2 H)、4 . 16 (t、2 H)、2 . 28 (m、2 H) ppm ;

$\log P$ (pH 2 . 7) : 0 . 95 ;

MS (ESI) : 311 . 1 ([M + H]⁺)。

20

【 0518 】

4 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - アミン [II - 3]

^1H - NMR (400 MHz、 CD_3CN) : δ = 7 . 75 - 7 . 74 (dd、1 H)、7 . 47 - 7 . 41 (m、1 H)、7 . 07 - 7 . 04 (m、1 H)、7 . 03 - 6 . 95 (m、1 H)、6 . 42 (d、1 H)、6 . 33 (s、1 H)、4 . 78 (s、2 H)、4 . 42 (t、2 H)、4 . 17 (t、2 H)、2 . 29 (m、2 H) ppm ;

$\log P$ (pH 2 . 7) : 1 . 01 ;

MS (ESI) : 329 . 1 ([M + H]⁺)。

30

【 0519 】

経路 (V4) による式 [I] の化合物の製造

N - { 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール - 7 - イル] ピリジン - 2 - イル } シクロプロパンカルボキサミド { 実施例 3 }

N - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロ - プロパンカルボキサミド 115 mg (0 . 40 mmol) および 7 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール 124 mg (1 . 1 当量、0 . 44 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン 2 mL に溶かす。これに、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) - パラジウム (II) ジクロライド (0 . 04 mmol、0 . 1 当量) 30 mg および炭酸ナトリウム溶液 (2 M H_2O 中溶液) 2 mL を加える。反応混合物にアルゴンを経過し、密閉する。次に、マイクロ波装置 (CEM Explorer) において、混合物を 120 ° で 12 分間加熱する。冷却後、不溶成分を濾去し、塩残留物を 1 , 4 - ジオキサンで洗浄する。有機相を留去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液シクロヘキサン/酢酸エチル) によって精製する。N - { 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール - 7 - イル] ピリジン - 2 - イル } シクロプロパンカルボキサミド 90 mg (61 %) が無色固体として得られる。

40

50

【0520】

^1H -NMR (400 MHz、 CD_3CN): δ = 8.80 (s、1H)、8.10 (d、1H)、8.04 - 8.02 (dd、1H)、7.49 - 7.44 (m、2H)、7.14 - 7.08 (m、2H)、6.75 - 6.73 (d、1H)、5.18 (t、2H)、4.34 (t、2H)、1.78 - 1.72 (m、1H)、0.89 - 0.85 (m、2H)、0.85 - 0.82 (m、2H) ppm;

log P (pH 2.7): 1.48;

MS (ESI): 365.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0521】

経路 (V5) による式 [I] の化合物の製造

N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパンアミド { 実施例 63 }

2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン 150 mg (0.419 mmol、1.1 当量) および N - (4 - プロモピリジン - 2 - イル) プロパンアミド 87 mg (0.381 mmol、1 当量) を 1 , 4 - ジオキサン 1.5 mL に溶かす。この溶液に、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) - パラジウム (II) ジクロライド 22 mg (0.03 mmol、0.08 当量) および Na_2CO_3 水溶液 (5 当量、0.952 mL) を加える。反応混合物にアルゴン を 5 分間流し、密閉する。次に、マイクロ波装置 (CEM Explorer) において、混合物を 120 ° で 15 分間加熱する。冷却後、反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄する。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: シクロヘキサン / 酢酸エチル) によって精製する。N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパンアミド 34 mg (21%) が得られる。

【0522】

^1H -NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): δ = 10.29 (s、1H)、8.12 - 8.06 (m、2H)、7.45 - 7.37 (m、2H)、7.24 - 7.16 (m、2H)、6.70 (dd、1H)、4.54 - 4.45 (m、1H)、4.45 - 4.32 (m、2H)、2.47 - 2.30 (m、3H)、2.10 - 1.97 (m、1H)、1.54 (d、3H)、1.03 (t、3H) ppm;

Log P (pH 2.7): 1.61;

MS (ESI): 381.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0523】

カルボン酸ハライド類からの経路 (V6) による式 [I-a] の化合物の製造

N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } シクロ - プロパンカルボキサミド { 実施例 4 }

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - アミン 93 mg (0.3 mmol) およびヒューニツヒ塩基 46 mg (0.36 mmol、1.2 当量) をテトラヒドロフラン 2 mL に溶かす。これに、シクロプロパンカルボニルクロライド 63 mg (0.6 mmol、2 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌する。次に、揮発成分を減圧下に除去し、粗取得物を NH_3 / メタノール (7 M) 3 mL で処理する。混合物を室温で 16 時間攪拌し、溶媒留去する。粗生成物を、分取 HPLC (Phenomenex AXIA Gemini C18 ; 110 Å ; 10 μm 100 \times 30 mm、勾配: 0 から 2.0 分 80% 水、20% アセトニトリル、2.0 から 12.0 分 25% 水、75% アセトニトリルまでの直線勾配、12.0 から 16.0 分 5% 水、95% アセトニトリ

10

20

30

40

50

ル、調節剤 15% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 、調節剤の添加は分離を通じて 1.0 mL/分によって精製する。N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } シクロ - プロパンカルボキサミド 38.2 mg (33%) を無色固体として得る。

【 0524 】

^1H - NMR (400 MHz、 d_6 - DMSO) : δ = 10.64 (s、1H)、8.10 (d、1H)、8.05 (s、1H)、7.41 - 7.35 (m、2H)、7.21 - 7.16 (m、2H)、6.70 - 6.68 (d、1H)、4.40 (t、2H)、4.17 (t、2H)、2.29 - 2.24 (m、2H)、1.99 - 1.93 (m、1H)、0.76 - 0.75 (m、4H) ppm ;

$\log P$ (pH 2.7) : 1.39 ;

MS (ESI) : 379.3 ([M + H]⁺)。

【 0525 】

カルボン酸からの経路 (V6) による式 [I - a] の化合物の製造

2 - フルオロ - N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパンアミド { 実施例 113 }

2 - フルオロプロパン酸 73 mg (2 当量、0.8 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に、6 - クロロ - ヒドロキシベンゾトリアゾール 81 mg (1.2 当量、0.48 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチル - カルボジイミド塩酸塩 153 mg (2 当量、0.8 mmol) および N - エチル - ジイソプロピルアミン 129 mg (2.5 当量、1 mmol) を加える。室温で 20 分間攪拌後、4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - アミン 133 mg (1.0 当量、0.40 mmol) を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。次に、粗反応混合物を留去し、取得物を、分取 HPLC (Kromasil 100 C18 16 μm ; 110 A ; VDS Optilab 250 x 32 mm ; 勾配 : 0 から 3 分 75% 水、25% アセトニトリル (1% ギ酸含有)、3 から 12.0 分 5% 水、95% アセトニトリル (1% ギ酸含有) までの直線勾配、12.0 から 17.00 分 5% 水、95% アセトニトリル) によって精製した。精製後、2 - フルオロ - N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパンアミド 65 mg (34%) が無色固体として得られる。

【 0526 】

^1H - NMR (400 MHz、 d_6 - DMSO) : δ = 10.34 (s、1H)、8.16 - 8.14 (d、1H)、8.02 (s、1H)、7.42 - 7.37 (m、2H)、7.23 - 7.17 (m、2H)、6.81 - 6.79 (dd、1H)、5.29 - 5.10 (qd、1H、CHF)、4.43 (t、2H)、4.16 (t、2H)、2.33 - 2.25 (m、2H)、1.51 - 1.40 (dd、3H) ppm ;

$\log P$ (pH 2.7) : 2.00 ;

MS (ESI) : 385.2 ([M + H]⁺)。

【 0527 】

経路 (V22) による式 [XXXVII] の中間体の製造

3 - ブロモ - 2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン [XXXVII - 1]

4 - ブロモ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5.0 g、0.02 mol) の酢酸 (50 mL) 中溶液に、1,1,3,3 - テトラメトキシプロパン (4.14 g、0.025 mol) を加える。混合物を 110 で 1 時間攪拌する。反応混合物を水に投入し、 NH_4OH で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出する (100 mL で 3 回)。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのジクロロメタンおよび酢酸エチル (1 : 0 から 95 : 5) でシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製し、3 - ブロモ - 2 - フェニルピラゾロ [1 ,

10

20

30

40

50

5 - a] ピリミジン 4 . 2 g (7 5 %) がベージュ固体として得られる。

【 0 5 2 8 】

^1H - NMR (3 0 0 MHz、DMSO) : = 9 . 2 2 (dd、1 H)、8 . 6 8 (dd、1 H)、8 . 0 4 - 8 . 0 2 (m、2 H)、7 . 5 9 - 7 . 5 2 (m、3 H)、7 . 2 0 (dd、1 H) ppm ;

log P (pH 2 . 7) : 2 . 6 3 ;

MS (ESI) : 2 7 4 ([M + H] $^+$)。

【 0 5 2 9 】

経路 (V 2 2) による式 [X X X V I I I] の中間体の製造

2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン [X X X V I I I - 1]

10

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5 . 0 g、0 . 0 2 8 mol) の酢酸 (5 0 mL) 中溶液に、1 , 1 , 3 , 3 - テトラメトキシプロパン (5 . 7 9 g、0 . 0 3 5 mol) を加える。混合物を 1 1 0 で 1 時間攪拌する。反応混合物を水に投入し、NH₄OH で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出する (1 0 0 mL で 3 回)。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 6 . 8 g (7 9 %) がベージュ固体として得られ、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いる。

【 0 5 3 0 】

^1H - NMR (3 0 0 MHz、DMSO) : = 9 . 1 3 (dd、1 H)、8 . 5 5 (dd、1 H)、8 . 0 9 (m、2 H)、7 . 3 4 (m、2 H)、7 . 2 4 (s、1 H)、7 . 0 5 (dd、1 H) ppm ;

log P (pH 2 . 7) : 2 . 1 7 ;

MS (ESI) : 2 1 4 . 1 ([M + H] $^+$)。

20

【 0 5 3 1 】

経路 (V 2) による式 [X X X V I I] の中間体の製造

3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン [X X X V I I - 2]

2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (5 . 8 g、0 . 0 2 7 mol) のクロロホルム (6 0 mL) 中溶液に、0 で N - ブロモコハク酸イミド (4 . 8 g、0 . 0 2 7 mol) を加える。混合物を室温で 1 時間 3 0 分攪拌する。反応混合物を水に投入し、ジクロロメタンで抽出する (1 0 0 mL で 3 回)。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を短いシリカ層で濾過する。3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 6 g (7 5 %) を褐色固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いる。

30

【 0 5 3 2 】

^1H - NMR (3 0 0 MHz、DMSO) : = 9 . 2 1 (dd、1 H)、8 . 6 8 (dd、1 H)、8 . 0 7 (m、2 H)、7 . 4 2 (m、2 H)、7 . 2 0 (dd、1 H) ppm ;

log P (pH 2 . 7) : 2 . 8 0 ;

MS (ESI) : 2 9 2 ([M + H] $^+$)。

40

【 0 5 3 3 】

経路 (V 4) による式 [I - i] の化合物の製造

N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド [I - i - 1]

3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 5 0 mg、0 . 5 1 mmol) および N - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド (1 4 8 mg、0 . 5 6 mmol、1 . 1 当量) を 1 , 4 - ジオキサン 1 . 5 mL に溶かす。この混合物に、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) - ジクロライド (5 7 m

50

g、0.07 mmol、0.15 当量) および炭酸ナトリウム溶液 (2 M) 0.83 mL を加える。反応混合物にアルゴンを5分間流し、密閉する。次に、マイクロ波装置 (Biotage) で、混合物を150 °で30分間加熱する。反応混合物を水に投入し、ジクロロメタンで抽出する (20 mL で3回)。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル (1 : 0 から 1 : 1) でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド 0.03 g (17%) が白色固体として得られる。

【0534】

¹H - NMR (300 MHz、DMSO) : δ = 10.48 (bs、1H)、9.23 (dd、1H)、8.69 (dd、1H)、8.30 (s、1H)、8.25 (d、1H)、7.62 (m、2H)、7.31 (m、2H)、7.22 (dd、1H)、7.11 (dd、1H)、2.05 (s、3H) ppm ;

log P (pH 2.7) : 1.47 ;

MS (ESI) : 348.1 ([M + H]⁺) 。

【0535】

経路 (V23) による式 [I - j] の化合物の製造

N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド [I - j - 1]

N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド (120 mg、0.34 mmol、1 当量) のエタノール (2 mL) 中混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (29 mg、0.76 mmol、2.2 当量) を加える。混合物を1時間還流する。混合物を水に投入し、ジクロロメタンで抽出し (20 mL で3回)、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル (1 : 0 から 0 : 1) でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド 30 mg (25%) が白色固体として得られる。

【0536】

log P (pH 2.7) : 1.48 ;

MS (ESI) : 352.2 ([M + H]⁺) 。

【0537】

経路 (V4) による式 [II - a] の中間体の製造

4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン [II - a - 1] および tert - ブチル [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] カーバメート [I - i - 2]

3 - プロモ - 2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1.0 g、3.65 mmol) および tert - ブチル [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カーバメート (1.29 g、4.01 mmol、1.1 当量) を1, 4 - ジオキサン 10 mL に溶かす。この混合物に、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) - ジクロライド (269 mg、0.37 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム溶液 (2 M) 9.1 mL を加える。反応混合物にアルゴンを5分間流し、密閉する。次に、マイクロ波装置 (Biotage) において、混合物を120 °で90分間加熱する。tert - ブチル [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カーバメート (214 mg、1.4 mmol、0.37 当量) およびビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) - ジクロライド (269 mg、0.37 mmol、0.1 当量) を加え、混合物を120 °で2時間加熱する。反応混合物を水に投入し

10

20

30

40

50

、酢酸エチルで抽出する（50 mLで3回）。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル（1：0から1：1）でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-（2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-アミン0.48 g（44%）が白色固体として得られる。

【0538】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、DMSO）： δ = 9.21（dd、1H）、8.64（dd、1H）、7.85（d、1H）、7.62-7.60（m、2H）、7.46-7.45（m、3H）、7.17（dd、1H）、6.70（s、1H）、6.43（dd、1H）、5.89（bs、2H）ppm；

$\log P$ （pH 2.7）：0.98；

MS（ESI）：288（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0539】

tert-ブチル[4-（2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-イル]カーバメート56 mg（4%）も黄色固体として得られる。

【0540】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、DMSO）： δ = 9.68（s、1H）、9.25（dd、1H）、8.68（dd、1H）、8.17（d、1H）、8.06（bs、1H）、7.59-7.57（m、2H）、7.46-7.45（m、3H）、7.21（dd、1H）、7.00（dd、1H）、1.43（s、9H）ppm；

$\log P$ （pH 2.7）：2.32；

MS（ESI）：388（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0541】

経路（V23）による式[II-b]の中間体の製造

4-（2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-アミン[II-b-1]

4-（2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-アミン（60 mg、0.2 mmol、1当量）のエタノール（3 mL）中混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（17 mg、0.45 mmol、2.2当量）を加える。混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を水に投入し、ジクロロメタンで抽出し（50 mLで3回）、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。4-（2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-アミン29 mg（47%）が白色固体として得られ、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いる。

【0542】

$\log P$ （pH 2.7）：1.05；

MS（ESI）：292.2（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0543】

経路（V6）による式[I-n]の化合物の製造

N-アセチル-N-[4-（4-アセチル-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-イル]アセトアミド[I-n-1]

4-（2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）ピリジン-2-アミン（29 mg、0.1 mmol、1当量）のテトラヒドロフラン（2 mL）中溶液に、トリエチルアミン（0.055 mL、0.4 mmol、4当量）つ次にアセチルクロライド（0.024 mL、0.3 mmol、3当量）を加える。混合物を室温で4時間攪拌する。トリエチルアミン（0.055 mL、0.4 mmol、4当量）およびアセチルクロライド（0.024 mL、0.3 mmol、3当量）を加える。混合物を室温で終夜攪拌し、水に投入し、ジクロロメタンで抽出する（50 mLで3回）。合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネ

10

20

30

40

50

シウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル（１：０から０：１）でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - [4 - (2 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド 4 m g (8 %) が明褐色油状物として得られる。

【 0 5 4 4 】

log P (pH 2 . 7) : 1 . 7 2 ;

MS (ESI) : 4 1 8 . 3 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 4 5 】

経路 (V 2 3) による式 [I - 1] の化合物の製造

N - アセチル - N - [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド [I - 1 - 1] および N - [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド [I - 1 - 2]

4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (4 2 0 m g , 1 . 4 6 m m o l , 1 当量) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中溶液に、トリエチルアミン (0 . 8 2 m L , 5 . 8 5 m m o l , 4 当量) と次にアセチルクロライド (2 3 4 m g , 2 . 9 2 m m o l , 2 当量) を加える。混合物を室温で終夜攪拌し、水に投入し、ジクロロメタンで抽出する (5 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル（１：０から０：１）でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - アセチル - N - [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド 0 . 2 3 g (3 7 %) が黄色固体として得られる。

【 0 5 4 6 】

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

log P (pH 2 . 7) : 2 . 1 3 ;

MS (ESI) : 3 7 2 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 4 7 】

N - [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド 2 3 m g (4 %) も黄色固体として精製される。

【 0 5 4 8 】

¹ H - NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 8 . 7 5 (d d , 1 H) , 8 . 6 3 - 8 . 6 0 (m , 2 H) , 8 . 2 6 (b s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 7 . 1 3 (d d , 1 H) , 6 . 9 4 (d d , 1 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) p p m ;

log P (pH 2 . 7) : 1 . 4 1 ;

MS (ESI) : 3 3 0 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 4 9 】

経路 (V 2 3) による式 [I - m] の化合物の製造

N - アセチル - N - [4 - (4 - アセチル - 2 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド [I - m - 1]

N - アセチル - N - [4 - (2 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド (1 5 8 m g , 0 . 4 3 m m o l , 1 当量) のエタノール (3 m L) 中混合物に水素化ホウ素ナトリウム (3 5 m g , 0 . 9 4 m m o l , 2 . 2 当量) を加える。混合物を 1 時間還流させる。混合物を水に投入し、ジクロロメタ

10

20

30

40

50

ンで抽出し（50 mLで3回）、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。粗取得物を、溶離液としてのヘプタンおよび酢酸エチル（1：0から0：1）でのシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - アセチル - N - [4 - (4 - アセチル - 2 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド 66 mg（46%）が白色固体として得られる。

【0550】

^1H - NMR（300 MHz、 CDCl_3 ）： δ = 8.23（bs、1H）、8.07（bs、1H）、8.00（d、1H）、7.47 - 7.45（m、2H）、7.32（m、3H）、6.64（m、1H）、4.75（bs、1H）、4.21（t、2H）、3.42（bs、2H）、2.20（m、3H）、1.63（s、3H）ppm；

$\log P$ （pH 2.7）：1.13；

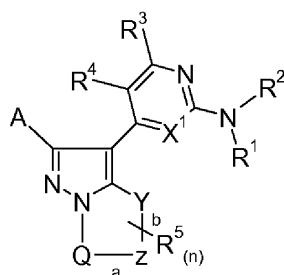
MS（ESI）：334（ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）。

【0551】

下記の表 I および I I で名を挙げた式 [I] の化合物も、前記の方法によって得ることができる。

【0552】

【化31】



[I]：式中、 X^1 は CH を表し、他の残基は下記の表 1 中に記載のように定義される。

【0553】

表 1

【0554】

10

20

30

【表 4】

実施例	A	$\text{---}\overset{\text{a}}{\text{Q}}\text{---}\overset{\text{b}}{\text{Z}}\text{---}\overset{\text{Y}}{\text{R}^{(n)}}\text{---}$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
2	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
3	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
4	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
5	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
6	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
7	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
8	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
9	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	エトキシカルボニル	H	H	H
10	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルブタノイル	H	H	H
11	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-メチルブタノイル	H	H	H
12	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ラクトイル	H	H	H
13	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルアセチル	H	H	H
14	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル カルボニル	H	H	H
15	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-フェニルプロパノイル	H	H	H
16	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(メチルスルファニル)アセチル	H	H	H
17	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3,3-トリフルオロプロパノイル	H	H	H
18	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-(4-フルオロフェニル)プロパノ イル	H	H	H
19	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	4-メチルペンタ-3-エンオイル	H	H	H
20	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3-ジメチルブタノイル	H	H	H
21	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-クロロシクロプロピル)カルボ ニル	H	H	H
22	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
23	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	エトキシカルボニル	H	H	H
24	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルブタノイル	H	H	H
25	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-メチルブタノイル	H	H	H
26	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ラクトイル	H	H	H
27	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルアセチル	H	H	H
28	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル カルボニル	H	H	H
29	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-フェニルプロパノイル	H	H	H
30	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(メチルスルファニル)アセチル	H	H	H
31	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3,3-トリフルオロプロパノイル	H	H	H
32	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-(4-フルオロフェニル)プロパノ イル	H	H	H
33	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	4-メチルペンタ-3-エンオイル	H	H	H
34	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3-ジメチルブタノイル	H	H	H
35	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
36	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
37	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
38	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	エトキシカルボニル	H	H	H
39	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチルブタノイル	H	H	H
40	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-メチルブタノイル	H	H	H
41	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ラクトイル	H	H	H
42	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルアセチル	H	H	H
43	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル カルボニル	H	H	H
44	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-フェニルプロパノイル	H	H	H
45	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(メチルスルファニル)アセチル	H	H	H
46	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3,3-トリフルオロプロパノイル	H	H	H

10

20

30

40

実施例	A	$\text{---Q---}\overset{\text{a}}{\text{Z}}\overset{\text{b}}{\text{Y}}\text{---}$ $\text{R}^{(n)}$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
47	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル	H	H	H
48	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	4-メチルペンタ-3-エンオイル	H	H	H
49	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3,3-ジメチルブタノイル	H	H	H
50	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-クロロシクロプロピル)カルボニル	H	H	H
51	フェニル	CH=CH-CH=N	アセチル	H	H	H
52	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	アセチル	H	H
53	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	プロパノイル	H	H
54	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	プロパノイル	H	H
55	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	アセチル	H	H	H
56	フェニル	CH=CH-CH=N	アセチル	アセチル	H	H
57	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	エトキシカルボニル	プロパノイル	H	H
58	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃ CO)	アセチル	アセチル	H	H
59	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	アセチル	H	H	H
60	4-フルオロフェニル	CH=CH-CH=N	アセチル	H	H	H
61	4-フルオロフェニル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
62	4-フルオロフェニル	CH(Me)CH ₂ CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
63	4-フルオロフェニル	CH(Me)CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
64	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルカルボニル	H	H	H
65	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ビスクロ[4.1.0]ヘプト-7-イルカルボニル	H	H	H
66	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	ピペリジン-1-イルアセチル	H	H	H
67	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-プロピルペンタノイル	H	H	H
68	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチル-2-(メチルスルフィニル)プロパノイル	H	H	H
69	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	1,3-ジチオラン-2-イルカルボニル	H	H	H
70	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	オキシ(ピペリジン-1-イル)アセチル	H	H	H
71	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2,6-ジフルオロベンゾイル	H	H	H
72	4-フルオロフェニル	CH(Me)CH ₂ CH(Me)O	プロパノイル	H	H	H
73	4-フルオロフェニル	CH(Me)CH ₂ CH(Me)O	プロパノイル	H	H	H
74	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(F) ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
75	4-フルオロフェニル	CH(Me)CH(Me)O	プロパノイル	H	H	H
76	4-フルオロフェニル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
77	4-フルオロフェニル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
78	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(COEt)	プロパノイル	H	H	H
79	4-フルオロフェニル	CH=CH-CH=N	プロパノイル	H	H	H
80	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	プロパノイル	H	H	H
81	4-フルオロフェニル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
82	チオフェン-2-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
83	4-フルオロフェニル	CH=CH-CH=N	アセチル	アセチル	H	H
84	4-フルオロフェニル	CH=CH-CH=N	シクロプロピルカルボニル	シクロプロピル-カルボニル	H	H
85	チオフェン-2-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
86	チオフェン-2-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	イソブチリル	H	H	H
87	チオフェン-2-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
88	4-フルオロフェニル	CH=CH-CH=N	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
89	チオフェン-2-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	H	H	H	H
90	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(COEt)	プロパノイル	アセチル	H	H
91	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(COEt)	プロパノイル	H	H	H

10

20

30

40

実施例	A	$\text{---Q---}\overset{\text{a}}{\underset{\text{R}^{(n)}}{\text{Z}}}\overset{\text{b}}{\text{---Y---}}$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
92	フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	イソブチリル	2-メチルプロパノイル	H	H
93	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(COEt)	プロパノイル	CH ₃	H	H
94	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃ CO)	アセチル	H	H	H
95	2,4-ジフルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	プロパノイル	プロパノイル	H	H
96	チオフェン-3-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
97	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et)	ベンジル	H	H	H
98	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-メチルシクロプロピル)カルボニル	H	H	H
99	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	5-オキソヘキサノイル	H	H	H
100	チオフェン-3-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
101	チオフェン-3-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	イソブチリル	H	H	H
102	チオフェン-3-イル	CH ₂ Si(Me) ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
103	4-フルオロフェニル	C(CH ₃)=CH-O	プロパノイル	H	H	H
104	4-フルオロフェニル	C(C ₂ H ₅)=CH-O	プロパノイル	H	H	H
105	4-フルオロフェニル	CH=CH-O	プロパノイル	H	H	H
106	フェニル	CH=CH-O	プロパノイル	H	H	H
107	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(Me)(CN)CH ₂ O	2-メチルプロパノイル	H	H	H
108	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O	シクロプロピルカルボニル	H	H	H
109	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O	アセチル	H	H	H
110	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O	プロパノイル	H	H	H
111	4-フルオロフェニル	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O	イソブチリル	H	H	H
112	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(3-オキソシクロペンチル)カルボニル	H	H	H
113	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-フルオロプロパノイル	H	H	H
114	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(5-フルオロピリジン-3-イル)カルボニル	H	H	H
115	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-フルオロ-2-メチルプロパノイル	H	H	H
116	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(2-クロロ-2-フルオロシクロプロピル)カルボニル	H	H	H
117	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-メチルシクロペンチル)カルボニル	H	H	H
118	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(5-メチル-1,3-ジオキサソ-5-イル)カルボニル	H	H	H
119	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(3-エチルオキセタン-3-イル)カルボニル	H	H	H
120	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-シアノシクロプロピル)カルボニル	H	H	H
121	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(1-メチルシクロヘキス-3-エン-1-イル)カルボニル	H	H	H
122	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	[(イソプロピリデンアミノ)オキシ]アセチル	H	H	H
123	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	1H-ピラゾール-1-イルアセチル	H	H	H
124	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセチル	H	H	H
125	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロペンタ-3-エン-1-イルカルボニル	H	H	H
126	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-メチル-3-フロイル	H	H	H
127	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2,4-ジメチルヘキサノイル	H	H	H
128	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルカルボニル	H	H	H
129	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	1,1'-ビ(シクロプロピル)-1-イルカルボニル	H	H	H
130	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(5-フルオロ-2-チエニル)カルボニル	H	H	H

10

20

30

40

実施例	A	$\text{—Q—}\overset{\text{a}}{\text{Z}}\overset{\text{b}}{\text{Y—}}\underset{\text{R}^{(n)}}{\text{R}^5}$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
131	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-メチルペンタノイル	H	H	H
132	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチルプロパノイル	H	H	H
133	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパノイル	H	H	H
134	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)カルボニル	H	H	H
135	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)カルボニル	H	H	H
136	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	2-[(イソプロピリデンアミノ)オキシ]プロパノイル	H	H	H
137	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルアセチル	H	H	H
138	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	N-ホルミルバリル	H	H	H
139	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	シクロヘキス-1-エン-1-イルアセチル	H	H	H
140	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O	(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)カルボニル	H	H	H

表 2 : [I] 型の化合物の N M R および質量分析 / l o g P データ
【 0 5 5 5 】

【表 5】

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
1	N- {4- [6- (4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-7-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d 3-CD ₃ CN) : δ=8. 60 (s, 1H)、8. 09-8. 06 (m, 2H)、7. 52-7. 48 (m, 2H)、7. 18-7. 13 (m, 2H)、6. 83-6. 82 (dd, 1H)、5. 22 (t, 2H)、4. 37 (t, 2H)、2. 09 (s, 3H) p p m	1. 19	339. 2	B
2	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d 3-CD ₃ CN) : δ=8. 58 (s, 1H)、8. 09-8. 06 (m, 2H)、7. 48-7. 44 (m, 2H)、7. 13-7. 09 (m, 2H)、6. 89-6. 87 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 36-2. 30 (m, 2H)、2. 09 (s, 3H) p p m	1. 22	353. 2	B
3	N- {4- [6- (4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-7-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d 3-CD ₃ CN) : δ=8. 84 (s, 1H)、8. 12 (s, 1H)、8. 05 (d, 1H)、7. 52-7. 48 (m, 2H)、7. 17-7. 12 (m, 2H)、6. 78-6. 77 (dd, 1H)、5. 21 (t, 2H)、4. 37 (t, 2H)、1. 81-1. 75 (m, 1H)、0. 91-0. 83 (m, 4H) p p m	1. 48	365. 1	B
4	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d 6-DMSO) : δ=10. 65 (s, 1H)、8. 09 (d, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 70-6. 69 (dd, 1H)、4. 40 (t, 2H)、4. 17 (t, 2H)、2. 34-2. 24 (m, 2H)、1. 99-1. 94 (m, 1H)、0. 78 (d, 4H) p p m	1. 47	379. 3	B
5	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d 6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 10-8. 07 (m, 2H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 71-6. 70 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 37-2. 25 (m, 4H)、1. 02 (t, 3H) p p m	1. 46	367. 1	A
6	N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d 6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 10 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、7. 37-7. 32 (m, 5H)、6. 68-6. 66 (dd, 1H)、4. 41 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 37-2. 32 (q, 2H)、2. 28 (m, 2H)、1. 03 (t, 3H) p p m	1. 16	349. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
7	N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 65 (s, 1H)、8. 09-8. 07 (m, 2H)、7. 36-7. 31 (m, 5H)、6. 67-6. 65 (dd, 1H)、4. 40 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 28-2. 26 (m, 2H)、1. 97-1. 94 (m, 1H)、0. 77 (d, 4H) p p m	1. 25	361. 3	B
8	2-メチル-N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 13 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、7. 37-7. 32 (m, 5H)、6. 65-6. 64 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 75-2. 68 (m, 1H)、2. 33-2. 26 (m, 2H)、1. 05 (d, 6H) p p m	1. 39	363. 3	B
9	エチル [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] カーバメート	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 91 (s, 1H)、8. 04 (d, 1H)、7. 80 (s, 1H)、7. 37-7. 34 (m, 5H)、6. 68-6. 66 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、4. 10-4. 05 (q, 2H)、1. 19 (t, 3H) p p m	1. 51	365. 3	B
10	2-メチル-N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] ブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 13 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、7. 38-7. 32 (m, 5H)、6. 68-6. 60 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 32-2. 25 (m, 3H)、1. 59-1. 50 (m, 1H)、1. 38-1. 31 (m, 1H)、1. 04 (d, 3H)、0. 82 (t, 3H) p p m	1. 63	377. 3	B
11	3-メチル-N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] ブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 27 (s, 1H)、8. 08-8. 07 (m, 2H)、7. 38-7. 32 (m, 5H)、6. 71-6. 69 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 32-2. 25 (m, 2H)、2. 21 (d, 2H)、2. 05-1. 98 (m, 1H)、0. 89 (d, 3H) p p m	1. 66	377. 3	B
12	(2S)-2-ヒドロキシ-N- [4- (2-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル) ピリジン-2-イル] プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 48 (s, 1H)、8. 12 (s, 1H)、8. 10 (d, 1H)、7. 38-7. 34 (m, 5H)、6. 74-6. 72 (dd, 1H)、5. 88 (d, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 20-4. 13 (m, 3H)、2. 32-2. 25 (m, 2H)、1. 28 (d, 3H) p p m	1. 2	365. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
13	2-シクロプロピル-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H) ppm	1.54	375.3	B
14	N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.66-6.65 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.22	405.4	B
15	3-フェニル-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.70-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.04	425.4	B
16	2-(メチルスルファニル)-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.40 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm	1.54	381.3	B
17	3,3,3-トリフルオロ-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.53 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	1.98	403.3	B
18	2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.67-6.65 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.36 (d, 3H) ppm	2.27	443.4	B

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
19	4-メチル-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ペント-3-エンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.28 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.68-6.67 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm	1.91	389.4	B
20	3,3-ジメチル-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 0.97 (s, 9H) ppm	1.88	391.4	B
21	1-クロロ-N-[4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9.64 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 2H) ppm	2.62	395.3	B
22	N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.28 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.69-6.67 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.05 (d, 6H) ppm	1.54	381.3	B
23	エチル{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}カーバメート	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9.91 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.10-4.05 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.66	383.3	B
24	N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (t, 3H) ppm	1.82	395.4	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
25	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3-メチルプタジアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 26 (s, 1H)、8. 11 (d, 1H)、8. 04 (s, 1H)、7. 41-7. 37 (m, 2H)、7. 20-7. 16 (m, 2H)、6. 77-6. 74 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 33-2. 25 (m, 2H)、2. 20 (d, 2H)、2. 05-1. 99 (m, 1H)、0. 88 (d, 3H) p p m	1. 82	395. 3	B
26	(2S)-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-ヒドロキシプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 48 (s, 1H)、8. 13 (d, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 17 (m, 2H)、6. 79-6. 77 (dd, 1H)、5. 88 (d, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 20-4. 13 (m, 3H)、2. 32-2. 25 (m, 2H)、1. 27 (d, 3H) p p m	1. 31	383. 3	B
27	2-シクロプロピル-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 22 (s, 1H)、8. 10-8. 08 (m, 2H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 17 (m, 2H)、6. 72-6. 70 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 33-2. 25 (m, 2H)、2. 23 (d, 2H)、1. 04-0. 98 (m, 1H)、0. 47-0. 42 (m, 2H)、0. 18-0. 14 (m, 2H) p p m	1. 69	393. 3	B
28	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 32 (s, 1H)、8. 10-8. 09 (m, 2H)、7. 41-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 16 (m, 2H)、6. 69-6. 68 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 89-3. 86 (m, 2H)、3. 31-3. 25 (m, 2H)、2. 74-2. 67 (m, 1H)、2. 32-2. 25 (m, 2H)、1. 70-1. 55 (m, 4H) p p m	1. 37	423. 3	B
29	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3-フェニルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 35 (s, 1H)、8. 10 (d, 1H)、8. 06 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 29-7. 25 (m, 2H)、7. 24-7. 16 (m, 5H)、6. 74-6. 72 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 85 (t, 2H)、2. 66 (t, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 2H) p p m	2. 2	443. 4	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
30	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2- (メチルスルファニル) アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 40 (s, 1H), 8. 13-8. 12 (d, 1H), 8. 02 (s, 1H), 7. 41-7. 38 (m, 2H), 7. 21-7. 17 (m, 2H), 6. 79-6. 7 (m, 2H), 4. 42 (t, 2H), 4. 18 (t, 2H), 3. 28 (s, 2H), 2. 33-2. 27 (m, 2H), 2. 11 (s, 3H) ppm	1. 72	399. 3	B
31	3, 3, 3-トリフルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 72 (s, 1H), 8. 14 (d, 1H), 8. 03 (s, 1H), 7. 41-7. 37 (m, 2H), 7. 21-7. 17 (m, 2H), 6. 79-6. 7 (m, 2H), 4. 43 (t, 2H), 4. 18 (t, 2H), 3. 62-3. 53 (q, 2H), 2. 33-2. 27 (m, 2H) ppm	2. 13	421. 3	B
32	2- (4-フルオロフェニル)-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 52 (s, 1H), 8. 08 (d, 1H), 8. 05 (s, 1H), 7. 42-7. 34 (m, 4H), 7. 20-7. 12 (m, 4H), 6. 70-6. 6 (m, 2H), 4. 41 (t, 2H), 4. 17 (t, 2H), 4. 00-3. 96 (m, 1H), 2. 36-2. 27 (m, 2H), 1. 35 (d, 3H) ppm	2. 48	461. 4	B
33	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -4-メチルペント-3-エンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H), 8. 10 (d, 1H), 8. 04 (s, 1H), 7. 41-7. 37 (m, 2H), 7. 22-7. 17 (m, 2H), 6. 73-6. 7 (m, 2H), 5. 28 (t, 1H), 4. 42 (t, 2H), 4. 18 (t, 2H), 3. 08 (d, 2H), 2. 33-2. 25 (m, 2H), 1. 70 (s, 3H), 1. 62 (s, 3H) ppm	2. 07	407. 3	B
34	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3, 3-ジメチルブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 14 (s, 1H), 8. 12 (d, 1H), 8. 10 (s, 1H), 7. 40-7. 37 (m, 2H), 7. 19-7. 16 (m, 2H), 6. 80-6. 7 (m, 2H), 4. 43 (t, 2H), 4. 18 (t, 2H), 2. 30-2. 26 (m, 2H), 2. 20 (s, 2H), 0. 96 (s, 9H) ppm	2. 04	409. 4	B
35	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 21 (s, 1H), 8. 06 (d, 1H), 8. 01 (s, 1H), 7. 51-7. 46 (m, 1H), 7. 29-7. 23 (m, 1H), 7. 20-7. 15 (m, 1H), 6. 71-6. 69 (dd, 1H), 4. 47 (t, 2H), 4. 19 (t, 2H), 2. 35-2. 27 (m, 4H), 1. 01 (t, 3H) ppm	1. 34	385. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
36	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 58 (s, 1H)、8. 06 (d, 1H)、7. 99 (s, 1H)、7. 51-7. 45 (m, 1H)、7. 28-7. 23 (m, 1H)、7. 19-7. 14 (m, 1H)、6. 69-6. 68 (dd, 1H)、4. 46 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、2. 30-2. 26 (m, 2H)、1. 97-1. 91 (m, 1H)、0. 76-0. 74 (m, 4H) p p m	1. 42	397. 3	B
37	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 20 (s, 1H)、8. 06-8. 04 (m, 2H)、7. 51-7. 46 (m, 1H)、7. 29-7. 23 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 68-6. 66 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 72-2. 65 (m, 1H)、2. 33-2. 27 (m, 2H)、1. 03 (d, 6H) p p m	1. 6	399. 3	B
38	エチル {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} カルバメート	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 85 (s, 1H)、8. 03 (d, 1H)、7. 70 (s, 1H)、7. 49-7. 46 (m, 1H)、7. 29-7. 24 (m, 1H)、7. 20-7. 16 (m, 1H)、6. 71-6. 69 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、4. 08-4. 03 (q, 2H)、1. 19 (t, 3H) p p m	1. 72	401. 3	B
39	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 21 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、8. 01 (s, 1H)、7. 51-7. 45 (m, 1H)、7. 28-7. 24 (m, 1H)、7. 22-7. 14 (m, 1H)、6. 72-6. 70 (dd, 1H)、4. 48 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 3H)、1. 57-1. 50 (m, 1H)、1. 36-1. 31 (m, 1H)、1. 01 (d, 3H)、0. 80 (t, 3H) p p m	1. 85	413. 3	B
40	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3-メチルタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 19 (s, 1H)、8. 08 (d, 1H)、7. 96 (s, 1H)、7. 51-7. 45 (m, 1H)、7. 27-7. 22 (m, 1H)、7. 18-7. 14 (m, 1H)、6. 77-6. 76 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、2. 34-2. 27 (m, 2H)、2. 18 (d, 2H)、2. 03-1. 96 (m, 1H)、0. 87 (d, 3H) p p m	1. 88	413. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
4 1	(2 S) - N - { 4 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシプロパンアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 40 (s, 1H)、8. 09 (d, 1H)、8. 01 (s, 1H)、7. 53-7. 47 (m, 1H)、7. 30-7. 24 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 79-6. 77 (dd, 1H)、5. 87 (d, 1H)、4. 48 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、4. 18-4. 10 (m, 1H)、2. 33-2. 27 (m, 2H)、1. 26 (d, 3H) ppm	1. 34	401. 3	B
4 2	2-シクロプロピル-N-{4-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 14 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 52-7. 46 (m, 1H)、7. 29-7. 24 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 72-6. 70 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 33-2. 28 (m, 2H)、2. 20 (d, 2H)、1. 04-0. 98 (m, 1H)、0. 47-0. 42 (m, 2H)、0. 16-0. 14 (m, 2H) ppm	1. 72	411. 3	B
4 3	N-{4-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 25 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 50-7. 46 (m, 1H)、7. 29-7. 24 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 69-6. 68 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、3. 89-3. 86 (m, 2H)、3. 31-3. 25 (m, 2H)、2. 72-2. 67 (m, 1H)、2. 32-2. 28 (m, 2H)、1. 70-1. 55 (m, 4H) ppm	1. 39	441. 4	B
4 4	N-{4-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-フェニルプロパンアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、8. 00 (s, 1H)、7. 52-7. 48 (m, 1H)、7. 29-7. 15 (m, 7H)、6. 75-6. 73 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 84 (t, 2H)、2. 62 (t, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 2H) ppm	2. 23	461. 4	B
4 5	N-{4-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(メチルスルファニル)アセトアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 33 (s, 1H)、8. 10 (d, 1H)、7. 93 (s, 1H)、7. 52-7. 46 (m, 1H)、7. 29-7. 23 (m, 1H)、7. 19-7. 15 (m, 1H)、6. 82-6. 80 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、3. 25 (s, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 2H)、2. 10 (s, 3H) ppm	1. 75	417. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
46	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 66 (s, 1H)、8. 76 (d, 1H)、8. 12 (s, 1H)、7. 53-7. 47 (m, 1H)、7. 28-7. 23 (m, 1H)、7. 23-7. 15 (m, 1H)、6. 80-6. 78 (dd, 1H)、4. 48 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、3. 60-3. 50 (q, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 2H) p pm	2. 13	439. 3	B
47	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2- (4-フルオロフェニル) プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 45 (s, 1H)、8. 06 (d, 1H)、7. 97 (s, 1H)、7. 50-7. 44 (m, 1H)、7. 39-7. 35 (m, 2H)、7. 26-7. 23 (m, 1H)、7. 23-7. 15 (m, 3H)、6. 72-6. 70 (dd, 1H)、4. 46 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、3. 98-3. 93 (m, 1H)、2. 33-2. 27 (m, 2H)、1. 33 (d, 3H) p pm	2. 48	479. 3	B
48	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -4-メチルピント-3-エンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 20 (s, 1H)、8. 07 (d, 1H)、7. 98 (s, 1H)、7. 50-7. 47 (m, 1H)、7. 28-7. 20 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 72-6. 70 (m, 1H)、5. 26 (t, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、3. 06 (d, 2H)、2. 33-2. 25 (m, 2H)、1. 69 (s, 3H)、1. 61 (s, 3H) p pm	2. 1	425. 4	B
49	N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3, 3-ジメチルブタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 10 (s, 1H)、8. 09 (d, 1H)、7. 89 (s, 1H)、7. 48-7. 46 (m, 1H)、7. 25-7. 14 (m, 2H)、6. 84-6. 82 (dd, 1H)、4. 47 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 33-2. 29 (m, 2H)、2. 17 (s, 2H)、0. 95 (s, 9H) p pm	2. 1	427. 4	B
50	1-クロロ-N- {4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 57 (s, 1H)、8. 14 (d, 1H)、7. 87 (s, 1H)、7. 52-7. 46 (m, 1H)、7. 30-7. 25 (m, 1H)、7. 20-7. 15 (m, 1H)、6. 84-6. 82 (dd, 1H)、4. 48 (t, 2H)、4. 20 (t, 2H)、2. 33-2. 27 (m, 2H)、1. 57-1. 56 (m, 2H)、1. 39-1. 38 (m, 2H) p pm	2. 84	431. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
51	N- [4- (2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) ピリジン-2-イル] アセトアミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) : δ=8. 75 (dd, 1H)、8. 63-8. 60 (m, 2H)、8. 26 (bs, 1H)、8. 18 (d, 1H)、7. 65-7. 61 (m, 2H)、7. 46-7. 40 (m, 3H)、7. 13 (dd, 1H)、6. 94 (dd, 1H)、2. 20 (s, 3H) ppm	1. 41	330. 0	C
52	N-アセチル-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパミド	¹ H-NMR (400MHz, d ₃ -CD ₃ CN) : δ=8. 38-8. 37 (dd, 1H)、7. 45-7. 40 (m, 2H)、7. 31-7. 30 (dd, 1H)、7. 13-7. 06 (m, 3H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 40-2. 36 (q, 2H)、2. 36-2. 30 (m, 2H)、2. 20 (s, 3H)、1. 00 (t, 3H) ppm	2. 4	409. 2	A
53	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -N-プロピオニルプロパミド	¹ H-NMR (400MHz, d ₃ -CD ₃ CN) : δ=8. 38-8. 37 (d, 1H)、7. 44-7. 41 (m, 2H)、7. 32-7. 31 (dd, 1H)、7. 11-7. 08 (m, 2H)、7. 03 (s, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 17 (t, 2H)、2. 48-2. 44 (q, 4H)、2. 36-2. 30 (m, 2H)、1. 00 (t, 6H) ppm	2. 74	423. 2	A
54	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -N-プロピオニルシクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d ₃ -CD ₃ CN) : δ=8. 38-8. 37 (d, 1H)、7. 44-7. 41 (m, 2H)、7. 31-7. 30 (m, 1H)、7. 12-7. 06 (m, 3H)、4. 43 (t, 2H)、4. 17 (t, 2H)、2. 59-2. 55 (q, 2H)、2. 33-2. 30 (m, 2H)、1. 75 (m, 1H)、1. 05 (t, 3H)、0. 95 (m, 2H)、0. 81 (m, 2H) ppm	2. 77	435. 1	A
55	N- [4- (2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) ピリジン-2-イル] アセトアミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) : δ=8. 23 (bs, 1H)、8. 07 (bs, 1H)、8. 00 (d, 1H)、7. 47-7. 45 (m, 2H)、7. 32 (m, 3H)、6. 64 (m, 1H)、4. 75 (bs, 1H)、4. 21 (t, 2H)、3. 42 (bs, 2H)、2. 20 (m, 3H)、1. 63 (s, 3H) ppm	1. 13	334. 0	C
56	N-アセチル-N- [4- (2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) ピリジン-2-イル] アセトアミド	¹ H-NMR (300MHz, DMSO) : δ=9. 29 (dd, 1H)、8. 75 (dd, 1H)、8. 57 (d, 1H)、7. 68 (dd, 1H)、7. 61-7. 59 (m, 2H)、7. 49-7. 46 (m, 4H)、7. 26 (dd, 1H)、2. 16 (s, 6H) ppm	2. 13	372. 0	C

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
57	エチル {4-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b] [1,3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} プロピオニルカーバマート	¹ H-NMR (400MHz, d3-CD ₃ CN) : δ=8.32-8.30 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 4.43-4.39 (dd, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.98-2.86 (q, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 3H) ppm	2.64	439.1	A
58	N-アセチル-N-[4-(4-アセチル-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	—	1.72	418.3	C
59	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イル]ピリジン-2-イル]アセトアミド	—	1.48	352.2	C
60	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イル]ピリジン-2-イル]アセトアミド	¹ H-NMR (300MHz, DMSO) : δ=10.48 (bs, 1H), 9.23 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm	1.47	348.1	C
61	N-[4-[7-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5,1-b] [1,3,5] オキサジアザリン-8-イル]ピリジン-2-イル]アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : δ=8.25 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.38 (s, 6H) ppm	2.01	397.3	C
62	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b] [1,3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10.29 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 2.72 (7重線, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.06 (d, 6H) ppm	1.86	395.2	A

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
63	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 29 (s, 1H)、8. 12-8. 06 (m, 2H)、7. 45-7. 37 (m, 2H)、7. 24-7. 16 (m, 2H)、6. 70 (dd, 1H)、4. 54-4. 45 (m, 1H)、4. 45-4. 32 (m, 2H)、2. 47-2. 30 (m, 3H)、2. 10-1. 97 (m, 1H)、1. 54 (d, 3H)、1. 03 (t, 3H) ppm	1. 61	381. 2	A
64	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 16 (s, 1H)、8. 11-8. 10 (d, 1H)、8. 00 (s, 1H)、7. 42-7. 35 (m, 2H)、7. 20-7. 16 (m, 2H)、6. 77-6. 75 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 90-2. 85 (m, 1H)、2. 30-2. 15 (m, 4H)、1. 60-1. 10 (m, 6H) ppm	3. 11	449. 2	B
65	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} ピシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-7-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 40 (s, 1H)、8. 10-8. 08 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 40-7. 35 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 69-6. 67 (dd, 1H)、4. 39 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 30-2. 20 (m, 2H)、1. 90-1. 80 (m, 3H)、1. 70-1. 60 (m, 2H)、1. 40-1. 36 (m, 2H)、1. 30-1. 10 (m, 4H) ppm	2. 13	433. 3	B
66	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2- (ピペリジン-1-イル) アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 10 (s, 1H)、8. 12-8. 11 (d, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 79-6. 78 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 10 (s, 2H)、2. 35-2. 25 (m, 4H)、1. 60-1. 55 (m, 6H)、1. 45-1. 40 (m, 2H) ppm	1	436. 3	B
67	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-プロピルベンゼンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 29 (s, 1H)、8. 12-8. 10 (d, 1H)、8. 03 (s, 1H)、7. 40-7. 36 (m, 2H)、7. 19-7. 15 (m, 2H)、6. 77-6. 75 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 10 (s, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 1H)、1. 52-1. 43 (m, 2H)、1. 30-1. 10 (m, 8H)、0. 85 (t, 6H) ppm	2. 64	437. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
68	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチル-2-(メチルスルフィニル) プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 76 (s, 1H)、8. 13-8. 12 (d, 1H)、7. 98 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 22-7. 17 (m, 2H)、6. 81-6. 79 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 55-2. 45 (m, 3H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 55 (s, 3H)、1. 33 (s, 3H) p p m	1. 69	443. 2	B
69	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1, 3-ジチオラン-2-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 48 (s, 1H)、8. 12-8. 11 (d, 1H)、8. 01 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 74-6. 72 (dd, 1H)、5. 23 (s, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 45-3. 30 (m, 4H)、2. 31-2. 25 (m, 2H) p p m	2. 1	443. 1	B
70	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル) アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 98 (s, 1H)、8. 20-7. 90 (m, 2H)、7. 42-7. 38 (m, 2H)、7. 21-7. 14 (m, 2H)、6. 88-6. 78 (dd, 1H)、4. 44 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 50-3. 40 (m, 2H)、3. 05-3. 00 (m, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 70-1. 60 (m, 6H) p p m	2. 23	450. 2	B
71	2, 6-ジフルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ペンズアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=8. 86-8. 44 (d, 1H)、8. 17-8. 10 (m, 2H)、7. 89-7. 84 (m, 1H)、7. 56-7. 51 (m, 2H)、7. 48-7. 40 (m, 1H)、7. 32-7. 28 (m, 2H)、6. 95 (s, 1H)、6. 75-6. 69 (dd, 1H)、4. 55 (t, 2H)、4. 22 (t, 2H)、2. 35-2. 25 (m, 2H) p p m	2. 43	451. 1	B
72	rel-N- {4- [(5R, 7R)-2-(4-フルオロフェニル)-5, 7-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD3CN) : δ=8. 41 (s, 1H)、8. 10 (s, 1H)、8. 05-8. 04 (d, 1H)、7. 45-7. 40 (m, 2H)、7. 11-7. 05 (m, 2H)、6. 86-6. 84 (dd, 1H)、4. 53-4. 46 (m, 1H)、4. 34-4. 28 (m, 1H)、2. 38-2. 32 (m, 3H)、1. 90-1. 80 (m, 1H)、1. 56 (d, 3H)、1. 46 (d, 3H)、1. 09 (t, 3H) p p m	1. 84	395. 1	A

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
73	rel-N-[4-(5R, 7S)-2-(4-フルオロフェニル)-5, 7-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ CN): δ=8.42 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.05-8.04 (d, 1H)、7.46-7.41 (m, 2H)、7.11-7.06 (m, 2H)、6.85-6.83 (dd, 1H)、4.68-4.63 (m, 1H)、4.46-4.42 (m, 1H)、2.38-2.33 (q, 2H)、2.27-2.21 (m, 1H)、2.08-2.03 (m, 1H)、1.55 (d, 3H)、1.45 (d, 3H)、1.10 (t, 3H) ppm	1.74	395.2	A
74	N-[4-[6, 6-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ CN): δ=8.51 (s, 1H)、8.11-8.09 (m, 2H)、7.46-7.42 (m, 2H)、7.11-7.07 (m, 2H)、6.85-6.83 (dd, 1H)、4.63 (t, 2H)、4.55 (t, 2H)、2.40-2.34 (q, 2H)、1.10 (t, 3H) ppm	1.9	403.1	A
75	N-[4-[6-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサゾール-7-イル]ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ CN): δ=8.77 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.02-8.01 (d, 1H)、7.49-7.46 (m, 2H)、7.15-7.10 (m, 2H)、6.82-6.80 (dd, 1H)、5.60-5.56 (m, 1H、主要成分異性体)、5.10-5.07 (m, 1H、少量成分異性体)、4.70-4.66 (m, 1H、主要成分異性体)、4.26-4.22 (m, 1H、少量成分異性体)、2.41-2.35 (q, 2H)、1.63 (d, 3H、少量成分異性体)、1.55 (d, 3H、主要成分異性体)、1.36 (d, 3H、主要成分異性体)、1.20 (d, 3H、少量成分異性体)、1.12-1.08 (m, 3H) ppm	1.67	381.2	A
76	N-[4-[7-(4-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3, 5]オキサジアザリン-8-イル]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (250MHz, CDCl ₃): δ=8.31 (s, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.40 (m, 2H)、7.02 (t, 2H)、6.73 (m, 1H)、4.13 (s, 2H)、3.74 (s, 2H)、2.54 (m, 1H)、1.27 (d, 6H)、0.40 (s, 6H) ppm	2.14	425.2	C
77	N-[4-[7-(4-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3, 5]オキサジアザリン-8-イル]ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (250MHz, CDCl ₃): δ=8.28 (s, 1H)、8.04 (m, 2H)、7.40 (m, 2H)、7.02 (t, 2H)、6.75 (m, 1H)、4.12 (s, 2H)、3.74 (s, 2H)、2.40 (m, 2H)、1.68 (s, 2H)、1.24 (t, 3H)、0.40 (s, 6H) ppm	2.15	411.3	C

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
78	N- [4- (2-フェニル-4-プロピオニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) ピリジン-2-イル] プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 33 (s, 1H)、8. 17 (d, 1H)、7. 93 (s, 5H)、6. 72 (d, 1H)、4. 27 (t, 2H)、3. 95 (bs, 2H)、2. 35 (m, 2H)、2. 18 (m, 2H)、2. 05 (m, 2H)、1. 02 (m, 6H) p pm	1. 45	404. 2	C
79	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 39 (s, 1H)、9. 25 (m, 1H)、8. 69 (d, 1H)、8. 37 (s, 1H)、8. 26 (d, 1H)、7. 62 (t, 2H)、7. 30 (t, 2H)、7. 07 (m, 1H)、2. 75 (q, 2H)、1. 06 (t, 3H) p pm	1. 91	362. 1	C
80	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 26 (s, 1H)、8. 11 (d, 1H)、7. 92 (s, 1H)、7. 35 (t, 2H)、7. 14 (t, 2H)、6. 67 (t, 1H)、6. 08 (s, 1H)、4. 07 (m, 2H)、3. 21 (s, 2H)、2. 35 (m, 2H)、2. 07 (m, 2H)、1. 03 (t, 3H) p pm	1. 35	366. 2	C
81	N- {4- [7- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキサザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロピルボキサミド	¹ H-NMR (250MHz, CDCl ₃) : δ=8. 41 (s, 1H)、8. 24 (s, 1H)、8. 02 (d, 1H)、7. 39 (m, 2H)、7. 01 (t, 2H)、6. 73 (d, 1H)、4. 10 (d, 2H)、3. 73 (m, 2H)、1. 55 (m, 1H)、1. 08 (m, 2H)、0. 89 (m, 2H)、0. 40 (s, 6H) p pm	2. 18	423. 3	C
82	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (2-チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキサザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	—	1. 81	399. 2	C
83	N-アセチル-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 30 (m, 1H)、8. 75 (m, 1H)、8. 58 (d, 1H)、7. 65 (m, 3H)、7. 48 (s, 1H)、7. 32 (m, 3H)、2. 17 (s, 2H) p pm	2. 22	390. 1	C
84	N- (シクロプロピルカルボニル) -N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロピルカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 30 (m, 1H)、8. 76 (m, 1H)、8. 58 (d, 1H)、7. 71 (d, 1H)、7. 62 (m, 2H)、7. 39 (s, 1H)、7. 33 (m, 3H)、1. 93 (m, 2H)、0. 93 (m, 8H) p pm	2. 94	442. 2	C

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
85	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (2- チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラ ゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキシア ザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	-	1. 74	385. 2	C
86	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (2- チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラ ゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキシア ザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (250MHz, CDCl ₃) : δ=8. 34 (s, 1H)、 8. 11 (d, 1H)、7. 99 (s, 1H)、7. 27 (m, 1H)、 7. 03 (m, 1H)、6. 97 (m, 1H)、4. 10 (s, 2H)、 3. 74 (s, 2H)、2. 56 (m, 1H)、1. 25 (s, 6H)、 0. 39 (s, 6H) ppm	2. 28	413. 3	C
87	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (2- チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラ ゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキシア ザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	-	2. 08	411. 2	C
88	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イ ル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカ ルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) : δ=10. 77 (s, 1H)、9. 25 (d, 1H)、8. 68 (t, 1H)、8. 36 (s, 1H)、8. 26 (d, 1H)、7. 61 (t, 2H)、7. 30 (t, 2H)、7. 28 (m, 1H)、7. 05 (m, 1H)、2. 02 (m, 1H)、0. 77 (d, 4H) ppm	1. 75	374. 1	C
89	4- [3, 3-ジメチル-7- (2-チエニ ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキシアザシリン- 8-イル] ピリジン-2-アミンギ酸塩	-	1. 55	343. 2	C
90	N-アセチル-N- {4- [2- (4-フル オロフェニル) -4-プロピオニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (250MHz, d ₆ -DMSO) : δ=8. 46 (d, 1 H)、7. 33 (t, 2H)、7. 19 (m, 4H)、4. 27 (t, 2 H)、3. 96 (m, 2H)、2. 20 (m, 5H)、0. 96 (t, 3 H)、0. 76 (t, 3H) ppm	2. 39	464. 4	C
91	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -4-プロピオニル-4, 5, 6, 7-テト ラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン -3-イル] ピリジン-2-イル} プロパン アミド	¹ H-NMR (250MHz, CDCl ₃) : δ=8. 36 (s, 1H)、 8. 14 (d, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 34 (m, 2H)、 7. 01 (t, 2H)、6. 77 (d, 1H)、4. 32 (t, 2H)、 4. 05 (s, 2H)、2. 38 (m, 2H)、2. 26 (m, 2H)、 2. 02 (m, 2H)、1. 22 (t, 3H)、0. 83 (t, 3H) p ppm	1. 62	422. 2	C

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
92	N-イソブチル-2-メチル-N-[4-(2-フエニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=8.40 (d, 1H)、7.32 (m, 6H)、6.73 (s, 1H)、6.43 (s, 1H)、4.09 (t, 2H)、3.26 (bs, 2H)、2.78 (m, 2H)、2.08 (s, 2H)、1.00 (d, 12H) ppm	3.08	432.3	C
93	N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-プロピオニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=8.39 (s, 1H)、7.34 (t, 2H)、7.23 (t, 2H)、7.18 (bs, 1H)、6.99 (bs, 1H)、4.27 (t, 2H)、3.96 (bs, 2H)、3.15 (s, 3H)、2.17 (m, 2H)、2.09 (t, 2H)、0.91 (t, 3H)、0.73 (s, 3H) ppm	2.05	436.2	C
94	N-{4-[4-アセチル-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド	—	1.26	394.2	C
95	N-{4-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N-プロピオニルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD3CN) : δ=8.33 (d, 1H)、7.50-7.45 (m, 1H)、7.26-7.24 (d, 1H)、7.08-7.04 (m, 1H)、6.99-6.94 (m, 2H)、4.45 (t, 2H)、4.19 (t, 2H)、2.46-2.41 (q, 4H)、2.35-2.30 (m, 2H)、1.00 (t, 6H) ppm	2.68	441.1	A
96	N-{4-[3, 3-ジメチル-7-(3-チエニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3, 5]オキサザシリン-8-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド	—	1.62	385.2	C
97	N-ベンジル-4-[4-エチル-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]ピリジン-2-アミン	—	1.86	428.2	C
98	N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9.32 (s, 1H)、8.13-8.11 (dd, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.41-7.36 (m, 2H)、7.22-7.17 (m, 2H)、6.74-6.72 (dd, 1H)、4.42 (t, 2H)、4.17 (t, 2H)、2.30-2.25 (m, 2H)、1.39 (s, 3H)、1.08-1.06 (m, 2H)、0.64-0.62 (m, 2H) ppm	1.79	393.2	B

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
99	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -5-オキソヘキサナムイド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 29 (s, 1H)、8. 11-8. 09 (dd, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 41-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 17 (m, 2H)、6. 74-6. 72 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 43 (t, 2H)、2. 32 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 07 (s, 3H)、1. 74-1. 67 (m, 2H) p p m	1. 35	423. 3	B
100	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (3-チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキサザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	—	1. 88	399. 1	C
101	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (3-チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキサザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	—	2. 11	413. 2	C
102	N- {4- [3, 3-ジメチル-7- (3-チエニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3, 5] オキサザシリン-8-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	—	1. 97	411. 2	C
103	N- {4- [6- (4-フルオロフェニル) -3-メチルピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサゾール-7-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD3CN) : δ=8. 52 (s, 1H)、8. 27 (s, 1H)、8. 08-8. 07 (d, 1H)、7. 58-7. 54 (m, 3H)、7. 19-7. 15 (m, 2H)、6. 88-6. 87 (dd, 1H)、2. 41 (s, 3H)、2. 41-2. 35 (q, 2H)、1. 10 (t, 3H) p p m	1. 86	365. 1	A
104	N- {4- [3-エチル-6- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサゾール-7-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD3CN) : δ=8. 52 (s, 1H)、8. 27 (s, 1H)、8. 08-8. 07 (d, 1H)、7. 58-7. 54 (m, 3H)、7. 19-7. 15 (m, 2H)、6. 88-6. 87 (dd, 1H)、2. 85-2. 83 (q, 2H)、2. 39-2. 37 (q, 2H)、1. 37 (t, 3H)、1. 11 (t, 3H) p p m	2. 23	379. 1	A

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
105	N- {4- [6- (4-フルオロフェニル) ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサゾール-7-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ CN): δ=8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.89-6.88 (dd, 1H), 2.41-2.36 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) ppm	1.61	351.1	A
106	N- [4- (6-フェニルピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサゾール-7-イル) ピリジン-2-イル] プロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ CN): δ=8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.87-6.85 (dd, 1H), 2.41-2.36 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) ppm	1.46	333.1	A
107	N- {4- [6-シアノ-2- (4-フルオロフェニル) -6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ=8.30 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.23 (d, 6H) ppm	1.94	420.3	C
108	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ=8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (bs, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.55 (bs, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (bs, 2H), 0.87 (bs, 2H) ppm	2.08	407.3	C
109	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ=8.34 (d, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (s, 6H) ppm	1.75	381.3	C
110	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパンアミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ=8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.21 (m, 9H) ppm	2.00	395.3	C
111	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ=8.34 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.54 (d, 1H), 1.21 (m, 12H) ppm	2.23	409.3	C

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
112	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -3-オキソシクロペンタンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 53 (s, 1H)、8. 12-8. 10 (d, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 72-6. 71 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 35-2. 10 (m, 8H)、2. 00-1. 90 (m, 1H) p p m	1. 38	421. 3	B
113	2-フルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} プロパミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 34 (s, 1H)、8. 16-8. 14 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 23-7. 17 (m, 2H)、6. 81-6. 79 (dd, 1H)、5. 29-5. 10 (qd, 1H, CH F)、4. 43 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 33-2. 25 (m, 2H)、1. 51-1. 40 (dd, 3H) p p m	2	385. 2	B
114	5-フルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} ニコチンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=11. 05 (s, 1H)、8. 97 (s, 1H)、8. 78 (d, 1H)、8. 25-8. 22 (m, 2H)、8. 08 (s, 1H)、7. 45-7. 38 (m, 2H)、7. 23-7. 15 (m, 2H)、6. 86-6. 84 (dd, 1H)、4. 44 (t, 2H)、4. 19 (t, 2H)、2. 33-2. 26 (m, 2H) p p m	1. 96	434. 3	B
115	2-フルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} -2-メチルプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 66 (s, 1H)、8. 16-8. 15 (d, 1H)、8. 00 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 23-7. 18 (m, 2H)、6. 81-6. 79 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 58-1. 53 (d, 3H) p p m	2. 38	399. 2	B
116	2-クロロ-2-フルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 96 (s, 1H)、8. 16-8. 14 (m, 1H)、8. 00 (m, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 80-6. 75 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 95-2. 88 (m, 1H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、2. 20-2. 00 (m, 1H)、1. 90-1. 75 (m, 1H) p p m	2. 13	431. 2	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
117	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -1-メチルシクロペンタンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 68 (s, 1H)、8. 11-8. 10 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 41-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 16 (m, 2H)、6. 72-6. 66 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、2. 10-2. 00 (m, 1H)、1. 70-1. 50 (m, 8H)、1. 28 (s, 3H) ppm	2. 23	421. 3	B
118	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -5-メチル-1, 3-ジオキサセン-5-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 79 (s, 1H)、8. 12-8. 11 (m, 2H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 17 (m, 2H)、6. 72-6. 70 (dd, 1H)、4. 92 (d, 1H)、4. 72 (d, 1H)、4. 44-4. 41 (t, 2H)、4. 22-4. 18 (m, 4H)、3. 66 (d, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 06 (s, 3H) ppm	1. 86	439. 3	B
119	3-エチル-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} オキサセン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=8. 25 (s, 1H)、7. 78-7. 76 (d, 2H)、7. 46-7. 41 (m, 2H)、7. 30-7. 18 (m, 2H)、6. 60 (s, 1H)、6. 47-6. 45 (dd, 1H)、4. 49 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、4. 15-4. 05 (q, 2H)、2. 33-2. 28 (m, 2H)、1. 54-1. 45 (m, 1H)、1. 38-1. 29 (m, 1H)、0. 76 (t, 3H) ppm	1. 56	423. 3	B
120	1-シアノ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 10 (s, 1H)、8. 17-8. 11 (d, 1H)、7. 88 (s, 1H)、7. 42-7. 36 (m, 2H)、7. 23-7. 16 (m, 2H)、6. 81-6. 79 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 67-1. 65 (m, 4H) ppm	2. 13	404. 3	B
121	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -1-メチルシクロヘキス-3-エン-1-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 59 (s, 1H)、8. 12-8. 09 (d, 1H)、8. 00 (s, 1H)、7. 40-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 73-6. 71 (dd, 1H)、5. 61 (m, 2H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、2. 05-1. 90 (m, 5H)、1. 61-1. 56 (m, 1H)、1. 21 (s, 3H) ppm	2. 38	433. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
1 2 2	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2- [(イソプロピリデンアミノ) オキシ] アセトアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 89 (s, 1H)、8. 12-8. 11 (d, 1H)、8. 04 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 21-7. 17 (m, 2H)、6. 77-6. 75 (dd, 1H)、4. 55 (s, 2H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 31-2. 25 (m, 2H)、1. 88 (s, 3H)、1. 81 (s, 3H) p p m	2. 13	424. 3	B
1 2 3	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2- (1H-ピラゾール-1-イル) アセトアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 61 (s, 1H)、8. 14-8. 12 (d, 1H)、8. 03 (s, 1H)、7. 75-7. 74 (dd, 1H)、7. 47-7. 46 (dd, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 73-6. 72 (dd, 1H)、6. 27 (dd, 1H)、5. 07 (s, 2H)、4. 40 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 35-2. 25 (m, 2H)、2. 53 (s, 3H)、2. 50 (s, 3H) p p m	1. 63	419. 3	B
1 2 4	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アセトアミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 31 (s, 1H)、8. 11-8. 10 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 76-6. 75 (dd, 1H)、4. 43 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 73-3. 70 (m, 2H)、3. 32-3. 25 (m, 1H)、3. 05-3. 00 (m, 1H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 22-2. 18 (m, 2H)、2. 00-1. 90 (m, 1H)、1. 80-1. 70 (m, 1H)、1. 60-1. 40 (m, 2H)、1. 21-1. 12 (m, 1H) p p m	1. 57	437. 3	B
1 2 5	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} シクロペント-3-エノン-1-カルボキサミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 35 (s, 1H)、8. 10-8. 09 (m, 2H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 71-6. 69 (dd, 1H)、5. 64 (s, 2H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、3. 33-3. 25 (m, 1H)、2. 60-2. 50 (m, 4H)、2. 30-2. 25 (m, 2H) p p m	1. 76	405. 3	B
1 2 6	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2-メチル-3-アミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 14 (s, 1H)、8. 18-8. 16 (d, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 55 (d, 1H)、7. 43-7. 40 (m, 2H)、7. 22-7. 17 (m, 3H)、6. 81-6. 80 (dd, 1H)、4. 44 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 60 (s, 3H)、2. 33-2. 25 (m, 2H) p p m	1. 96	419. 2	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	Log P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
127	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2, 4-ジメチルヘキサシアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 32 (s, 1H)、8. 12-8. 10 (m, 2H)、8. 09 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 22-7. 15 (m, 2H)、6. 75-6. 72 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 73-2. 68 (m, 1H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、1. 70-1. 60 (m, 1H)、1. 45-1. 32 (m, 1H)、1. 32-1. 20 (m, 2H)、1. 12-1. 05 (m, 1H)、1. 00 (t, 3H)、0. 90-0. 75 (m, 6H) ppm	2. 65	437. 3	B
128	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 28 (s, 1H)、8. 09-8. 07 (m, 2H)、7. 43-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 16 (m, 2H)、6. 69-6. 68 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 65-2. 55 (m, 5H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 10-2. 00 (m, 2H)、1. 60-1. 50 (m, 2H) ppm	1. 83	439. 3	B
129	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -1, 1'-ビ (シクロプロピル) -1-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 25 (s, 1H)、8. 13-8. 10 (d, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 76-6. 74 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、1. 60-1. 54 (m, 1H)、0. 94-0. 86 (m, 2H)、0. 62-0. 59 (m, 4H)、0. 23-0. 18 (m, 2H) ppm	2. 46	419. 3	B
130	5-フルオロ-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 86 (s, 1H)、8. 20-8. 19 (d, 1H)、8. 06 (s, 1H)、8. 02-8. 00 (dd, 1H)、7. 44-7. 39 (m, 2H)、7. 23-7. 18 (m, 2H)、6. 87-6. 86 (dd, 1H)、6. 81-6. 80 (dd, 1H)、4. 40 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H) ppm	2. 42	439. 2	B
131	(3S) -N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -3-メチルペンタンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 27 (s, 1H)、8. 11-8. 09 (d, 1H)、8. 03 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 20-7. 15 (m, 2H)、6. 76-6. 74 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 17-2. 11 (dd, 1H)、1. 84-1. 78 (m, 1H)、1. 34-1. 26 (m, 1H)、1. 17-1. 12 (m, 1H)、0. 86-0. 83 (m, 6H) ppm	2. 1	409. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
132	3-フルオロ-2- (フルオロメチル) -N- - {4- [2- (4-フルオロフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1 -b] [1, 3] オキサジン-3-イル] ピ リジン-2-イル} -2-メチルプロパニ ミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 21 (s, 1H)、8. 15-8. 14 (d, 1H)、8. 03 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 7 5-6. 74 (dd, 1H)、4. 84 (d, 1H)、4. 72 (d, 1 H)、4. 66 (d, 1H)、4. 54 (d, 1H)、4. 42 (t, 2 H)、4. 18 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、1. 2 6 (s, 3H) p p m	2. 27	431. 3	B
133	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] 1 ピリジン-2-イル} -3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパニ ミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 47 (s, 1H)、8. 11-8. 10 (d, 1H)、8. 02 (s, 1H)、8. 00 (s, 1H)、7. 69 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2 H)、7. 22-7. 16 (m, 2H)、6. 76-6. 75 (dd, 1 H)、4. 63 (t, 2H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2 H)、3. 01 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H) p p m	1. 23	434. 3	B
134	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] 1 ピリジン-2-イル} -5-メチル-1, 2 -オキサゾール-3-カルボキサミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 38 (s, 1H)、8. 21-8. 20 (d, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 45-7. 39 (m, 2H)、7. 24-7. 18 (m, 2H)、6. 8 8-6. 87 (dd, 1H)、6. 71 (s, 1H)、4. 45 (t, 2 H)、4. 19 (t, 2H)、2. 54 (s, 3H)、2. 30-2. 2 5 (m, 2H) p p m	2. 53	420. 3	B
135	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] 1 ピリジン-2-イル} -3, 5-ジメチル- 1, 2-オキサゾール-4-カルボキサミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 42 (s, 1H)、8. 16-8. 15 (d, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 45-7. 40 (m, 2H)、7. 23-7. 18 (m, 2H)、6. 8 1-6. 79 (dd, 1H)、4. 44 (t, 2H)、4. 18 (t, 2 H)、2. 56 (s, 3H)、2. 30 (s, 3H)、2. 30-2. 2 5 (m, 2H) p p m	2. 06	434. 3	B
136	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル] 1 ピリジン-2-イル} -2- [(イソプロピ リデンアミノ) オキシ] プロパニ ミド	1H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=9. 90 (s, 1 H)、8. 12-8. 10 (dd, 1H)、8. 08 (s, 1H)、7. 41-7. 38 (m, 2H)、7. 21-7. 16 (m, 2H)、6. 7 5-6. 73 (dd, 1H)、4. 70-4. 65 (q, 1H)、4. 4 3 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、 1. 88 (s, 3H)、1. 79 (s, 3H)、1. 33 (d, 3H) p p m	2. 34	438. 3	B

10

20

30

40

番号	名称	NMR	L o g P _A	[M+H] ⁺ _A	方法 ²
137	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 82 (s, 1H)、8. 52 (s, 1H)、8. 15-8. 14 (dd, 1H)、8. 01 (s, 1H)、7. 98 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 74-6. 72 (dd, 1H)、5. 18 (s, 2H)、4. 40 (t, 2H)、4. 16 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H) ppm	1. 32	420. 2	B
138	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -N ² -ホルミルバニジンアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 47 (s, 1H)、8. 27 (d, 1H)、8. 15-8. 14 (d, 1H)、8. 05 (s, 1H)、7. 98 (s, 1H)、7. 42-7. 37 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 82-6. 79 (dd, 1H)、4. 58-4. 51 (m, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 05-1. 96 (m, 1H)、0. 88-0. 77 (m, 6H) ppm	1. 6	438. 3	B
139	2- (シクロヘキス-1-エン-1-イル)-N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 25 (s, 1H)、8. 12-8. 10 (d, 1H)、8. 01 (s, 1H)、7. 41-7. 36 (m, 2H)、7. 21-7. 15 (m, 2H)、6. 76-6. 74 (dd, 1H)、5. 52 (s, 1H)、4. 58-4. 51 (m, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 18 (t, 2H)、2. 96 (s, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、2. 00-1. 90 (m, 4H)、1. 60-1. 48 (m, 4H) ppm	2. 46	433. 3	B
140	N- {4- [2- (4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン-3-イル]ピリジン-2-イル} -2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) : δ=10. 19 (s, 1H)、8. 09-8. 08 (dd, 1H)、7. 94 (s, 1H)、7. 39-7. 36 (m, 2H)、7. 19-7. 14 (m, 2H)、6. 75-6. 73 (dd, 1H)、4. 42 (t, 2H)、4. 17 (t, 2H)、2. 30-2. 25 (m, 2H)、1. 18 (s, 6H)、1. 14 (s, 6H) ppm	2. 27	435. 3	B

¹ 記載の質量は、強度が最も高い [M+H]⁺ イオンの同位体パターンのピークである。
[M-H]⁻ イオンが検出されなかった場合、

² l o g P 値を求める際には、下記の方法を用いた。

10

20

30

40

50

【0556】

方法 A

log P 値測定および質量検出に関する注記：記載の log P 値は、EEC 指針 79 / 831 補遺 V. A8 に従って、逆相カラム (C18) での HPLC (高速液体クロマトグラフィー) によって求めた。Agilent 1100 LC システム; 50 × 4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 ミクロン; 溶離液 A: アセトニトリル (0.1 % 酢酸); 溶離液 B: 水 (0.09 % 酢酸); 4.25 分以内での 10 % アセトニトリルから 95 % アセトニトリルへの直線勾配、次にさらに 1.25 分間 95 % アセトニトリル; オープン温度 55 ; 流量: 2.0 mL / 分。質量検出は、Agilent MSD システムを用いて行った。

10

【0557】

方法 B

log P 値測定および質量検出に関する注記：記載の log P 値は、EEC 指針 79 / 831 補遺 V. A8 に従って、逆相カラム (C18) での HPLC (高速液体クロマトグラフィー) によって求めた。HP1100; 50 × 4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 ミクロン; 溶離液 A: アセトニトリル (0.1 % 酢酸); 溶離液 B: 水 (0.08 % 酢酸); 1.70 分以内での 5 % アセトニトリルから 95 % アセトニトリルへの直線勾配、次にさらに 1.00 分間 95 % アセトニトリル; オープン温度 55 ; 流量: 2.0 mL / 分。質量検出は、Waters からの Micronass ZQ2000 質量検出装置を用いて行った。

20

【0558】

方法 C

log P 値測定および質量検出に関する注記：記載の log P 値は、EEC 指針 79 / 831 補遺 V. A8 に従って、逆相カラム (C18) での UPLC (超高速液体クロマトグラフィー) によって求めた。HP1100; 50 × 2.1 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 ミクロン; 溶離液 A: アセトニトリル (0.09 % 酢酸); 溶離液 B: 水 (0.1 % 酢酸); 3.25 分以内での 10 % A から 95 % A への直線勾配; オープン温度 40 ; 流量: 0.8 mL / 分。質量検出は Waters からの LC T Premier または SQD 質量検出装置を用いて行った。

30

【0559】

較正は、log P 値が既知である (二つの連続するアルカノン間の線形補間により保持時間に基づいた log P 値の測定) 分岐していないアルカン 2 - オン類 (炭素原子数 3 から 16) を用いて行った。

【0560】

m_{ax} 値は、クロマトグラフィーシグナルの最大値における 200 nm から 400 nm の UV スペクトラムに基づいて求めた。

【0561】

使用例実施例 A

スファエロテカ (Sphaerotheca) 試験 (キュウリ) / 予防

40

溶媒: N, N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤: アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

【0562】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0563】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物製剤を噴霧する。処理から 1 日後、植物にスファエロテカ・フリギニア (Sphaerotheca fuliginea) の水系胞子懸濁液を接種する。次に、植物を、約 23 および相対大気湿度約 70 % の温室に入れる。

50

【 0 5 6 4 】

接種から 7 日後に試験の評価を行う。0 % は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 1 0 0 % は病害が認められないことを意味する。

【 0 5 6 5 】

この試験では、本発明による下記化合物が、5 0 0 p p m の有効成分濃度で、7 0 % 以上の効力を示した。1 (7 5 %)、2 (1 0 0 %)、3 (9 3 %)、4 (1 0 0 %)、5 (9 5 %)、6 (9 8 %)、7 (9 5 %)、8 (1 0 0 %)、9 (9 5 %)、1 0 (1 0 0 %)、1 1 (1 0 0 %)、1 2 (8 3 %)、1 3 (7 0 %)、1 4 (1 0 0 %)、1 6 (9 3 %)、1 8 (9 3 %)、1 9 (9 0 %)、2 0 (1 0 0 %)、2 1 (9 3 %)、2 2 (1 0 0 %)、2 4 (9 8 %)、2 5 (1 0 0 %)、2 7 (9 5 %)、2 8 (1 0 0 %)、3 0 (9 8 %)、3 1 (8 8 %)、3 4 (9 5 %)、3 6 (1 0 0 %)、3 7 (1 0 0 %)、3 9 (9 8 %)、4 0 (9 8 %)、4 3 (1 0 0 %)、4 5 (9 5 %)、4 9 (9 3 %)、5 2 (9 5 %)、5 3 (9 5 %)、5 4 (1 0 0 %)、5 5 (8 8 %)、5 6 (8 0 %)、5 7 (1 0 0 %)、6 2 (1 0 0 %)、6 3 (9 5 %)、7 6 (9 5 %)、7 7 (9 5 %)、7 9 (8 0 %)、8 0 (9 3 %)、8 1 (9 8 %)、8 3 (9 0 %)、8 4 (8 8 %)、8 8 (9 3 %)、9 2 (1 0 0 %)。

10

【 0 5 6 6 】

実施例 Bウロミセス (U r o m y c e s) 試験 (マメ類) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 4 9 重量部

20

乳化剤：アルキルアリアルポリグリコールエーテル 1 重量部。

【 0 5 6 7 】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【 0 5 6 8 】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物製剤を噴霧する。この処理から 1 日後、植物にウロミセス・アペンディクラツス (U r o m y c e s a p p e n d i c u l a t u s) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を 2 2 °C および相対大気湿度 1 0 0 % のインキュベーションキャビネットに 2 4 時間入れた状態とする。次に、植物を、温度約 2 2 °C および相対大気湿度約 8 0 % の温室に入れる。

30

【 0 5 6 9 】

接種から 6 から 8 日後に試験の評価を行う。0 % は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 1 0 0 % は病害が認められないことを意味する。

【 0 5 7 0 】

この試験では、本発明による下記化合物が、5 0 0 p p m の有効成分濃度で、7 0 % 以上の効力を示した。2 (7 4 %)、4 (9 0 %)、5 (9 3 %)、6 (8 9 %)、7 (9 4 %)、8 (9 4 %)、9 (9 4 %)、1 0 (9 4 %)、1 1 (9 4 %)、1 2 (9 4 %)、1 3 (9 2 %)、1 4 (9 4 %)、1 5 (8 3 %)、1 6 (9 2 %)、1 7 (9 4 %)、1 8 (9 4 %)、1 9 (9 2 %)、2 0 (9 7 %)、2 2 (9 4 %)、2 3 (9 4 %)、2 4 (9 4 %)、2 5 (9 4 %)、2 6 (7 2 %)、2 8 (9 4 %)、2 9 (9 4 %)、3 0 (9 2 %)、3 1 (9 2 %)、3 2 (9 2 %)、3 3 (8 9 %)、3 4 (9 4 %)、3 5 (9 2 %)、3 6 (9 2 %)、3 7 (9 4 %)、3 8 (8 9 %)、3 9 (9 4 %)、4 0 (9 4 %)、4 1 (9 4 %)、4 2 (9 4 %)、4 3 (9 2 %)、4 4 (9 4 %)、4 5 (9 2 %)、4 6 (9 4 %)、4 7 (9 2 %)、4 8 (8 6 %)、4 9 (9 4 %)、5 3 (7 4 %)、5 7 (8 9 %)、6 1 (8 4 %)、6 2 (7 8 %)、7 6 (9 4 %)、7 7 (9 4 %)、8 0 (7 8 %)、8 1 (9 4 %)、8 6 (9 4 %)、9 2 (7 8 %)、1 0 1 (7 5 %)。

40

【 0 5 7 1 】

実施例 Cレプトスフェリア (L e p t o s p h a e r i a) 試験 (コムギ) / 予防

50

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

【0572】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0573】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物製剤を噴霧する。この処理から 1 日後、植物にレプトスフェリア・ノドルム (*Leptosphaeria nodorum*) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を 22 および相対大気湿度 100% のインキュベーションキャビネットに 48 時間入れた状態とする。次に、植物を、温度約 22 および相対大気湿度約 90% の温室に入れる。

10

【0574】

接種から 7 から 9 日後に試験の評価を行う。0% は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 100% は病害が認められないことを意味する。

【0575】

この試験では、本発明による下記化合物が、500 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。1 (88%)、2 (88%)、3 (88%)、4 (90%)、5 (90%)、6 (90%)、7 (90%)、8 (95%)、9 (95%)、10 (80%)、11 (100%)、12 (80%)、14 (95%)、18 (90%)、20 (95%)、21 (70%)、22 (90%)、24 (95%)、25 (95%)、26 (70%)、27 (90%)、28 (95%)、30 (70%)、34 (90%)、35 (80%)、36 (90%)、37 (70%)、42 (70%)、43 (70%)、49 (90%)、52 (80%)、53 (90%)、54 (80%)、61 (78%)、76 (75%)、77 (94%)、81 (75%)、85 (90%)、100 (80%)、101 (80%)、102 (80%)。

20

【0576】

実施例 D

ピレノフォラ (*Pyrenophora*) 試験 (オオムギ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

30

【0577】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0578】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物の製剤を噴霧する。この処理の 1 日後、植物にピレノフォラ・テレス (*Pyrenophora teres*) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を、22 および相対大気湿度 100% のインキュベーションキャビネット中で 48 時間入れた状態とする。次に、植物を、温度約 20 および相対大気湿度約 80% の温室に入れる。

40

【0579】

接種から 7 から 9 日後に試験の評価を行う。0% は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 100% は病害が認められないことを意味する。

【0580】

この試験では、本発明による下記化合物が、500 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。1 (95%)、2 (100%)、3 (100%)、4 (100%)、5 (95%)、6 (95%)、7 (95%)、8 (95%)、9 (100%)、10 (80%)、11 (100%)、12 (100%)、13 (95%)、14 (95%)、15 (95%)、16 (95%)、17 (95%)、18 (95%)、19 (95%)、20 (95%)、21 (100%)、22 (95%)、23 (95%)、24 (95%)、25 (100%)、26 (100%)、27 (95%)、28 (95%)、29 (70%)

50

、 30 (95%)、31 (95%)、32 (90%)、33 (90%)、34 (100%)、35 (95%)、36 (95%)、37 (95%)、38 (95%)、39 (95%)、40 (95%)、41 (90%)、42 (100%)、43 (95%)、45 (90%)、46 (90%)、47 (80%)、48 (70%)、49 (95%)、52 (95%)、53 (100%)、54 (95%)、55 (90%)、56 (95%)、57 (95%)、59 (80%)、61 (95%)、62 (95%)、63 (100%)、76 (95%)、77 (95%)、79 (100%)、80 (100%)、81 (90%)、82 (95%)、83 (80%)、84 (90%)、85 (95%)、86 (90%)、88 (95%)、96 (95%)、100 (95%)、101 (100%)、102 (100%)。

10

【0581】

実施例 Eブクシニア (Puccinia) 試験 (コムギ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

【0582】

活性化化合物の好適な製剤を製造するため、活性化化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0583】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化化合物の製剤を噴霧する。この処理の 1 日後、植物にブクシニア・レコンジタ (Puccinia recondita) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を、22 および相対大気湿度 100% のインキュベーションキャビネット中で 48 時間入れた状態とする。次に、植物を、温度約 20 および相対大気湿度約 80% の温室に入れる。

20

【0584】

接種から 7 から 9 日後に試験の評価を行う。0% は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 100% は病害が認められないことを意味する。

【0585】

この試験では、本発明による下記化合物が、500 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。4 (100%)、5 (100%)、6 (100%)、7 (100%)、8 (100%)、9 (100%)、10 (100%)、11 (100%)、12 (100%)、13 (95%)、14 (100%)、15 (95%)、16 (95%)、17 (100%)、18 (95%)、19 (95%)、20 (100%)、21 (89%)、22 (100%)、23 (95%)、24 (100%)、25 (100%)、26 (100%)、27 (100%)、28 (100%)、29 (95%)、30 (100%)、31 (100%)、32 (100%)、33 (100%)、34 (100%)、35 (100%)、36 (100%)、37 (100%)、38 (90%)、39 (100%)、40 (100%)、41 (95%)、42 (95%)、43 (100%)、44 (95%)、45 (90%)、46 (100%)、47 (95%)、48 (95%)、49 (95%)、52 (95%)、53 (95%)、54 (95%)、57 (95%)、61 (75%)、62 (90%)、63 (80%)、76 (95%)、77 (100%)、81 (100%)、82 (70%)、85 (78%)、86 (95%)、92 (78%)。

30

40

【0586】

実施例 Fピリクラリア (Pyricularia) 試験 (イネ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルホルムアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

【0587】

活性化化合物の好適な製剤を製造するため、活性化化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

50

【 0 5 8 8 】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化化合物製剤を噴霧する。この処理の1日後、植物にピリクラリア・オリザエ (*P y r i c u l a r i a o r y z a e*) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を、温度24 および相対大気湿度100%のインキュベーションキャビネット中で48時間入れた状態とする。次に、植物を、温度約24 および相対大気湿度約80%の温室に入れる。

【 0 5 8 9 】

接種から7日後に試験の評価を行う。0%は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力100%は病害が認められないことを意味する。

【 0 5 9 0 】

この試験では、本発明による下記化合物が、500ppmの有効成分濃度で、70%以上の効力を示した。1(70%)、2(90%)、3(95%)、4(100%)、5(100%)、6(94%)、7(94%)、8(94%)、9(94%)、10(94%)、11(94%)、12(100%)、13(100%)、14(94%)、15(94%)、16(94%)、17(94%)、18(94%)、19(94%)、20(94%)、21(89%)、22(94%)、23(94%)、24(94%)、25(100%)、26(94%)、27(100%)、28(94%)、29(94%)、30(94%)、31(94%)、32(94%)、33(94%)、34(94%)、35(94%)、36(94%)、37(94%)、38(94%)、39(94%)、40(94%)、41(94%)、42(94%)、43(94%)、44(78%)、45(94%)、46(94%)、47(89%)、48(78%)、49(94%)、52(95%)、53(90%)、54(90%)、55(70%)、57(70%)、59(70%)、61(70%)、62(95%)、63(95%)、76(90%)、77(90%)、80(90%)、81(95%)、82(70%)、84(90%)、85(90%)、86(80%)、88(90%)、96(70%)、100(70%)、101(80%)、102(70%)。

【 0 5 9 1 】

実施例 Gフィトフトラ (*P h y t o p h t h o r a*) 試験 (トマト) / 予防

溶媒：アセトン24.5重量部

ジメチルアセトアミド24.5重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグルコールエーテル1重量部。

【 0 5 9 2 】

活性化化合物の好適な製剤を製造するため、活性化化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【 0 5 9 3 】

予防活性を調べるため、若い植物に活性化化合物製剤を指定の施用量で噴霧する。噴霧コーティングが乾燥した後、植物にフィトフトラ・インフェスタンス (*P h y t o p h t h o r a i n f e s t a n s*) の水系孢子懸濁液を接種する。植物を、約20 および相対大気湿度100%のインキュベーションキャビネットに入れる。

【 0 5 9 4 】

インキュベーションから3日後に試験の評価を行なう。0%は未処理対照の効力に相当する効力を意味し、100%効力は病害が認められないことを意味する。

【 0 5 9 5 】

この試験では、本発明による下記化合物が、100ppmの有効成分濃度で、70%以上の効力を示した。2(92%)、3(92%)、4(94%)、5(95%)、6(96%)、8(95%)、9(95%)、10(95%)、17(95%)、22(95%)、25(93%)、28(95%)、35(99%)、37(95%)、52(95%)、53(95%)、54(99%)、55(91%)、57(95%)、61(71%)、62(95%)、63(95%)、77(100%)、79(95%)、82(85

10

20

30

40

50

%)、85(95%)、86(98%)、104(93%)、105(95%)。

【0596】

実施例 H

プラスモパラ (Plasmopara) 試験 (ブドウの木) / 予防

溶媒: アセトン 24.5 重量部

ジメチルアセトアミド 24.5 重量部

乳化剤: アルキルアリアルポリグリコールエーテル 1 重量部。

【0597】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

10

【0598】

予防活性を調べるため、若い植物に活性化合物製剤を指定の施用量で噴霧する。噴霧コーティングが乾燥した後、植物にプラスモパラ・ヴィチコラ (Plasmopara viticola) の水系胞子懸濁液を接種し、次いで約 20 および相対大気湿度 100% のインキュベーションキャビネットに 1 日入れた状態とする。次いで植物を約 21 および相対大気湿度約 90% の温室内に 4 日間置く。次いで植物を湿らせ、インキュベーションキャビネットに 1 日置く。

【0599】

接種から 6 日後に試験の評価を行なう。0% は未処理対照の効力に相当する効力を意味し、100% 効力は病害が認められないことを意味する。

20

【0600】

この試験では、本発明による下記化合物が、100 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。4(100%)、5(100%)、6(94%)、8(100%)、9(94%)、10(94%)、11(86%)、17(100%)、22(100%)、25(98%)、28(92%)、35(95%)、37(100%)、52(84%)、53(98%)、54(100%)、57(90%)、61(100%)、62(100%)、63(95%)、76(100%)、77(100%)、79(88%)、81(100%)、82(100%)、85(97%)、86(100%)、104(95%)、105(100%)。

【0601】

実施例 I

ベンチュリア (Venturia) 試験 (リンゴ) / 予防的

溶媒: アセトン 24.5 重量部

ジメチルアセトアミド 24.5 重量部

乳化剤: アルキルアリアルポリグリコールエーテル 1 重量部

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0602】

予防活性を調べるため、若い植物に活性化合物製剤を指定施用量で噴霧する。噴霧コーティングが乾燥した後、植物にリンゴさび病の原因菌 (ベンチュリア・イナエクアリス (Venturia inaequalis)) の水系分生子懸濁液を接種し、次に、約 20 および相対空気湿度 100% のインキュベーションキャビネットに 1 日入れておく。

40

【0603】

次に、植物を約 21 および相対空気湿度約 90% の温室に入れる。

【0604】

接種から 10 日後に試験の評価する。0% は未処理対照の効力に相当する効力を意味し、100% の効力は病害が認められないことを意味する。

【0605】

この試験では、本発明による下記化合物が、100 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。4(95%)、5(98%)、6(100%)、8(98%)、9(

50

100%)、10(99%)、11(100%)、17(100%)、22(99%)、25(100%)、28(98%)、35(100%)、37(100%)、52(98%)、53(100%)、54(95%)、55(93%)、57(98%)、61(96%)、62(100%)、63(100%)、76(100%)、77(96%)、79(96%)、81(99%)、82(94%)、85(97%)、86(100%)、104(93%)、105(93%)。

【0606】

実施例 J

セプトリア・トリチシ (Septoria tritici) 試験 (コムギ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

10

【0607】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物または活性化合物の組み合わせ 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0608】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物または活性化合物組み合わせの製剤を噴霧する。

【0609】

噴霧コーティングを乾燥させた後、植物にセプトリア・トリチシ (Septoria tritici) の孢子懸濁液を噴霧する。植物を、約 20 および相対大気湿度約 100% のインキュベーションキャビネット中で 48 時間入れた状態とし、その後相対大気湿度約 100% の半透明インキュベーションキャビネットにおいて約 15 で 60 時間放置する。

20

【0610】

植物を、温度約 15 および相対大気湿度約 80% の温室に入れる。

【0611】

接種から 21 日後に試験の評価を行う。0% は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力 100% は病害が認められないことを意味する。

【0612】

この試験では、本発明による下記化合物が、500 ppm の有効成分濃度で、70% 以上の効力を示した。4(80%)、5(92%)、6(100%)、8(80%)、9(80%)、10(86%)、11(70%)、12(100%)、13(100%)、14(100%)、22(100%)、24(100%)、25(80%)、27(100%)、28(88%)、31(100%)、34(88%)、35(100%)、36(88%)、37(88%)、43(88%)、46(88%)、52(100%)、53(75%)、54(100%)、57(100%)、62(75%)、63(94%)、76(86%)、77(71%)、81(88%)、84(88%)、85(86%)。

30

【0613】

実施例 K

フザリウム・ニバレ (Fusarium nivale) (var. majus) 試験 (コムギ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部。

40

【0614】

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物または活性化合物の組み合わせ 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。

【0615】

予防活性を調べるため、若い植物に指定の施用量で活性化合物または活性化合物組み合

50

わせの製剤を噴霧する。

【0616】

噴霧コーティングを乾燥させた後、サンドブラストを用いることで植物に若干の傷を付け、その後、植物にフザリウム・ニバレ (*Fusarium nivale*) (var. *majus*) の分生子懸濁液を噴霧する。

【0617】

植物を、温室で、温度約10 および相対大気湿度約100%の半透明インキュベーションキャビネット下に置く。

【0618】

接種から5日後に試験の評価を行う。0%は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力100%は病害が認められないことを意味する。

10

【0619】

この試験では、本発明による下記化合物が、500ppmの有効成分濃度で、70%以上の効力を示した。4(100%)、5(100%)、6(100%)、8(93%)、9(93%)、10(100%)、11(100%)、12(93%)、14(100%)、17(100%)、22(100%)、24(100%)、25(100%)、28(100%)、31(100%)、34(75%)、35(100%)、36(88%)、37(100%)、43(88%)、52(100%)、53(100%)、54(100%)、57(100%)、62(100%)、63(100%)、76(100%)、77(90%)、81(100%)、84(100%)、85(100%)。

20

【0620】

実施例 L

フザリウム・グラミネアルム (*Fusarium graminearum*) 試験 (オオムギ) / 予防

溶媒：N，N - ジメチルアセトアミド 49 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 1 重量部

活性化化合物の好適な製剤を製造するため、活性化化合物 1 重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃縮物を水で希釈して所望の濃度とする。

【0621】

予防活性を調べるため、若い植物に活性化化合物または活性化化合物組み合わせの製剤を指定施用量で噴霧する。

30

【0622】

噴霧コーティングが乾燥した後、サンドブラストを用いることで植物に若干の傷を付け、その後、植物にフザリウム・グラミネアルム (*Fusarium graminearum*) の分生子懸濁液を噴霧する。

【0623】

植物を、温室で、温度約22 および相対大気湿度約100%の半透明インキュベーションキャビネット下に置く。

【0624】

接種から5日後に試験の評価を行う。0%は、未処理対照の効力に相当する効力を意味し、効力100%は病害が認められないことを意味する。

40

【0625】

この試験では、本発明による下記化合物が、500ppmの有効成分濃度で、70%以上の効力を示した。4(100%)、5(100%)、6(100%)、8(100%)、9(100%)、10(90%)、11(100%)、12(86%)、13(71%)、14(86%)、22(100%)、24(90%)、25(100%)、27(86%)、28(86%)、31(86%)、34(86%)、35(100%)、36(100%)、37(100%)、43(100%)、46(86%)、52(100%)、53(100%)、54(100%)、57(100%)、62(100%)、63(88%)、76(86%)、77(100%)、81(100%)、84(83%)、8

50

5 (7 1 %)。

【 0 6 2 6 】

実施例 M

アルテルナリア・ブラシカエ (*Alternaria brassicae*) (ラディッ
ッシュの斑点病) でのイン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【 0 6 2 7 】

開始カップで 5 0 / 5 0 泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、1 7 で成長させたラディッ
ッシュ植物 (ペルノー (*Pernot*) 品種) を、2 葉期で、上記で調製した有効成分を噴
霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / T w e
e n / D M S O / 水の混合物で処理する。

10

【 0 6 2 8 】

2 4 時間後、葉にアルテルナリア・ブラシカエ (*Alternaria brassi*
c a e) 胞子の水系懸濁液 (胞子 5 0 0 0 0 個 / m L) を噴霧することで、植物を汚染す
る。1 5 日齢培地から胞子を回収する。汚染したイネ植物を、2 0 および相対湿度 1 0
0 % でインキュベートする。

【 0 6 2 9 】

汚染から 5 日後に、対照植物と比較して等級分け (効力 %) を行う。

【 0 6 3 0 】

20

この条件下で、下記化合物を用いて、用量 5 0 0 p p m で、良好な (少なくとも 7 0 %
) または完全な保護が認められる。1 0 3 (9 3 %) 、 1 0 4 (7 9 %) 、 1 0 5 (9 3
 %) 、 1 0 6 (7 9 %) 。

【 0 6 3 1 】

実施例 N

ボトリチス・シネレア (*Botrytis cinerea*) (灰色かび病) に対する
イン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によ
って調製し、次に水で希釈して所望の活性材料を得る。

【 0 6 3 2 】

30

開始カップで 5 0 / 5 0 泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、2 4 で成長させたガーキン
植物 (「 *Vert petit de Paris* 」 品種) を、Z 1 1 子葉期で、上記で
調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含ま
ないアセトン / T w e e n / D M S O / 水の混合物で処理する。

【 0 6 3 3 】

2 4 時間後、凍結保存したボトリチス・シネレア (*Botrytis cinerea*
) 胞子の水系懸濁液 (胞子 5 0 0 0 0 個 / m L) を子葉に噴霧することで、植物を汚染す
る。1 0 g / L の P D B 、 5 0 g / L の D - フルクトース、2 g / L の NH_4NO_3 およ
び 1 g / L の KH_2PO_4 からなる栄養溶液中に胞子を懸濁させる。汚染したガーキン植
物を、1 7 および相対湿度 8 0 % でインキュベートする。

40

【 0 6 3 4 】

汚染から 4 から 5 日後に、対照植物と比較して等級分け (効力 %) を行う。

【 0 6 3 5 】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量 5 0 0 p p m で、良好な (少なくとも 7 0 %
) または完全な保護が認められる。6 4 (1 0 0 %) 、 6 8 (8 0 %) 、 6 9 (1 0 0 %
) 、 1 0 3 (8 0 %) 、 1 0 4 (8 5 %) 、 1 0 5 (1 0 0 %) 、 1 0 6 (1 0 0 %) 。

【 0 6 3 6 】

実施例 O

フィトフトラ・インフェスタンス (*Phytophthora infestans*)
(トマト葉枯れ病) に対するイン・ビボ予防試験

50

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料を得る。

【0637】

開始カップで50 / 50 泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、20 から25 で成長させたトマト植物 (「レンチタ (R e n t i t a)」品種) を、Z12 葉期で、上記で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / Tween / DMSO / 水の混合物で処理する。

【0638】

24 時間後、フィトフトラ・インフェスタンス (P h y t o p h t h o r a i n f e s t a n s) 胞子の水系懸濁液 (胞子20000個 / mL) を葉に噴霧することで、植物を汚染する。感染した植物から胞子を採取する。汚染したトマト植物を、加湿雰囲気下に16 から18 でインキュベートする。

【0639】

汚染から5日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0640】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500 ppmで、良好な (少なくとも70%) 保護が認められる。72 (75%)、73 (85%)、74 (79%)、75 (95%)。

【0641】

実施例 P

ピレノフォラ・テレス (P y r e n o p h o r a t e r e s) (オオムギ網斑病) でのイン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【0642】

開始カップで50 / 50 泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、22 (12 時間) / 20 (12 時間) で成長させたオオムギ植物 (「P l a i s a n t」品種) を、1 葉期 (高さ10 cm) で上記の方法で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / Tween / DMSO / 水の混合物で処理する。

【0643】

24 時間後、葉にピレノフォラ・テレス (P y r e n o p h o r a t e r e s) 胞子の水系懸濁液 (胞子12000個 / mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。12 日齢培地から胞子を集める。汚染したオオムギ植物を約20 および相対湿度100%で48 時間、次に相対湿度80%で12 日間インキュベートする。

【0644】

汚染から12 日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0645】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500 ppmで、良好な (少なくとも70%) または完全な保護が認められる。65 (71%)、69 (79%)、72 (94%)、73 (94%)、74 (81%)、75 (98%)、105 (81%)。

【0646】

実施例 Q

ピリクラリア・オリザエ (P y r i c u l a r i a o r y z a e) (イネイモチ病) でのイン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【0647】

開始カップで50 / 50 泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、25 で成長させたイネ植物 (「こしひかり」品種) を、2 葉齢 (高さ10 cm) で、上記の方法で調製した有効成分

10

20

30

40

50

を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / Tween / DMSO / 水の混合物で処理する。

【0648】

24時間後、葉にピリクラリア・オリザエ (*Pyricularia oryzae*) 胞子の水系懸濁液 (胞子40000個/mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。胞子を17日齢培地から集め、2.5g/Lのゼラチンを含む水に懸濁させる。汚染したイネ植物を25 および相対湿度80%でインキュベートする。

【0649】

汚染から6日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0650】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500ppmで、良好な (少なくとも70%) または完全な保護が認められる。64 (80%)、65 (80%)、66 (80%)、68 (80%)、69 (100%)、72 (80%)、73 (90%)、74 (80%)、75 (90%)、89 (75%)、95 (83%)、104 (75%)。

【0651】

実施例 R

ブクシニア・レコンジタ (*Puccinia recondita*) (コムギでの赤さび病) でのイン・ピボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【0652】

開始カップで50/50泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、22 (12時間) / 20 (12時間) で成長させたコムギ植物 (「Scipion」品種) を、1葉齢 (高さ10cm) で、上記の方法で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / Tween / DMSO / 水の混合物で処理する。

【0653】

24時間後、葉にブクシニア・レコンジタ (*Puccinia recondita*) 胞子の水系懸濁液 (胞子100000個/mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。胞子を感染植物から集め、2.5mL/LのTween80を10%で含む水に懸濁させる。汚染したコムギ植物を20 および相対湿度100%で24時間、次に20 および相対湿度70%で10日間インキュベートする。

【0654】

汚染から10日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0655】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500ppmで、良好な (少なくとも70%) または完全な保護が認められる。64 (81%)、66 (81%)、68 (81%)、69 (81%)、72 (98%)、73 (88%)、74 (88%)、75 (88%)、105 (75%)。

【0656】

実施例 S

セプトリア・トリチシ (*Septoria tritici*) (コムギに対する斑点病) でのイン・ピボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン / Tween / DMSO の混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【0657】

開始カップで50/50泥炭土 - ポゾラン基質に播種し、22 (12時間) / 20 (12時間) で成長させたコムギ植物 (「Scipion」品種) を、1葉齢 (高さ10cm) で、上記の方法で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン / Tween / DMSO / 水の混合物で処理する。

【0658】

10

20

30

40

50

24時間後、葉に凍結保存したセプトリア・トリチシ (*Septoria tritici*) 胞子の水系懸濁液 (胞子500000個/mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。汚染したコムギ植物を18 および相対湿度100%で72時間、次に相対湿度90%で21から28日間インキュベートする。

【0659】

汚染から21から28日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0660】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500ppmで、良好な (少なくとも70%) または完全な保護が認められる。64 (86%)、66 (79%)、68 (93%)、72 (75%)。

【0661】

実施例 T

スファエロテカ・フリギネア (*Sphaerotheca fuliginea*) (ウリ科植物ウドンコ病) でのイン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン/Tween/DMSOの混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料を得る。

【0662】

開始カップで50/50泥炭土-ポゾラン基質に播種し、20/23で成長させた西インドコキュウリ植物 (「Vert petit de Paris」品種) を、Z11子葉期で、上記の方法で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン/Tween/DMSO/水の混合物で処理する。

【0663】

24時間後、子葉にスファエロテカ・フリギネア (*Sphaerotheca fuliginea*) 胞子の水系懸濁液 (胞子100000個/mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。感染植物から胞子を集める。汚染した西インドコキュウリ植物を約20/25 および相対湿度60/70%でインキュベートする。

【0664】

汚染から12日後に、対照植物と比較して等級分け (効力%) を行う。

【0665】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500ppmで、良好な (少なくとも70%) または完全な保護が認められる。64 (100%)、66 (94%)、68 (89%)、69 (100%)、72 (100%)、73 (100%)、74 (94%)、75 (100%)、106 (98%)。

【0666】

実施例 U

ウロミセス・アペンディクラツス (*Uromyces appendiculatus*) (マメさび病) でのイン・ビボ予防試験

試験に供する有効成分を、アセトン/Tween/DMSOの混合物中での均質化によって調製し、次に水で希釈して所望の活性材料濃度を得る。

【0667】

開始カップで50/50泥炭土-ポゾラン基質に播種し、24で成長させたマメ植物 (「Saxa」品種) を、2葉期で (高さ9cm)、上記の方法で調製した有効成分を噴霧することで処理する。対照として用いる植物を、活性材料を含まないアセトン/Tween/DMSO/水の混合物で処理する。

【0668】

24時間後、葉にウロミセス・アペンディクラツス (*Uromyces appendiculatus*) 胞子の水系懸濁液 (胞子150000個/mL) を噴霧することで、その植物を汚染する。感染植物から胞子を集め、2.5mL/LのTween80を10%で含む水に懸濁させる。汚染したマメ植物を20 および相対湿度100%で24時間

10

20

30

40

50

、次に20 および相対湿度70%で10日間インキュベートする。

【0669】

汚染から10日後に、対照植物と比較して等級分け(効力%)を行う。

【0670】

この条件下で、下記化合物を用いて、用量500ppmで、良好な(少なくとも70%)または完全な保護が認められる。72(96%)、73(86%)、75(100%)、104(88%)、105(96%)、106(81%)。

【0671】

実施例V

フザリウム・グラミネアルム(Fusarium graminearum)によるDON/アセチル-DONの産生

10

マイクロタイタープレートにおいて、0.5% DMSOを含む10%カラスムギ抽出物を補充したDON誘発液体培地(1リットル当たり(NH₄)₂HPO₄ 1g、MgSO₄・7H₂O 0.2g、KH₂PO₄ 3g、グリセリン10g、NaCl 5gおよびショ糖40g)およびDMSO(0.5%)中、0.07μMから50μMの範囲の7濃度で、化合物を調べ、最終濃度孢子2000個/mLでのフザリウム・グラミネアルム(Fusarium graminearum)の濃孢子懸濁液を用いて接種を行った。

【0672】

プレートを覆い、高湿度で28℃で7日間インキュベートした。

20

【0673】

開始時および3日後に、OD₆₂₀多重読取/ウェル(正方形:3×3)でのOD測定値を得て、増殖阻害を計算した。

【0674】

7日後、84/16アセトニトリル/水100μLを各ウェルに加え、液体培地のサンプルを取り、10%アセトニトリルで1:100希釈した。サンプルのDONおよびアセチル-DONの量をHPLC-MS/MSによって分析し、結果を用いて、活性化化合物を含まない対照と比較したDON/AcDON産生の阻害を計算した。

【0675】

HPLC-MS/MS測定は、下記のパラメータを用いて行った。

30

【0676】

イオン化モード:ESI陰イオン

イオンスプレー電圧:-4500V

スプレーガス温度:500

クラスタ分離電位:-40V

衝突エネルギー:-22eV

衝突ガス:N₂

MRMトレース:355.0>264.9;滞留時間150ms

HPLCカラム:ウォーターズ・アトランティス(Waters Atlantis) T3(三官能的にC18結合、完全末端キャッピング)

40

粒径:3μm

カラム寸法:50×2mm

温度:40

溶媒A:水/2.5mM NH₄OAc+0.05%CH₃COOH(体積比)

溶媒B:メタノール/2.5mM NH₄OAc+0.05%CH₃COOH(体積比)

流量:400μL/分

注入容量:11μL

勾配:

【0677】

50

【表 6】

時間[分]	A%	B%
0	100	0
0.75	100	0
1.5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

DON / AcDON 産生阻害の例

10

下記に挙げた化合物は、50 μ MでのDON / AcDON産生の阻害に関して>80%の活性を示した。これら実施例のフザリウム・グラミネアルム (*Fusarium graminearum*) の増殖阻害は、50 μ Mで55%から100%で変動した。

【0678】

【表 7】

実施例番号	DON/AcDON の 阻害(%)	フザリウム・グラミネアルム (<i>Fusarium graminearum</i>)の 増殖阻害(%)
1	98	90
2	100	57
3	98	57
4	99	69
5	100	62
9	100	100
10	100	95
14	100	95
22	100	99
24	94	91
28	99	94
35	99	100
39	99	89
40	99	85
43	100	89
45	100	78
51	100	90
53	100	79
55	100	100
57	100	76
62	99	86
64	98	83
69	96	83
70	90	76
72	100	77
73	100	83
75	100	88
77	100	91
80	100	
82	100	100
85	99	
86	99	100
88	70	55
92	99	
95	97	77
101	100	93
105	99	83
106	95	65

20

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
C 0 7 F 7/12 (2006.01) C 0 7 D 498/04 1 0 3
C 0 7 F 7/10 (2006.01) C 0 7 D 498/04 C S P
C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q
C 0 7 F 7/12 V
C 0 7 F 7/10 V
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 ヒルブランド, シュテファン
ドイツ国、4 1 4 6 2・ノイス、ローリンガー・シュトラッセ・2 2
- (72)発明者 マツテス, アモス
ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、アルテ・シユルシュトラッセ・1 1 2・エフ
- (72)発明者 スダウ, アレキサンダー
ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、ロツハー・ヴェーグ・1 7・エフ
- (72)発明者 バスナイレ, ピエール
ドイツ国、4 0 2 2 5・デユツセルドルフ、クリストフシュトラッセ・5 5
- (72)発明者 ベンテイング, ユルゲン
ドイツ国、4 2 7 9 9・ライヒリンゲン、アムゼルシュトラッセ・7
- (72)発明者 ダーメン, ペーター
ドイツ国、4 1 4 7 0・ノイス、アルテブルツカー・シュトラッセ・6 1
- (72)発明者 ヴアツヘンドルフ・ノイマン, ウルリケ
ドイツ国、5 6 5 6 6・ノイヴィート、オーベラー・マーケンベーク・8 5
- (72)発明者 沢田 治子
ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、フェアビンドウングスシュトラッセ・2 2
- (72)発明者 デボルド, フィリップ
フランス国、エフ - 6 9 0 0 6・リヨン、リユー・ドゥ・ドクトゥール・ムイセ
- (72)発明者 レブストック, アン・ソフィー
フランス国、エフ - 6 9 0 0 4・リヨン、アブニユ・ド・パーミンガム
- (72)発明者 ブリュネ, ステファン
フランス国、エフ - 0 1 3 9 0・サン・アンドレ・ド・コルシイ、リユ・デ・ドンブ・4 4
- (72)発明者 ラシャイス, エレン
フランス国、エフ - 6 9 0 0 9・リヨン、シュマン・ド・モンペラ・1 1
- (72)発明者 リノルフィ, フィリップ
フランス国、6 9 3 8 0・シャティヨン・ダゼルグ、シュマン・デュ・コトー・7

審査官 斉藤 貴子

- (56)参考文献 特表2011-506465(JP, A)
特表2005-529919(JP, A)
国際公開第2010/070060(WO, A1)
国際公開第2011/076725(WO, A1)

欧州特許出願公開第02308866(E P, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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