

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6000241号  
(P6000241)

(45) 発行日 平成28年9月28日 (2016. 9. 28)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A O 1 N 43/90 (2006. 01)

A O 1 N 43/90 1 O 3

A O 1 N 25/32 (2006. 01)

A O 1 N 25/32

A O 1 P 7/04 (2006. 01)

A O 1 P 7/04

請求項の数 5 (全 189 頁)

(21) 出願番号 特願2013-512841 (P2013-512841)  
 (86) (22) 出願日 平成23年5月26日 (2011. 5. 26)  
 (65) 公表番号 特表2013-528609 (P2013-528609A)  
 (43) 公表日 平成25年7月11日 (2013. 7. 11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/058625  
 (87) 国際公開番号 W02011/151247  
 (87) 国際公開日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)  
 審査請求日 平成26年5月23日 (2014. 5. 23)  
 (31) 優先権主張番号 10164501.8  
 (32) 優先日 平成22年5月31日 (2010. 5. 31)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 300091441  
 シンジェンタ パーティシペーションズ  
 アーゲー  
 スイス国 4 0 5 8 パーゼル、シュバルツ  
 バルトアレー 2 1 5  
 (74) 代理人 100086771  
 弁理士 西島 孝喜  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

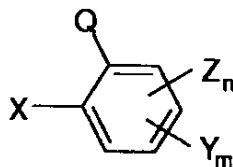
(54) 【発明の名称】 農薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 農薬の有効量の少なくとも1種の式(I)の化合物

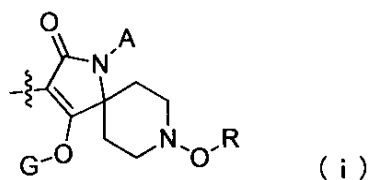
【化 1】



(I)

(式中、  
 Q は以下の (i) であり、

## 【化 2】



X、YおよびZは、相互に独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン、フェニル、または、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、ハロゲンもしくはシアノで置換されたフェニルであり；

mおよびnは、相互に独立して、0、1、2または3であり、かつ、 $m+n$ は、0、1、2または3であり；

Gは、水素、金属、アンモニウム、スルホニウム塩、基 -  $C(X^a) - R^a$ または -  $C(X^b) - X^c - R^b$ であり；

ここで、 $X^a$ 、 $X^b$ および $X^c$ は、相互に独立して、酸素または硫黄であり；

$R^a$ は、H、 $C_{1\sim18}$ アルキル、 $C_{2\sim18}$ アルケニル、 $C_{2\sim18}$ アルキニル、 $C_{1\sim10}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim10}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim10}$ ニトロアルキル、 $C_{1\sim10}$ アミノアルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ ジアルキルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルコキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ アルケニルオキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ アルキニル  $C_{1\sim5}$ オキシアルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルチオ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルスルフィニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルスルホニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルキルジエンアミノキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルコキシカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、アミノカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルアミノカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ ジアルキルアミノカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルカルボニルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、N -  $C_{1\sim5}$ アルキルカルボニル - N -  $C_{1\sim5}$ アルキルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ トリアルキルシリル  $C_{1\sim5}$ アルキル、フェニル  $C_{1\sim5}$ アルキル（ここで、フェニルは、任意により、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、ヘテロアリール  $C_{1\sim5}$ アルキル（ここで、ヘテロアリールは、任意により、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、 $C_{2\sim5}$ ハロアルケニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、フェニル、または、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロによって置換されているフェニル、ヘテロアリール、または、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されているヘテロアリールであり、ならびに

$R^b$ は、 $C_{1\sim18}$ アルキル、 $C_{3\sim18}$ アルケニル、 $C_{3\sim18}$ アルキニル、 $C_{2\sim10}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim10}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim10}$ ニトロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アミノアルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ ジアルキルアミノ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルコキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ アルケニルオキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ アルキニルオキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルチオ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルスルフィニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルスルホニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルキルジエンアミノキシ  $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルキルカルボニル  $C_{1\sim5}$ アルキル、C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル  $C_1 \sim C_5$ アルキル、アミノカルボニル  $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノカルボニル  $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルアミノカルボニル  $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキルカルボニルアミノ  $C_1 \sim C_5$ アルキル、N -  $C_1 \sim C_5$ アルキルカルボニル - N -  $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノ  $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ トリアルキルシリル  $C_1 \sim C_5$ アルキル、フェニル  $C_1 \sim C_5$ アルキル（ここで、フェニルは、任意により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、ヘテロアリール  $C_1 \sim C_5$ アルキル、（ここで、ヘテロアリールは、任意により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル - チオ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、 $C_3 \sim C_5$ ハロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、または、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロ - アルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されているフェニル、ヘテロアリール、または、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されているヘテロアリールであり、

R は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ シアノアルキル、ベンジル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ（ $C_{1 \sim 4}$ ）アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ（ $C_{1 \sim 4}$ ）アルコキシ（ $C_{1 \sim 4}$ ）アルキルまたはGから選択される基であり；

A は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである）

または、農芸化学的に許容可能な塩もしくはそのN - オキシドである）、および

(b) 毒性緩和剤

10

20

を含み、式Iの化合物対毒性緩和剤の比が20 : 1 ~ 0.5 : 15である殺害虫組成物。

#### 【請求項2】

前記毒性緩和剤が、クロキントセットメキシル、クロキントセット酸もしくはその塩、メフェンピル - ジエチル、メフェンピル二酸、イソキサジフェン - エチル、イソキサジフェン酸、シブロスルファミドまたはN - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチルアミノカルボニル)アミノ] - ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の組成物。

30

#### 【請求項3】

前記毒性緩和剤が、クロキントセットメキシル、クロキントセット酸もしくはその塩、メフェンピル - ジエチル、メフェンピル二酸またはN - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチルアミノカルボニル)アミノ] - ベンゼンスルホンアミドである、請求項2に記載の組成物。

#### 【請求項4】

式(I)の化合物対毒性緩和剤の前記比が15 : 1 ~ 1 : 10である、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の組成物。

#### 【請求項5】

有害生物の駆除および防除方法であって、前記有害生物または前記有害生物の生息地または前記有害生物による襲撃に感受性である前記植物もしくはその種子を、殺虫的に、殺線虫的にまたは殺軟体動物的に有効量の請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載の組成物で処理するステップを含む方法。

40

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、新規の農薬、特に殺虫性、殺ダニ性、殺軟体動物性および殺線虫性組成物、ならびに、これらの、昆虫、ダニ類、軟体および線虫有害生物などの有害生物を駆除および防除するための使用方法に関する。

#### 【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

作物植物またはその生息地への農薬組成物の適用は、例えば、有害生物防除剤の濃度と、適用モード、作物植物、土壌の性質、ならびに、光への露出期間、温度および降水量などの気候条件との依存関係に応じて、作物植物への顕著な損傷を引き起こしてしまう可能性がある。これらの問題に対処するために、種々の物質が、有害生物防除剤の損傷作用から作物植物を保護することが可能である毒性緩和剤として提案されている。所与の毒性緩和剤は、度々、作物植物および有害生物防除剤の両方に関して、ならびに、いくつかの場合においては適用モードにおける依存関係に関してもきわめて特異的な作用を有することが見出された。これは、特定の毒性緩和剤は、度々、特定の作物植物および特定のクラスの有害生物防除剤または特定の有害生物防除剤に対してのみ好適であることを意味する。

10

## 【 0 0 0 3 】

驚くべきことに、一定の農薬環式ジオン化合物の殺草作用を、防除されるべき有害生物に対する有害生物防除作用を実質的に損なうことなく顕著に低減させることが可能であることが見出された。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

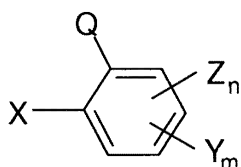
## 【 0 0 0 4 】

従って、本発明は、

( a ) 農薬的有效量の少なくとも 1 種の式 I の化合物

## 【化 1】

20

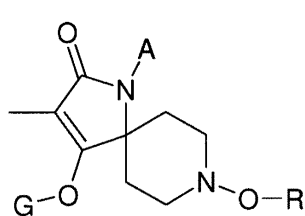


(I)

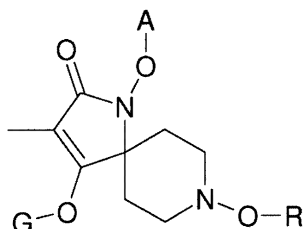
( 式中、Q は i または i i または i i i であり、

30

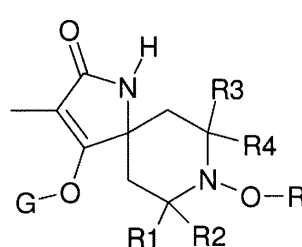
## 【化 2】



i



ii



iii

40

X、Y および Z は、相互に独立して、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、ハロゲン、フェニル、または、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、ハロゲンあるいはシアノで置換されたフェニルであり；

m および n は、相互に独立して、0、1、2 または 3 であり、かつ、m + n は、0、1、2 または 3 であり；

G は、水素、金属、アンモニウム、スルホニウム塩または保護基であり；

R は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> シアノアルキル、ベンジル、C<sub>1</sub>

50

$\sim 4$  アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキルまたは G から選択される基であり；

A は、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  ハロアルキル、 $C_{3\sim 6}$  シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$  シクロアルキル ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキルまたは  $C_{3\sim 6}$  シクロアルキル - ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキルであって、ここで、シクロアルキル部分はメチレン基が O、S あるいは N R<sub>0</sub> によって置換されており、ここで、R<sub>0</sub> は  $C_{1\sim 6}$  アルキルもしくは  $C_{1\sim 6}$  アルコキシであるか、または、A は、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、 $C_{2\sim 6}$  ハロアルケニル、 $C_{3\sim 6}$  アルキニル、 $C_{1\sim 6}$  シアノアルキル、ベンジル、 $C_{1\sim 4}$  アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルコキシ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $C_{1\sim 6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3\sim 6}$  シクロアルキルカルボニル、N - ジ ( $C_{1\sim 6}$  アルキル) カルバモイル、ベンゾイル、 $C_{1\sim 6}$  アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$  アルキルチオ ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルキルスルフィニル ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキルあるいは  $C_{1\sim 4}$  アルキルスルホニル ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキルであり；および、Q が i i である場合、A もまた、水素、フラニル - ( $C_{1\sim 4}$ ) アルキル、テトラヒドロ - チオフラニル、テトラヒドロ - チオピラニルあるいは 1 - ( $C_{1\sim 4}$ ) アルコキシ - ピペリジン - 4 - イルであり得；ならびに

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、相互に独立して、水素もしくはメチルであるか；

または、農芸化学的に許容可能な塩もしくはその N - オキシドである）、および

(b) 毒性緩和剤を含み、式 I の化合物対毒性緩和剤の比が 20 : 1 ~ 0.5 : 15 である農薬組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0005】

式 I の化合物において、各アルキル部分は、単独もしくはより大きな基の一部として、直鎖もしくは分岐鎖であり、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、イソ - プロピル、sec - ブチル、イソ - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、イソ - ペンチルおよび n - ヘキシルである。

【0006】

アルコキシ基は、好ましくは、1 ~ 4 個の炭素原子の好ましい鎖長を有する。アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシおよび t - ブトキシである。このような基は、アルコキシアルキルおよびアルコキシアルコキシアルキルなどのより大きな基の一部であることが可能である。アルコキシアルキル基は、好ましくは、1 ~ 4 個の炭素原子の鎖長を有する。アルコキシアルキルは、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、n - プロポキシメチル、n - プロポキシエチルまたはイソプロポキシメチルである。

【0007】

ハロゲンは、一般にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。これはまた、それぞれ、ハロアルキルなどの他の意味との組み合わせにおけるハロゲンに対しても適応される。

【0008】

ハロアルキル基は、好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子の鎖長を有する。ハロアルキルは、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、ペンタフルオロエチル、1, 1 - ジフルオロ - 2, 2, 2 - トリクロロエチル、2, 2, 3, 3 - テトラフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリクロロエチル；好ましくは、トリクロロ - メチル、ジフルオロクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよびジクロロフルオロメチルである。

【0009】

シクロアルキル基は、好ましくは、3 ~ 6 個の環炭素原子を有し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。これらの環において、メチレン基は酸素および / または硫黄原子によって置換されていることが可能であり、こ

10

20

30

40

50

れにより、例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、テトラヒドロ - チオフラニルおよびテトラヒドロ - チオピラニル環がもたらされる。

#### 【 0 0 1 0 】

フェニルはまた、ベンジルなどの置換基の一部として、好ましくはアルキル、ハロアルキルまたはハロゲン基によって置換されていてもよい。この場合、置換基は、オルト位、メタ位および / またはパラ位にあることが可能である。好ましい置換基の位置は、環結合点に対してオルト位およびパラ位である。

#### 【 0 0 1 1 】

保護基 G は、生化学的、化学的または物理的プロセスの 1 つもしくはこれらの組み合わせによって除去されて式 I の化合物を得ることが可能であるよう選択され、ここで、G は、被処理領域または植物への適用の前、その最中、または、その後において水素である。これらのプロセスの例としては、酵素開裂、化学加水分解および光分解が挙げられる。このような基 G を有する化合物は、処理される植物のクチュラへの向上した浸透、作物の高い許容性、他の除草剤、除草剤毒性緩和剤、植物成長調節剤、殺菌・殺カビ剤あるいは殺虫剤中を含有する配合混合物における向上した親和性もしくは安定性、または、土壌中への浸出の低減などの一定の利点を提供し得る。

#### 【 0 0 1 2 】

このような保護基は、例えば、国際公開第 0 8 / 0 7 1 4 0 5 号パンフレット、国際公開第 0 9 / 0 7 4 3 1 4 号パンフレット、国際公開第 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレット、国際公開第 1 0 / 0 6 3 6 7 0 号パンフレットおよび国際公開第 1 0 / 0 6 6 7 8 0 号パンフレットから技術分野において公知である。

#### 【 0 0 1 3 】

特に、保護基 G は、基 - C ( X<sup>a</sup> ) - R<sup>a</sup>または - C ( X<sup>b</sup> ) - X<sup>c</sup> - R<sup>b</sup>であり、X<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>および R<sup>b</sup>は、上記に定義されているとおりである。ここで、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>および X<sup>c</sup>は、相互に独立して、酸素または硫黄であり；R<sup>a</sup>は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>18</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>18</sub>アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>シアノアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>ニトロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルアミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub>アルケニルオキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>オキシアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルチオ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルスルフィニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルスルホニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキルジエンアミノキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルカルボニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、アミノカルボニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルアミノカルボニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>ジアルキルアミノカルボニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、N - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルカルボニル - N - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルアミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>トリアルキルシリル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル、フェニル C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル (ここで、フェニルは、任意により、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい)、ヘテロアリール C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキル (ここで、ヘテロアリールは、任意により、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>ハロアルケニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、または、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロによって置換されているフェニル、ヘテロアリール、または、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されてい

10

20

30

40

50

るヘテロアリーールであり、ならびに

R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>18</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>18</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>シアノアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>ニトロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルケニルオキシC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキニルオキシC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルチオC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルスルホニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキルジエシアンアミノキシC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルカルボニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、アミノカルボニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルアミノカルボニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノカルボニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、N - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルカルボニル - N - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>トリアルキルシリルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、フェニルC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（ここで、フェニルは、任意により、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、ヘテロアリーールC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、（ここで、ヘテロアリーールは、任意により、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル - チオ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルスルホニル、ハロゲン、シアノにより、または、ニトロにより置換されていてもよい）、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>ハロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、または、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロ - アルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されているフェニル、ヘテロアリーール、または、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノあるいはニトロにより置換されているヘテロアリーールである。

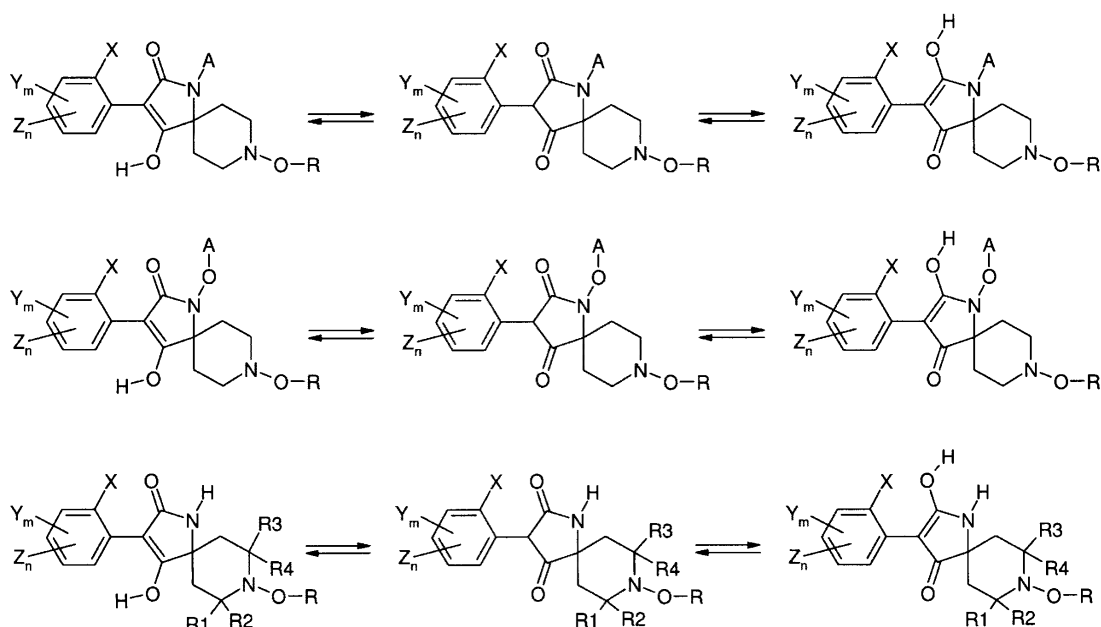
#### 【0014】

Gは、水素、好ましくはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属である金属、または、アンモニウムもしくはスルホニウム塩基であることが好ましく、ここで、水素が特に好ましい。

#### 【0015】

置換基の性質に応じて、式Iの化合物は異なる異性形態で存在し得る。Gが水素である場合、例えば、式Iの化合物は異なる互変異性形態で存在し得る。

## 【化 3】



10

20

## 【 0 0 1 6 】

本発明は、すべての異性体および互変異性体、ならびに、すべての割合におけるこれらの混合物を含む。また、置換基が二重結合を含有する場合、シス - およびトランス異性体が存在していることが可能である。これらの異性体もまた、特許請求されている式 I の化合物の範囲内である。

## 【 0 0 1 7 】

本発明は、遷移金属、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩基、アミン、第 4 級アンモニウム塩基または第 3 級スルホニウム塩基と共に式 I の化合物が形成下能である農学的に許容可能な塩も網羅する。

30

## 【 0 0 1 8 】

遷移金属、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩形態のうち、銅、鉄、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムの水酸化物、ならびに、好ましくは、ナトリウムおよびカリウムの水酸化物、重炭酸塩および炭酸塩が特に記載されるべきである。

## 【 0 0 1 9 】

アンモニウム塩の形成に好適なアミンの例としては、例えばメチルアミン、エチルアミン、*n* - プロピルアミン、*i* - プロピルアミン、4 種のブチルアミン異性体、*n* - アミルアミン、*i* - アミルアミン、ヘキシルアミン、ヘプチルアミン、オクチル - アミン、ノニルアミン、デシルアミン、ペンタデシルアミン、ヘキサデシルアミン、ヘプタデシルアミン、オクタデシルアミン、メチルエチルアミン、メチルイソプロピルアミン、メチルヘキシルアミン、メチル - ノニルアミン、メチルペンタデシルアミン、メチルオクタデシルアミン、エチルブチルアミン、エチルヘプチルアミン、エチルオクチルアミン、ヘキシルヘプチルアミン、ヘキシルオクチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ - *n* - プロピルアミン、ジ - *i* - プロピルアミン、ジ - *n* - ブチルアミン、ジ - *n* - アミルアミン、ジ - *i* - アミルアミン、ジヘキシル - アミン、ジヘプチルアミン、ジオクチルアミン、エタノールアミン、*n* - プロパノールアミン、*i* - プロパノールアミン、*N,N* - ジエタノールアミン、*N* - エチルプロパノールアミン、*N* - ブチルエタノールアミン、アリルアミン、*n* - ブタ - 2 - エニル - アミン、*n* - ペンタ - 2 - エニルアミン、2, 3 - ジメチルブタ - 2 - エニルアミン、ジブタ - 2 - エニルアミン、*n* - ヘキサ - 2 - エニル - アミ

40

50



ン、プロピレンジアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ - n - プロピルアミン、トリ - i - プロピルアミン、トリ - n - ブチルアミン、トリ - i - ブチルアミン、トリ - sec - ブチルアミン、トリ - n - アミルアミン、メトキシエチルアミンおよびエトキシエチルアミンといった第 1 級、第 2 級および第 3 級  $C_1 \sim C_{18}$  アルキルアミン、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルアミンおよび  $C_2 \sim C_4$  アルコキシアルキル - アミンなどのアンモニア；例えばピリジン、キノリン、イソキノリン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、インドリン、キヌクリジンおよびアゼピンといった複素環式アミン；例えばアニリン、メトキシアニリン、エトキシアニリン、o - 、m - および p - トルイジン、フェニレン - ジアミン、ベンジジン、ナフチルアミンならびに o - 、m - および p - クロロアニリンといった第 1 級アリールアミンが挙げられるが；特にトリエチル - アミン、i - プロピルアミンおよびジ - i - プロピルアミンが挙げられる。

10

## 【0020】

塩形成に好適な好ましい第 4 級アンモニウム塩基は、例えば、式  $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$  (式中、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  が、各々独立して、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルである) に対応する。さらに好適な他のアニオンとのテトラアルキルアンモニウム塩基は、例えば、イオン交換反応によって入手可能である。

## 【0021】

塩形成に好適な好ましい第 3 級スルホニウム塩基は、例えば、式  $[SR_e R_f R_g]OH$  (式中、 $R_e$ 、 $R_f$  および  $R_g$  は、各々独立して、 $C_1 \sim C_4$  アルキルである) に対応する。水酸化トリメチルスルホニウムが特に好ましい。好適なスルホニウム塩基は、特にジアルキルスルフィドといったチオエーテルと、ハロゲン化アルキルとの反応、続いて、イオン交換反応による例えば水酸化物といった好適な塩基への転換により入手され得る。

20

## 【0022】

これらの式 I の化合物において、G は上述のとおり金属、アンモニウムまたはスルホニウム塩であり、従って、カチオンを表す場合、対応する陰電荷は  $O - C = C - C = O$  単位にまたがって大きく非局在化されていることが理解されるべきである。

## 【0023】

式 I の化合物はまた塩形成の最中に形成され得る水和物を含む。

## 【0024】

本発明によれば、式 I の化合物は、クロキントセットメキシル、クロキントセット酸およびその塩、フェンクロラゾール - エチル、フェンクロラゾール酸およびその塩、メフェンビル - ジエチル、メフェンビル二酸、イソキサジフェン - エチル、イソキサジフェン酸、フリラゾール、フリラゾール R 異性体、ベノキサコール、ジクロルミド、AD - 67、オキサベトリニル、シオメトリニル、シオメトリニル Z - 異性体、フェンクロリム、シプロスルファミド、ナフタル酸無水物、フルラゾール、N - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチルアミノカルボニル)アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、CL304、415、ジシクロノン、フルキソフェニム、DKA - 24、R - 29148 および PPG - 1292 から選択されることが好ましい毒性緩和剤と組み合わせられて用いられる。薬害軽減効果はまた、式 I の化合物と、ダイムロン、MCPA、メコプロップおよびメコプロップ - P との混合物で見ることが可能である。それ故、式 I の化合物と毒性緩和剤との好ましい組み合わせは、式 I の化合物 + クロキントセットメキシル、式 I の化合物 + クロキントセット酸およびその塩、式 I の化合物 + フェンクロラゾール - エチル、式 I の化合物 + フェンクロラゾール酸およびその塩、式 I の化合物 + メフェンビル - ジエチル、式 I の化合物 + メフェンビル二酸、式 I の化合物 + イソキサジフェン - エチル、式 I の化合物 + イソキサジフェン酸、式 I の化合物 + フリラゾール、式 I の化合物 + フリラゾール R 異性体、式 I の化合物 + ベノキサコール、式 I の化合物 + ジクロルミド、式 I の化合物 + AD - 67、式 I の化合物 + オキサベトリニル、式 I の化合物 + シオメトリニル、式 I の化合物 + シオメトリニル Z - 異性体、式 I の化合物 + フェンクロリム、式 I の化合物 + シプロスルファミド、式 I の化合物 + ナフタル酸無水物、式 I の化合物 + フルラゾール、式 I の化合物 + N - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチルアミノカルボニル)アミノ] -

30

40

50

ベンゼンスルホンアミド、式 I の化合物 + C L 3 0 4 , 4 1 5、式 I の化合物 + ジシクロノン、式 I の化合物 + フルキソフェニム、式 I の化合物 + D K A - 2 4、式 I の化合物 + R - 2 9 1 4 8 および式 I の化合物 + P P G - 1 2 9 2、式 I の化合物 + ダイムロン、式 I の化合物 + M C P A、式 I の化合物 + メコプロップおよび式 I の化合物 + メコプロップ - P の混合物であり、ここで、これらの組み合わせにおいて、式 I の化合物対毒性緩和剤の比は、2 0 : 1 ~ 0 . 5 : 1 5 の範囲である。

【 0 0 2 5 】

上述の毒性緩和剤は、例えば、P e s t i c i d e M a n u a l , T w e l f t h E d i t i o n , B r i t i s h C r o p P r o t e c t i o n C o u n c i l , 2 0 0 0、または、他の容易に入手可能な情報源において記載されている。R - 2 9 1 4 8 は、例えば P . B . G o l d s b r o u g h e t a l . , P l a n t P h y s i o l o g y , ( 2 0 0 2 ) , V o l . 1 3 0 p p . 1 4 9 7 - 1 5 0 5 および参考文献に記載されており、P P G - 1 2 9 2 は国際公開第 0 9 2 1 1 7 6 1 号パンフレットから公知であり、N - ( 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - [ ( メチルアミノカルボニル ) アミノ ] ベンゼンスルホンアミドは欧州特許 3 6 5 4 8 4 号明細書から公知である。D K A - 2 4 はドイツ国特許出願公開第 A - 3 4 2 6 5 4 1 号明細書から公知であり、C L 3 0 4 4 1 5 は欧州特許出願公開第 A - 6 1 3 6 1 8 号明細書から公知である。

10

【 0 0 2 6 】

好ましくは、これらの混合物において、式 I の化合物は、以下の表 1 ~ 1 1 6、表 1 i i ~ 1 0 2 i i および表 1 i i i ~ 2 2 i i i に列挙されている化合物の 1 種である。

20

【 0 0 2 7 】

好ましくは、式 I 対毒性緩和剤の比は 1 5 : 1 ~ 1 : 1 0 である。好ましくは、穀類において、式 I 対毒性緩和剤の比は 1 : 1 ~ 1 : 8、より好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 4 である。好ましくは、イネにおいて、式 I 対毒性緩和剤の比は 1 5 : 1 ~ 1 : 1 である。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、本発明による組成物において用いられる毒性緩和剤は、クロキントセットメキシル、クロキントセット酸およびその塩、メフェンピル - ジエチル、メフェンピル二酸、イソキサジフェン - エチル、イソキサジフェン酸、シプロスルファミドまたは N - ( 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - [ ( メチルアミノカルボニル ) アミノ ] - ベンゼンスルホンアミドであり、より好ましくはクロキントセットメキシル、クロキントセット酸およびその塩、メフェンピル - ジエチル、メフェンピル二酸または N - ( 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - [ ( メチルアミノカルボニル ) アミノ ] - ベンゼンスルホンアミドである。

30

【 0 0 2 9 】

好ましくは、式 I の化合物において、置換基 R は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキニル、ベンジルまたは C<sub>1-4</sub>アルコキシ ( C<sub>1-4</sub> ) アルキル、特に、水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、アリル、プロパルギル、ベンジル、メトキシメチル、エトキシメチルまたはメトキシエチルである。

【 0 0 3 0 】

好ましくは、X、Y および Z は、m + n が 1 ~ 3、特に、m + n が 1 ~ 2 である場合に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシまたはハロゲン、特にメチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、プロモまたはクロロを示す。

40

【 0 0 3 1 】

あるいは、Y および Z は、m + n が 1 ~ 3 であり、特に m + n が 1 ~ 2 である場合に、相互に独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロゲン、フェニル、または、C<sub>1-4</sub>アルキルもしくはハロゲンによって置換されているフェニルを示し、特にメチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、フェニル、または、特にフルオロもしくはクロロといったハロゲンで、特に 4 位で置換されているフェニルを示す。

【 0 0 3 2 】

式 I の化合物において、置換基 A は、好ましくは C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、

50

$C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ )アルキルあるいは $C_{3-6}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ )アルキルであって、ここで、クロアルキル部分において、メチレン基はO、Sあるいは $NR_0$ により置換されており、ここで、 $R_0$ は $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルコキシであるか、または、Aは、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、ベンジル、 $C_{1-4}$ アルコキシ( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ( $C_{1-4}$ )アルコキシ( $C_{1-4}$ )アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランあるいは $C_{1-4}$ アルキルチオ( $C_{1-4}$ )アルキルであって、特にメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2-フルオロエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、オキセタン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、テトラヒドロピラン-3-イルメチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、アリル、プロパルギル、ベンジル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシエトキシメチル、メトキシメトキシエチル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イルあるいはメチルチオエチルであり；

Qが*i i*である場合、Aはまた、好ましくは、水素、フラン、 $C_{1-4}$ アルキル、テトラヒドロ-チオフラン、テトラヒドロ-チオピランまたは1-( $C_{1-4}$ )アルコキシ-ピペリジン-4-イルであり、特に水素、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、テトラヒドロ-チオピラン-4-イルメチルまたは1-メトキシ-ピペリジン-4-イルであり得る。

#### 【0033】

式(I)の化合物の他の好ましい群において、Rは、水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、アリル、プロパルギル、ベンジル、メトキシメチル、エトキシメチルまたはメトキシエチルであり、Xは、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、プロモまたはクロロであり、YおよびZは、相互に独立して、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、フェニル、または、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_2$ アルキルにより置換されているフェニルであり、Gは水素であり、ならびに、Aは上記において割り当てられた意味を有する。

#### 【0034】

式(I)の化合物の特定の好ましい群において、Rは、メチル、エチル、アリル、プロパルギル、メトキシメチルであり、Xは、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、プロモまたはクロロであり、YおよびZは、相互に独立して、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、フェニル、または、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_2$ アルキルにより置換されているフェニルであり、Gは水素であり、ならびに、Aは上記において割り当てられた意味を有する。

#### 【0035】

好ましくは、Qは、*i*または*i i*であり、より好ましくは*i*である。

#### 【0036】

式(I)の化合物のより好ましい群において、Rは、メチル、エチル、メトキシメチルであり、Xは、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、プロモまたはクロロであり、YおよびZは、相互に独立して、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、フェニル、または、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_2$ アルキルにより置換されているフェニルであり、Gは水素であり、ならびに、Aは、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2-フルオロエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、オキセタン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、

テトラヒドロピラン - 3 - イルメチル、テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル、アリル、プロパルギル、ベンジル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシエトキシメチル、メトキシメトキシエチル、オキセタニル - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イルまたはメチルチオエチルであり；

ならびに、Q が i i である場合、A は、水素、フラン - 2 - イルメチル、フラン - 3 - イルメチル、テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルメチルまたは 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イルである。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、Q は、i または i i i であり、より好ましくは i である。

【 0 0 3 8 】

Q が i i i である場合、R<sub>1</sub> ~ R<sub>4</sub> は水素であることが好ましい。

【 0 0 3 9 】

式 ( I ) の化合物の他の好ましい群において、R はメチルであり、X はメチルまたはメトキシであり、Y および Z は、相互に独立して、メチル、エチル、メトキシ、クロロまたはブromoであり、G は、水素、メトキシカルボニルまたはプロベニルオキシカルボニルであり、ならびに、A は、メチル、エチル、メトキシメチル、テトラヒドロフラン - 2 - イルまたはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、ならびに、Q が i i である場合、A は水素である。

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物は、例えば、国際公開第 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレット、国際公開第 1 0 / 0 6 3 6 7 0 号パンフレットおよび国際公開第 1 0 / 0 6 6 7 8 0 号パンフレットにおいて詳細に記載されているとおり、多様な方法によって形成され得る。

【 0 0 4 1 】

遊離形態もしくは塩形態のいずれかの各事例において、化合物 I、および、適切な場合には、その互変異性体は、分子中に生じる不斉炭素原子の数、絶対配置および相対配置、および / または、分子中に生じる非芳香族二重結合の配置に応じて可能である異性体の 1 種の形態で、または、これらの、鏡像異生体および / もしくはジアステレオマーなどの例えば純粋な異性体の形態といった混合物として、または、例えばラセミ化合物、ジアステレオマー混合物またはラセミ化合物混合物といったエナンチオマー混合物などの異性体混合物として存在していることが可能であり；本発明は、純粋な異性体に、および、可能であるすべての異性体混合物にも関し、各事例において立体化学的な詳細が特に記載されていなくても、本明細書中、上記および下記においては、各事例においてこの意味で理解されるべきである。

【 0 0 4 2 】

どの出発材料および手法を選択したかに応じて入手されることが可能である遊離形態または塩形態の化合物 I のジアステレオマー混合物またはラセミ化合物混合物は、成分の物理化学的な差異に基づいて、例えば分別晶出、蒸留および / またはクロマトグラフィによって公知の様式で純粋なジアステレオマーまたはラセミ化合物に分離されることが可能である。

【 0 0 4 3 】

同様の様式で入手可能であるラセミ化合物などのエナンチオマー混合物は、例えば光学的に活性な溶剤から再結晶させることによる；好適な微生物による補助を伴う、例えばアセチルセルロースでの高速液体クロマトグラフィ（HPLC）といったキラル吸着媒でのクロマトグラフィによる；1 種のエナンチオマーのみが複合化される場合には例えばキラルクラウンエーテルを用いることによって、包接化合物の形成を介して特定の固定化酵素で開裂することによる；または、例えば塩基性最終生成ラセミ化合物を、例えば樟脳酸、酒石酸あるいはリンゴ酸といったカルボン酸、もしくは、例えばカンファースルホン酸といったスルホン酸などの光学的に活性な酸と反応させ、この様式で入手可能であるジアステレオマー混合物を、これらの異なる溶解度に基づいた例えば分別結晶化により分離す

10

20

30

40

50

ることによるジアステレオ異性塩への転換による公知の方法により光学鏡像異生体を分割してジアステレオマーを得ることが可能であり、これから、望ましいエナンチオマーを例えば塩基性の薬剤といった好適な薬剤の作用により遊離させることが可能である。

【 0 0 4 4 】

純粋なジアステレオマーまたはエナンチオマーは、好適な異性体混合物を分離することのみならず、例えば好適な立体化学の出発材料で本発明によるプロセスを実施することによる、ジアステレオ選択的またはエナンチオ選択的合成の一般に公知の方法によっても本発明により入手することが可能である。

【 0 0 4 5 】

個別の成分が異なる生物学的作用を有する場合には、各事例において、生物学により効果的な、例えばエナンチオマーもしくはジアステレオマーといった異生体、または、例えばエナンチオマー混合物もしくはジアステレオマー混合物といった異性体混合物を単離または合成することが有利である。

10

【 0 0 4 6 】

遊離形態または塩形態の各事例における式 I の化合物、および、適切な場合には、その互変異性体はまた、適切な場合には、水和物の形態で入手されることが可能であり、および/または、例えば固体形態で存在する化合物の結晶化に用いられていてもよい他の溶剤を含んでいることが可能である。

【 0 0 4 7 】

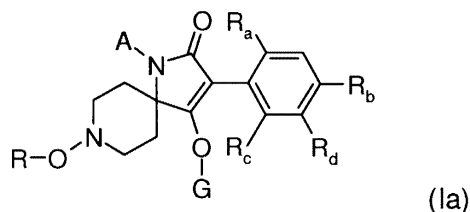
以下の表に係る化合物は、上述の方法に従って調製されることが可能である。

20

【 0 0 4 8 】

表 1 : この表は、132種の式 I a の化合物 T 1 . 0 0 1 ~ T 1 . 1 3 2 を開示しており：

【 化 4 】



30

式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は以下に定義されているとおりである。

【 0 0 4 9 】

【表 1】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.001	Br	H	H	H
T1.002	Cl	H	H	H
T1.003	CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.004	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.005	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.006	Br	Cl	H	H
T1.007	Cl	Br	H	H
T1.008	Cl	Cl	H	H
T1.009	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.010	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
T1.011	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.012	Cl	H	Cl	H
T1.013	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.014	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.015	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.016	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.017	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.018	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.019	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.020	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.021	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.022	Br	H	H	Cl
T1.023	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.024	Br	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.025	Cl	H	H	Cl
T1.026	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>

10

20

30

【 0 0 5 0 】

【表 2】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.027	Cl	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.028	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
T1.029	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
T1.030	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.031	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
T1.032	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.033	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.034	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.035	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.036	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.037	Cl	H	Cl	Br
T1.038	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Br
T1.039	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
T1.040	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.041	Br	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.042	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.043	Cl	Cl	H	Cl
T1.044	Cl	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.045	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.046	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Cl
T1.047	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.048	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.049	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.050	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.051	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.052	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.053	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.054	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.055	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.056	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.057	Cl	Cl	Cl	H
T1.058	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.059	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.060	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.061	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.062	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
T1.063	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.064	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

【 0 0 5 1 】

【表 3】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.065	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.066	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.067	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.068	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.069	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.070	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.071	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.072	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.073	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.074	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.075	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.076	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Br	H
T1.077	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Cl	H
T1.078	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.079	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.080	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
T1.081	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H
T1.082	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
T1.083	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.084	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.085	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
T1.086	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.087	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.088	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.089	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.090	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.091	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.092	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	H
T1.093	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.094	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.095	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.096	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.097	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.098	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.099	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.100	OCH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
T1.102	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl

【 0 0 5 2 】



【表 4】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br
T1.104	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.105	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.106	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.107	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.108	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.110	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.111	シクロ-C3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.112	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	シクロ-C3	H
T1.113	CH <sub>3</sub>	F	H	Br
T1.114	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br
T1.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.116	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.117	シクロ-C3	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.118	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.119	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.120	シクロ-C3	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.121	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.122	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.123	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.124	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.125	シクロ-C3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.126	F	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.127	Cl	H	F	CH <sub>3</sub>
T1.128	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.129	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.130	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.131	CH <sub>3</sub>	H	Br	CH <sub>3</sub>
T1.132	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

シクロ-C3 はシクロプロピルを意味する

## 【 0 0 5 3 】

表 2：この表は、132種の式Iaの化合物T2.001～T2.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【 0 0 5 4 】

表 3：この表は、132種の式Iaの化合物T3.001～T3.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはn-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【 0 0 5 5 】

表 4 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 4 . 0 0 1 ~ T 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $i - \text{C}_3\text{H}_7$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 5 6 】

表 5 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 . 0 0 1 ~ T 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $n - \text{C}_4\text{H}_9$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 5 7 】

表 6 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 . 0 0 1 ~ T 6 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $i - \text{C}_4\text{H}_9$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 0 5 8 】

表 7 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 7 . 0 0 1 ~ T 7 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $t - \text{C}_4\text{H}_9$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 5 9 】

表 8 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 . 0 0 1 ~ T 8 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はシクロプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 0 6 0 】

表 9 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 9 . 0 0 1 ~ T 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はシクロペンチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 6 1 】

表 1 0 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 . 0 0 1 ~ T 1 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はシクロヘキシルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 6 2 】

表 1 1 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 . 0 0 1 ~ T 1 1 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は 2 , 2 -  $(\text{CH}_3)_2$  - プロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 0 6 3 】

表 1 2 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 2 . 0 0 1 ~ T 1 2 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はアリルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 6 4 】

表 1 3 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 3 . 0 0 1 ~ T 1 3 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 0 6 5 】

表 1 4 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 4 . 0 0 1 ~ T 1 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{C}(\text{Cl})_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 6 6 】

表 1 5 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 5 . 0 0 1 ~ T 1 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はプロパルギルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 6 7 】

表 1 6 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 6 . 0 0 1 ~ T 1 6 . 1 3 2 を開示

50

し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0068】

表17：この表は、132種の式Iaの化合物T17.001～T17.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0069】

表18：この表は、132種の式Iaの化合物T18.001～T18.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CN}$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0070】

表19：この表は、132種の式Iaの化合物T19.001～T19.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0071】

表20：この表は、132種の式Iaの化合物T20.001～T20.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0072】

表21：この表は、132種の式Iaの化合物T21.001～T21.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0073】

表22：この表は、132種の式Iaの化合物T22.001～T22.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0074】

表23：この表は、132種の式Iaの化合物T23.001～T23.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0075】

表24：この表は、132種の式Iaの化合物T24.001～T24.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはオキセタン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0076】

表25：この表は、132種の式Iaの化合物T25.001～T25.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0077】

表26：この表は、132種の式Iaの化合物T26.001～T26.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0078】

表27：この表は、132種の式Iaの化合物T27.001～T27.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0079】

表28：この表は、132種の式Iaの化合物T28.001～T28.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはテトラヒドロピラン-4-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 0 8 0 】

表 2 9 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 2 9 . 0 0 1 ~ T 2 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 1 】

表 3 0 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 0 . 0 0 1 ~ T 3 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 2 】

表 3 1 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 1 . 0 0 1 ~ T 3 1 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 0 8 3 】

表 3 2 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 2 . 0 0 1 ~ T 3 2 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はベンジルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 4 】

表 3 3 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 3 . 0 0 1 ~ T 3 3 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 0 8 5 】

表 3 4 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 4 . 0 0 1 ~ T 3 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{C}(\text{O}) - \text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 6 】

表 3 5 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 5 . 0 0 1 ~ T 3 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{C}(\text{O}) - \text{シクロプロピル}$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 7 】

表 3 6 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 6 . 0 0 1 ~ T 3 6 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{CH}_3)_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 0 8 8 】

表 3 7 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 7 . 0 0 1 ~ T 3 7 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{C}(\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_5$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 8 9 】

表 3 8 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 8 . 0 0 1 ~ T 3 8 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 0 9 0 】

表 3 9 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 3 9 . 0 0 1 ~ T 3 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 9 1 】

表 4 0 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 4 0 . 0 0 1 ~ T 4 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は水素であり、A は  $\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 0 9 2 】

表 4 1 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 4 1 . 0 0 1 ~ T 4 1 . 1 3 2 を開示

50

し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0093】

表42：この表は、132種の式Iaの化合物T42.001～T42.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $i\text{-C}_3\text{H}_7$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0094】

表43：この表は、132種の式Iaの化合物T43.001～T43.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはシクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0095】

表44：この表は、132種の式Iaの化合物T44.001～T44.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0096】

表45：この表は、132種の式Iaの化合物T45.001～T45.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0097】

表46：この表は、132種の式Iaの化合物T46.001～T46.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0098】

表47：この表は、132種の式Iaの化合物T47.001～T47.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0099】

表48：この表は、132種の式Iaの化合物T48.001～T48.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0100】

表49：この表は、132種の式Iaの化合物T49.001～T49.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはオキセタン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0101】

表50：この表は、132種の式Iaの化合物T50.001～T50.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0102】

表51：この表は、132種の式Iaの化合物T51.001～T51.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0103】

表52：この表は、132種の式Iaの化合物T52.001～T52.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはベンジルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0104】

表53：この表は、132種の式Iaの化合物T53.001～T53.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 1 0 5 】

表 5 4 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 4 . 0 0 1 ~ T 5 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 0 6 】

表 5 5 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 5 . 0 0 1 ~ T 5 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $i\text{-C}_3\text{H}_7$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 0 7 】

表 5 6 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 6 . 0 0 1 ~ T 5 6 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A はシクロプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 1 0 8 】

表 5 7 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 7 . 0 0 1 ~ T 5 7 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 0 9 】

表 5 8 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 8 . 0 0 1 ~ T 5 8 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 1 1 0 】

表 5 9 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 5 9 . 0 0 1 ~ T 5 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 1 1 】

表 6 0 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 0 . 0 0 1 ~ T 6 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 1 2 】

表 6 1 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 1 . 0 0 1 ~ T 6 1 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 1 1 3 】

表 6 2 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 2 . 0 0 1 ~ T 6 2 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A はオキセタン - 3 - イルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 1 4 】

表 6 3 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 3 . 0 0 1 ~ T 6 3 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 1 1 5 】

表 6 4 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 4 . 0 0 1 ~ T 6 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 1 6 】

表 6 5 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 5 . 0 0 1 ~ T 6 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、A はベンジルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 1 7 】

表 6 6 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 6 6 . 0 0 1 ~ T 6 6 . 1 3 2 を開示

50

し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0118】

表67：この表は、132種の式Iaの化合物T67.001～T67.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0119】

表68：この表は、132種の式Iaの化合物T68.001～T68.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは*i*- $\text{C}_3\text{H}_7$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0120】

表69：この表は、132種の式Iaの化合物T69.001～T69.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはシクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0121】

表70：この表は、132種の式Iaの化合物T70.001～T70.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0122】

表71：この表は、132種の式Iaの化合物T71.001～T71.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0123】

表72：この表は、132種の式Iaの化合物T72.001～T72.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0124】

表73：この表は、132種の式Iaの化合物T73.001～T73.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0125】

表74：この表は、132種の式Iaの化合物T74.001～T74.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0126】

表75：この表は、132種の式Iaの化合物T75.001～T75.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはオキセタン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0127】

表76：この表は、132種の式Iaの化合物T76.001～T76.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0128】

表77：この表は、132種の式Iaの化合物T77.001～T77.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0129】

表78：この表は、132種の式Iaの化合物T78.001～T78.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはベンジルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 1 3 0 】

表 7 9 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 7 9 . 0 0 1 ~ T 7 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 1 】

表 8 0 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 0 . 0 0 1 ~ T 8 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 2 】

表 8 1 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 1 . 0 0 1 ~ T 8 1 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $i\text{-C}_3\text{H}_7$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 1 3 3 】

表 8 2 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 2 . 0 0 1 ~ T 8 2 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A はシクロプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 4 】

表 8 3 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 3 . 0 0 1 ~ T 8 3 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 1 3 5 】

表 8 4 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 4 . 0 0 1 ~ T 8 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 6 】

表 8 5 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 5 . 0 0 1 ~ T 8 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 7 】

表 8 6 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 6 . 0 0 1 ~ T 8 6 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 1 3 8 】

表 8 7 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 7 . 0 0 1 ~ T 8 7 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 3 9 】

表 8 8 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 8 . 0 0 1 ~ T 8 8 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A はオキセタン-3-イルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 1 4 0 】

表 8 9 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 8 9 . 0 0 1 ~ T 8 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 4 1 】

表 9 0 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 9 0 . 0 0 1 ~ T 9 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 4 2 】

表 9 1 : この表は、1 3 2 種の式 I a の化合物 T 9 1 . 0 0 1 ~ T 9 1 . 1 3 2 を開示

50



し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはベンジルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0143】

表92：この表は、132種の式Iaの化合物T92.001～T92.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0144】

表93：この表は、132種の式Iaの化合物T93.001～T93.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0145】

表94：この表は、132種の式Iaの化合物T94.001～T94.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは*i*- $\text{C}_3\text{H}_7$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0146】

表95：この表は、132種の式Iaの化合物T95.001～T95.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aはシクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0147】

表96：この表は、132種の式Iaの化合物T96.001～T96.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0148】

表97：この表は、132種の式Iaの化合物T97.001～T97.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0149】

表98：この表は、132種の式Iaの化合物T98.001～T98.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0150】

表99：この表は、132種の式Iaの化合物T99.001～T99.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0151】

表100：この表は、132種の式Iaの化合物T100.001～T100.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0152】

表101：この表は、132種の式Iaの化合物T101.001～T101.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aはオキセタン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0153】

表102：この表は、132種の式Iaの化合物T102.001～T102.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0154】

表103：この表は、132種の式Iaの化合物T103.001～T103.132を開示し、式中、Rはベンジルであり、Aは $\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 1 5 5 】

表 1 0 4 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 4 . 0 0 1 ~ T 1 0 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A はベンジルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 5 6 】

表 1 0 5 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 5 . 0 0 1 ~ T 1 0 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はメトキシプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 5 7 】

表 1 0 6 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 6 . 0 0 1 ~ T 1 0 6 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はオキセタン - 3 - イルメチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 1 5 8 】

表 1 0 7 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 7 . 0 0 1 ~ T 1 0 7 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はテトラヒドロフラン - 2 - イルメチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 5 9 】

表 1 0 8 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 8 . 0 0 1 ~ T 1 0 8 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はテトラヒドロフラン - 3 - イルメチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 1 6 0 】

表 1 0 9 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 0 9 . 0 0 1 ~ T 1 0 9 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はテトラヒドロピラン - 4 - イルメチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 6 1 】

表 1 1 0 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 0 . 0 0 1 ~ T 1 1 0 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_3$ であり、A はメチルチオエチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 1 6 2 】

表 1 1 1 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 1 . 0 0 1 ~ T 1 1 1 . 1 3 2 を開示し、式中、R はHであり、A はメトキシプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 6 3 】

表 1 1 2 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 2 . 0 0 1 ~ T 1 1 2 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_2CH_3$ であり、A はメトキシプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 6 4 】

表 1 1 3 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 3 . 0 0 1 ~ T 1 1 3 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_2CH_2OCH_3$ であり、A はメトキシプロピルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 1 6 5 】

表 1 1 4 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 4 . 0 0 1 ~ T 1 1 4 . 1 3 2 を開示し、式中、R はHであり、A はテトラヒドロフラン - 2 - イルメチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 1 6 6 】

表 1 1 5 : この表は、 1 3 2 種の式 I a の化合物 T 1 1 5 . 0 0 1 ~ T 1 1 5 . 1 3 2 を開示し、式中、R は $CH_2CH_3$ であり、A はテトラヒドロフラン - 2 - イルメチルであ

50

り、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0167】

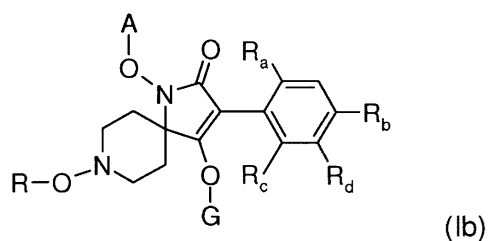
表116：この表は、132種の式Iaの化合物T116.001～T116.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルメチルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0168】

表111：この表は、132種の式Ibの化合物T111.001～T111.132を開示しており：

10

【化5】



20

式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は以下に定義されているとおりである。

【0169】

【表 5】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1ii.001	Br	H	H	H
T1ii.002	Cl	H	H	H
T1ii.003	CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1ii.004	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1ii.005	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
T1ii.006	Br	Cl	H	H
T1ii.007	Cl	Br	H	H
T1ii.008	Cl	Cl	H	H
T1ii.009	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
T1ii.010	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
T1ii.011	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
T1ii.012	Cl	H	Cl	H
T1ii.013	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.014	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.015	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.016	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.017	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.018	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.019	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.020	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.021	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.022	Br	H	H	Cl
T1ii.023	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.024	Br	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.025	Cl	H	H	Cl
T1ii.026	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.027	Cl	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.028	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
T1ii.029	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
T1ii.030	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.031	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
T1ii.032	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.033	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.034	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.035	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.036	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

10

20

30

40

【表 6】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1ii.037	Cl	H	Cl	Br
T1ii.038	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Br
T1ii.039	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
T1ii.040	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.041	Br	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.042	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.043	Cl	Cl	H	Cl
T1ii.044	Cl	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.045	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.046	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Cl
T1ii.047	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.048	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.049	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.050	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.051	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.052	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.053	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.054	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1ii.055	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1ii.056	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.057	Cl	Cl	Cl	H
T1ii.058	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.059	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1ii.060	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.061	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.062	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
T1ii.063	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.064	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.065	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.066	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.067	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.068	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1ii.069	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1ii.070	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.071	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.072	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.073	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.074	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

【表 7】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1ii.075	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.076	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Br	H
T1ii.077	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Cl	H
T1ii.078	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.079	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.080	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.081	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H
T1ii.082	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
T1ii.083	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.084	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.085	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.086	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1ii.087	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1ii.088	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.089	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.090	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.091	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.092	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	H
T1ii.093	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1ii.094	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.095	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.096	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1ii.097	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1ii.098	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1ii.099	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.100	OCH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1ii.101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
T1ii.102	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
T1ii.103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br
T1ii.104	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.105	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1ii.106	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.107	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.108	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
T1ii.109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.110	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.111	シクロ-C3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.112	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	シクロ-C3	H

【表 8】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1ii.113	CH <sub>3</sub>	F	H	Br
T1ii.114	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br
T1ii.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.116	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.117	シクロ-C3	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.118	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.119	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.120	シクロ-C3	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1ii.121	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.122	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.123	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.124	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.125	シクロ-C3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.126	F	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1ii.127	Cl	H	F	CH <sub>3</sub>
T1ii.128	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.129	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1ii.130	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1ii.131	CH <sub>3</sub>	H	Br	CH <sub>3</sub>
T1ii.132	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

シクロ-C3 はシクロプロピルを意味する

## 【0173】

表2ii：この表は、132種の式Ibの化合物T2ii.001～T2ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0174】

表3ii：この表は、132種の式Ibの化合物T3ii.001～T3ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0175】

表4ii：この表は、132種の式Ibの化合物T4ii.001～T4ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはn-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0176】

表5ii：この表は、132種の式Ibの化合物T5ii.001～T5ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはi-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0177】

表6ii：この表は、132種の式Ibの化合物T6ii.001～T6ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはn-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>であり、Gは水素であり、ならびに

、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0178】

表7*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T7*ii*.001～T7*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は*i*- $C_4H_9$ であり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0179】

表8*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T8*ii*.001～T8*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は*t*- $C_4H_9$ であり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0180】

表9*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T9*ii*.001～T9*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ はシクロプロピルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0181】

表10*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T10*ii*.001～T10*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ はシクロペンチルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0182】

表11*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T11*ii*.001～T11*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ はシクロヘキシルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0183】

表12*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T12*ii*.001～T12*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は2,2-( $CH_3$ )<sub>2</sub>-プロピルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0184】

表13*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T13*ii*.001～T13*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ はアリルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0185】

表14*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T14*ii*.001～T14*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は $CH_2-CH=C(CH_3)_2$ であり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0186】

表15*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T15*ii*.001～T15*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は $CH_2-CH=C(Cl)_2$ であり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0187】

表16*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T16*ii*.001～T16*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ はプロパルギルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0188】

表17*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T17*ii*.001～T17*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は $CH_2C\equiv CCH_3$ であり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0189】

表18*ii*：この表は、132種の式Ibの化合物T18*ii*.001～T18*ii*.132を開示し、式中、 $R$ は $CH_3$ であり、 $A$ は $CH_2$ -シクロプロピルであり、 $G$ は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

20

30

40

50



## 【0190】

表19ii：この表は、132種の式Ibの化合物T19ii.001～T19ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>CNであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0191】

表20ii：この表は、132種の式Ibの化合物T20ii.001～T20ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0192】

表21ii：この表は、132種の式Ibの化合物T21ii.001～T21ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

10

## 【0193】

表22ii：この表は、132種の式Ibの化合物T22ii.001～T22ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0194】

表23ii：この表は、132種の式Ibの化合物T23ii.001～T23ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

20

## 【0195】

表24ii：この表は、132種の式Ibの化合物T24ii.001～T24ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはオキセタン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0196】

表25ii：この表は、132種の式Ibの化合物T25ii.001～T25ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0197】

表26ii：この表は、132種の式Ibの化合物T26ii.001～T26ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはテトラヒドロフラン-3-イルであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

30

## 【0198】

表27ii：この表は、132種の式Ibの化合物T27ii.001～T27ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0199】

表28ii：この表は、132種の式Ibの化合物T28ii.001～T28ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、Aはテトラヒドロピラン-4-イルであり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

40

## 【0200】

表29ii：この表は、132種の式Ibの化合物T29ii.001～T29ii.132を開示し、式中、RはCH<sub>3</sub>であり、AはCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>であり、Gは水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は表1に定義されているとおりである。

## 【0201】

表30ii：この表は、132種の式Ibの化合物T30ii.001～T30ii.

50

1 3 2を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0202】

表31ii：この表は、132種の式Ibの化合物T31ii.001~T31ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0203】

表32ii：この表は、132種の式Ibの化合物T32ii.001~T32ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0204】

表33ii：この表は、132種の式Ibの化合物T33ii.001~T33ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0205】

表34ii：この表は、132種の式Ibの化合物T34ii.001~T34ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aはベンジルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0206】

表35ii：この表は、132種の式Ibの化合物T35ii.001~T35ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0207】

表36ii：この表は、132種の式Ibの化合物T36ii.001~T36ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0208】

表37ii：この表は、132種の式Ibの化合物T37ii.001~T37ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})$ -シクロプロピルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0209】

表38ii：この表は、132種の式Ibの化合物T38ii.001~T38ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0210】

表39ii：この表は、132種の式Ibの化合物T39ii.001~T39ii.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0211】

表40ii：この表は、132種の式Ibの化合物T40ii.001~T40ii.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0212】

表41ii：この表は、132種の式Ibの化合物T41ii.001~T41ii.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0213】

表42ii：この表は、132種の式Ibの化合物T42ii.001~T42ii.

50

132を開示し、式中、Rは水素であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0214】

表43ii：この表は、132種の式Ibの化合物T43ii.001～T43ii.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはプロパルギルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0215】

表44ii：この表は、132種の式Ibの化合物T44ii.001～T44ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aは水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0216】

表45ii：この表は、132種の式Ibの化合物T45ii.001～T45ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0217】

表46ii：この表は、132種の式Ibの化合物T46ii.001～T46ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0218】

表47ii：この表は、132種の式Ibの化合物T47ii.001～T47ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0219】

表48ii：この表は、132種の式Ibの化合物T48ii.001～T48ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、Aはプロパルギルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0220】

表49ii：この表は、132種の式Ibの化合物T49ii.001～T49ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0221】

表50ii：この表は、132種の式Ibの化合物T50ii.001～T50ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0222】

表51ii：この表は、132種の式Ibの化合物T51ii.001～T51ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0223】

表52ii：この表は、132種の式Ibの化合物T52ii.001～T52ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0224】

表53ii：この表は、132種の式Ibの化合物T53ii.001～T53ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはプロパルギルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0225】

表54ii：この表は、132種の式Ibの化合物T54ii.001～T54ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aは水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 2 2 6 】

表 5 5 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 5 5 i i . 0 0 1 ~ T 5 5 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 2 7 】

表 5 6 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 5 6 i i . 0 0 1 ~ T 5 6 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 2 8 】

表 5 7 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 5 7 i i . 0 0 1 ~ T 5 7 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 2 2 9 】

表 5 8 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 5 8 i i . 0 0 1 ~ T 5 8 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、A はプロパルギルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 0 】

表 5 9 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 5 9 i i . 0 0 1 ~ T 5 9 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 2 3 1 】

表 6 0 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 0 i i . 0 0 1 ~ T 6 0 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A は  $\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 2 】

表 6 1 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 1 i i . 0 0 1 ~ T 6 1 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A は  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 3 】

表 6 2 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 2 i i . 0 0 1 ~ T 6 2 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 2 3 4 】

表 6 3 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 3 i i . 0 0 1 ~ T 6 3 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R はベンジルであり、A はプロパルギルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 5 】

表 6 4 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 4 i i . 0 0 1 ~ T 6 4 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A はシクロブチルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 2 3 6 】

表 6 5 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 5 i i . 0 0 1 ~ T 6 5 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 7 】

表 6 6 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 6 i i . 0 0 1 ~ T 6 6 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  (テトラヒドロフラン - 2 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

50

## 【 0 2 3 8 】

表 6 7 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 7 i i . 0 0 1 ~ T 6 7 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  (テトラヒドロピラン - 2 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 3 9 】

表 6 8 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 8 i i . 0 0 1 ~ T 6 8 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (オキセタン - 3 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 2 4 0 】

表 6 9 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 6 9 i i . 0 0 1 ~ T 6 9 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 4 1 】

表 7 0 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 0 i i . 0 0 1 ~ T 7 0 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (テトラヒドロフラン - 2 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

20

## 【 0 2 4 2 】

表 7 1 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 1 i i . 0 0 1 ~ T 7 1 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (テトラヒドロフラン - 3 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 4 3 】

表 7 2 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 2 i i . 0 0 1 ~ T 7 2 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (テトラヒドロピラン - 2 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

30

## 【 0 2 4 4 】

表 7 3 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 3 i i . 0 0 1 ~ T 7 3 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (テトラヒドロピラン - 3 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 4 5 】

表 7 4 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 4 i i . 0 0 1 ~ T 7 4 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2$  (テトラヒドロピラン - 4 - イル) であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

40

## 【 0 2 4 6 】

表 7 5 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 5 i i . 0 0 1 ~ T 7 5 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は水素であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 4 7 】

表 7 6 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 6 i i . 0 0 1 ~ T 7 6 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は水素であり、A はアリルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 4 8 】

表 7 7 i i : この表は、1 3 2 種の式 I b の化合物 T 7 7 i i . 0 0 1 ~ T 7 7 i i .

50

132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0249】

表78ii：この表は、132種の式Ibの化合物T78ii.001~T78ii.132を開示し、式中、Rは水素であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0250】

表79ii：この表は、132種の式Ibの化合物T79ii.001~T79ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2CH_3$ であり、Aは $CH_2CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0251】

表80ii：この表は、132種の式Ibの化合物T80ii.001~T80ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2CH_3$ であり、Aはアリルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0252】

表81ii：この表は、132種の式Ibの化合物T81ii.001~T81ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2CH_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0253】

表82ii：この表は、132種の式Ibの化合物T82ii.001~T82ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2CH_3$ であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0254】

表83ii：この表は、132種の式Ibの化合物T83ii.001~T83ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2OCH_3$ であり、Aは $CH_2CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0255】

表84ii：この表は、132種の式Ibの化合物T84ii.001~T84ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2OCH_3$ であり、Aはアリルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0256】

表85ii：この表は、132種の式Ibの化合物T85ii.001~T85ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2OCH_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0257】

表86ii：この表は、132種の式Ibの化合物T86ii.001~T86ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2OCH_3$ であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0258】

表87ii：この表は、132種の式Ibの化合物T87ii.001~T87ii.132を開示し、式中、Rは $CH_2CH_2OCH_3$ であり、Aは $CH_2CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0259】

表88ii：この表は、132種の式Ibの化合物T88ii.001~T88ii.

50

132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはアリルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0260】

表89ii：この表は、132種の式Ibの化合物T89ii.001~T89ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはテトラヒドロフラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0261】

表90ii：この表は、132種の式Ibの化合物T90ii.001~T90ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、Aはテトラヒドロピラン-2-イルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0262】

表91ii：この表は、132種の式Ibの化合物T91ii.001~T91ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロブチルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0263】

表92ii：この表は、132種の式Ibの化合物T92ii.001~T92ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロペンチルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0264】

表93ii：この表は、132種の式Ibの化合物T93ii.001~T93ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ -シクロヘキシルであり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0265】

表94ii：この表は、132種の式Ibの化合物T94ii.001~T94ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ (3-エチル-オキセタン-3-イル)であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0266】

表95ii：この表は、132種の式Ibの化合物T95ii.001~T95ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ (フラン-2-イル)であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0267】

表96ii：この表は、132種の式Ibの化合物T96ii.001~T96ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ (フラン-3-イル)であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0268】

表97ii：この表は、132種の式Ibの化合物T97ii.001~T97ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2$ (テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0269】

表98ii：この表は、132種の式Ibの化合物T98ii.001~T98ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0270】

表99ii：この表は、132種の式Ibの化合物T99ii.001~T99ii.132を開示し、式中、Rは $\text{CH}_3$ であり、Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

50

## 【 0 2 7 1 】

表 1 0 0 i i : この表は、 1 3 2 種の式 I b の化合物 T 1 0 0 i i . 0 0 1 ~ T 1 0 0 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 7 2 】

表 1 0 1 i i : この表は、 1 3 2 種の式 I b の化合物 T 1 0 1 i i . 0 0 1 ~ T 1 0 1 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

10

## 【 0 2 7 3 】

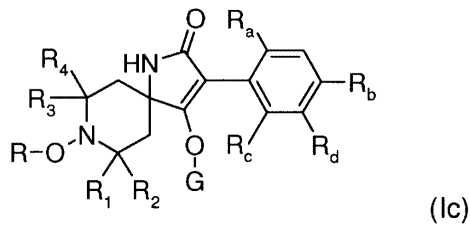
表 1 0 2 i i : この表は、 1 3 2 種の式 I b の化合物 T 1 0 2 i i . 0 0 1 ~ T 1 0 2 i i . 1 3 2 を開示し、式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、A は 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イルであり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

## 【 0 2 7 4 】

表 1 i i i : この表は、 1 0 5 種の式 I c の化合物 T 1 i i i . 0 0 1 ~ T 1 i i i . 1 0 5 を開示しており：

## 【 化 6 】

20



式中、R は  $\text{CH}_3$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は以下に定義されているとおりである。

30

## 【 0 2 7 5 】



【表 9】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1iii.001	Br	H	H	H
T1iii.002	Cl	H	H	H
T1iii.003	CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1iii.004	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1iii.005	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
T1iii.006	Br	Cl	H	H
T1iii.007	Cl	Br	H	H
T1iii.008	Cl	Cl	H	H
T1iii.009	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
T1iii.010	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
T1iii.011	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
T1iii.012	Cl	H	Cl	H
T1iii.013	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.014	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.015	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.016	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.017	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.018	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.019	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.020	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.021	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.022	Br	H	H	Cl
T1iii.023	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.024	Br	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.025	Cl	H	H	Cl
T1iii.026	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.027	Cl	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.028	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
T1iii.029	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
T1iii.030	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.031	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
T1iii.032	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.033	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.034	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

【 0 2 7 6 】

【表 10】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1iii.035	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.036	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.037	Cl	H	Cl	Br
T1iii.038	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Br
T1iii.039	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
T1iii.040	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.041	Br	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.042	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.043	Cl	Cl	H	Cl
T1iii.044	Cl	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.045	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.046	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Cl
T1iii.047	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.048	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.049	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.050	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1iii.051	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1iii.052	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.053	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.054	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1iii.055	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1iii.056	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.057	Cl	Cl	Cl	H
T1iii.058	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.059	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1iii.060	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.061	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.062	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
T1iii.063	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.064	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.065	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.066	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.067	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.068	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1iii.069	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1iii.070	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.071	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.072	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

【表 1 1】

No.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1iii.073	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.074	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.075	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.076	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Br	H
T1iii.077	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Cl	H
T1iii.078	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.079	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.080	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.081	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H
T1iii.082	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
T1iii.083	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.084	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.085	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.086	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1iii.087	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1iii.088	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.089	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.090	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.091	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.092	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	H
T1iii.093	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1iii.094	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.095	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.096	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1iii.097	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1iii.098	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1iii.099	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.100	OCH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1iii.101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
T1iii.102	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
T1iii.103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br
T1iii.104	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1iii.105	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

【0 2 7 8】

表 2 i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 2 i i i . 0 0 1 ~ T 2 i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は水素であり、G は水素であり、ならびに、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> および R<sub>d</sub> は表 1 に定義されているとおりである。

【0 2 7 9】

10

20

30

40

50

表 3 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 3 i i i i . 0 0 1 ~ T 3 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $n - C_3H_7$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 0 】

表 4 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 4 i i i i . 0 0 1 ~ T 4 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $i - C_3H_7$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 1 】

表 5 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 5 i i i i . 0 0 1 ~ T 5 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R はアリルであり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 2 】

表 6 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 6 i i i i . 0 0 1 ~ T 6 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R はベンジルであり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 3 】

表 7 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 7 i i i i . 0 0 1 ~ T 7 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O) - CH_3$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 4 】

表 8 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 8 i i i i . 0 0 1 ~ T 8 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O) - CH_2CH_3$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 5 】

表 9 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 9 i i i i . 0 0 1 ~ T 9 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O) - n - C_3H_7$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 6 】

表 1 0 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 1 0 i i i i . 0 0 1 ~ T 1 0 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O)O - CH_3$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 7 】

表 1 1 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 1 1 i i i i . 0 0 1 ~ T 1 1 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O)O - CH_2CH_3$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 8 】

表 1 2 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 1 2 i i i i . 0 0 1 ~ T 1 2 i i i i . 1 0 5 を開示し、式中、R は  $C(=O)O - n - C_3H_7$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は水素であり、G は水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  および  $R_d$  は表 1 に定義されているとおりである。

【 0 2 8 9 】

表 1 3 i i i i : この表は、105種の式 I c の化合物 T 1 3 i i i i . 0 0 1 ~ T 1 3 i

10

20

30

40

50

ii. 105を開示し、式中、Rは $C(=O)NH-CH_3$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0290】

表14iii: この表は、105種の式Icの化合物T14iii.001~T14iii.105を開示し、式中、Rは $C(=O)NH-CH_2CH_3$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0291】

表15iii: この表は、105種の式Icの化合物T15iii.001~T15iii.105を開示し、式中、Rは $C(=O)NH-n-C_3H_7$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

10

【0292】

表16iii: この表は、105種の式Icの化合物T16iii.001~T16iii.105を開示し、式中、Rは水素であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0293】

表17iii: この表は、105種の式Icの化合物T17iii.001~T17iii.105を開示し、式中、Rは $CH_2-O-CH_3$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

20

【0294】

表18iii: この表は、105種の式Icの化合物T18iii.001~T18iii.105を開示し、式中、Rは $CH_2-O-C_2H_5$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0295】

表19iii: この表は、105種の式Icの化合物T19iii.001~T19iii.105を開示し、式中、Rは $CH_2-O-C_2H_4-O-CH_3$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は水素であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

30

【0296】

表20iii: この表は、105種の式Icの化合物T20iii.001~T20iii.105を開示し、式中、Rは水素であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は $CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0297】

表21iii: この表は、105種の式Icの化合物T21iii.001~T21iii.105を開示し、式中、Rは $CH_3$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は $CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

40

【0298】

表22iii: この表は、105種の式Icの化合物T22iii.001~T22iii.105を開示し、式中、Rは $C_2H_5$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は $CH_3$ であり、Gは水素であり、ならびに、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ は表1に定義されているとおりである。

【0299】

害虫駆除は一連の作物において達成され得る。好適な対象作物は、特に、コムギ、オオ

50

ムギ、ライ麦、カラスムギ、イネ、トウモロコシまたはモロコシなどの穀類；テンサイまたは飼料ビートなどのビート；例えば、リンゴ、セイヨウナシ、セイヨウスモモ、モモ、アーモンド、サクランボなどの仁果類、石果類あるいは軟果類、または、例えばイチゴ、ラズベリーあるいはブラックベリーといった液果類といった果実；インゲンマメ、レンズマメ、エンドウマメまたはダイズなどのマメ科作物；アブラナ、マスタード、ケシ、オリーブ、ヒマワリ、ココナツ、トウゴマ、カカオまたは落花生などの油料作物；カボチャ、キュウリまたはメロンなどのウリ科植物；綿、亜麻、アサまたはジュートなどの繊維植物；オレンジ、レモン、グレープフルーツまたはタンジェリンなどの柑橘果実；ホウレンソウ、レタス、アスパラガス、キャベツ、ニンジン、タマネギ、トマト、ジャガイモまたはピーマンなどの野菜；アボカド、シナモンまたは樟脳などのクスノキ科；ならびに、タバコ、堅果、コーヒー、ナス、サトウキビ、茶、コショウ、ブドウ、ホップ、オオバコ科、ラテックス植物、および観賞用植物（花壇用植物、開花植物、灌木および高木など）である。好ましくは、作物植物は、コーン、コムギ、イネ、ダイズおよび観賞用植物からなる群から選択される。

10

### 【0300】

本発明による組成物は、単子葉作物に好ましく適用される。「作物」という用語は、プロモキシニルまたはある分類の除草剤（例えば、イソキサフルトールおよびイソキサクロルトールのようなイソキサゾールならびにメソトリオンおよびスルコトリオンのようなトリオンのようなHPPD阻害剤；例えば、プリミスルフロン、プロスルフロン、トリフロキシスルフロン、イミダゾリノン、トリアゾロピリミジン、フタリドおよびピリミジロキシベンゾエートのようなスルホニル尿素といったALS阻害剤；アリアルオキシフェノキシアルカンカルボン酸およびシクロヘキサジオンなどのACCase阻害剤；ジフェニルエーテル、環式イミド、フェニルピラゾール、ピリジンおよびオキサジアゾールなどのPROTOX阻害剤；EPSPS（5 - エノール - ピロピル - シキメート - 3 - リン酸 - シンターゼ）阻害剤、GS（グルタミンシンターゼ）阻害剤など）、ならびに、米国特許第2010/0130561号明細書の表1～3に記載のホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ、O - メチルトランスフェラーゼ、アデニロコハク酸リアーゼおよびシンターゼ、アントラニル酸シンターゼ、ニトリラーゼ、グリホサート酸オキシドレダクターゼの阻害剤のような除草剤に対する許容性がもたらされた作物をも含むと理解されるべきである。

20

30

### 【0301】

従来の交配（突然変異誘発）法により例えばイマザモックスといったイミダゾリノンに対する許容性がもたらされている作物の一例は、Clearfield（登録商標）夏ナタネ（キャノーラ）である。遺伝子操作法により除草剤またはある分類の除草剤に対する許容性がもたらされている作物の例としては、商品名Roundup Ready（登録商標）およびLiberty Link（登録商標）で市販されているグリホサート - およびグルホシネート - 耐性トウモロコシ品種が挙げられる。

### 【0302】

「作物」という用語は、例えば、特にバチルス属といった毒素生成細菌といった公知であるものなどの1種以上の選択的に作用する毒素を合成することが可能であるよう、DNA組換え技術を用いて形質転換された作物植物をも含むと理解されるべきである。

40

### 【0303】

このような遺伝形質転換植物から発現されることが可能である毒素としては、例えば、セレウス菌（*Bacillus cereus*）もしくはバチルスポピリエ（*Bacillus popilliae*）由来の殺虫性タンパク質；または、 $\delta$  - エンドトキシン、例えばCry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1あるいはCry9Cなどのバチルスチューリングエンシス（*Bacillus thuringiensis*）由来の殺虫性タンパク質、または、例えばVip1、Vip2、Vip3あるいはVip3Aといった栄養型殺虫性タンパク質（Vip）；または、フォトラブダスルミネッセンス（*Photobacterium luminescens*）

50

escens)、ゼノラブダスネマトフィルス(Xenorhabdus nematophilus)などの例えばフォトラブダス属の一種(Photorhabdus spp.)またはゼノラブダス属の一種(Xenorhabdus spp.)といった線虫共生細菌の殺虫性タンパク質;サソリ毒素、クモ類毒素、ハチ毒素および他の昆虫に特異的な神経毒素などの動物により産生される毒素;ストレプトマイセート毒素などの真菌により産生される毒素、エンドウマメレクチン、オオムギレクチンあるいはマツユキソウレクチンなどの植物レクチン;アグルチニン;トリプシン抑制剤、セリントリプシン分解酵素抑制剤、パタチン、シスタチン、パパイン抑制剤などのプロテイナーゼ抑制剤;リシン、トウモロコシ-RIP、アブリン、ルフィン、サボリンまたはプリオジンなどのリボソーム-不活性化タンパク質(RIP);3-ヒドロキシステロイドキシダーゼ、エクジステロイド-UDP-グリコシル-トランスフェラーゼ、コレステロールオキシダーゼ、エクジソン抑制剤、HMG-CoA-レダクターゼなどのステロイド代謝酵素;ナトリウムもしくはカルシウムチャネル遮断剤などのイオンチャネル遮断剤;幼虫ホルモンエステラーゼ、利尿ホルモン受容体、スチルベンシンターゼ、ピベンジルシンターゼ、キチナーゼ、ならびに、グルカナーゼが挙げられる。

#### 【0304】

本発明の文脈において、例えばCry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1あるいはCry9Cといった-エンドトキシン、または、例えばVip1、Vip2、Vip3あるいはVip3Aといった栄養型殺虫性タンパク質(Vip)とは、混成毒素、切断型毒素および修飾型毒素をも明確に意味すると理解されるべきである。混成毒素は、これらのタンパク質の異なるドメインの新規の組み合わせによって組換え的に生成される(例えば、国際公開第02/15701号パンフレットを参照のこと)。例えば切断型Cry1Abといった切断型毒素が公知である。修飾型毒素の場合には、天然の毒素の1種以上のアミノ酸が置換される。このようなアミノ酸の置換においては、好ましくは自然には存在しないタンパク分解酵素認識配列が、例えば、Cry3A055の場合などにおいて毒素に挿入され、カテプシン-G-認識配列がCry3A毒素に挿入される(国際公開第03/018810号パンフレットを参照のこと)。

#### 【0305】

このような毒素、または、このような毒素を合成することが可能である遺伝形質転換植物の例は、例えば、欧州特許出願公開第A-0374753号明細書、国際公開第93/07278号パンフレット、国際公開第95/34656号パンフレット、欧州特許出願公開第A-0427529号明細書、欧州特許出願公開第A-451878号明細書および国際公開第03/052073号パンフレットに開示されている。

#### 【0306】

このような遺伝形質転換植物の調製プロセスは一般に当業者に公知であり、例えば、上述の刊行物に記載されている。CryI-タイプデオキシリボ核酸およびこれらの調製は、例えば、国際公開第95/34656号パンフレット、欧州特許出願公開第A-0367474号明細書、欧州特許出願公開第A-0401979号明細書および国際公開第90/13651号パンフレットから公知である。

#### 【0307】

遺伝形質転換植物に含有される毒素は、有害な昆虫に対する許容性を植物に付与する。このような昆虫は昆虫のどの分類群においても生じる可能性があるが、特に、甲虫(鞘翅目)、2枚の翅を有する昆虫(双翅目)およびガ(鱗翅目)において通例見出される。

#### 【0308】

殺虫耐性をコードし、1種以上の毒素を発現する1種以上の遺伝子を含む遺伝形質転換植物は公知であり、そのいくつかは市販されている。このような植物の例は:YieldGard(登録商標)(Cry1Ab毒素を発現するトウモロコシ品種);YieldGard Rootworm(登録商標)(Cry3Bb1毒素を発現するトウモロコシ品種);YieldGard Plus(登録商標)(Cry1AbおよびCry3B

10

20

30

40

50

b 1 毒素を発現するトウモロコシ品種) ; Starlink (登録商標) (Cry9C 毒素を発現するトウモロコシ品種) ; Herculex I (登録商標) (Cry1Fa2 毒素を発現すると共に、酵素ホスフィノトリシンN - アセチルトランスフェラーゼ (PAT) を発現して、除草剤グルホシネートアンモニウムに対する許容性を達成するトウモロコシ品種) ; NuCOTN 33B (登録商標) (Cry1Ac 毒素を発現する綿品種) ; Bollgard I (登録商標) (Cry1Ac 毒素を発現する綿品種) ; Bollgard II (登録商標) (Cry1Ac および Cry2Ab 毒素を発現する綿品種) ; VipCot (登録商標) (Vip3A および Cry1Ab 毒素を発現する綿品種) ; NewLeaf (登録商標) (Cry3A 毒素を発現するジャガイモ品種) ; Nature-Gard (登録商標) 、 Agrisure (登録商標) GT Advantage (GA21 グリホサート - 許容性形質) 、 Agrisure (登録商標) CB Advantage (Bt11 コーン穿孔性害虫 (CB) 形質) および Protecta (登録商標) である。

10

#### 【0309】

このような遺伝形質転換作物のさらなる例は以下のとおりである。

1. Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France 製の Bt11 トウモロコシ、登録番号 C / FR / 96 / 05 / 10。切断型 Cry1Ab 毒素の遺伝形質転換発現によってアワノメイガ (アワノメイガ (*Ostrinia nubilalis*) およびセサミアノナグリオイデス (*Sesamia nonagrioides*)) による攻撃に対する耐性が付与された遺伝子操作されたギョクシヨクシヨ (*Zea mays*) である。Bt11 トウモロコシもまた遺伝形質転換的に酵素 PAT を発現して、除草剤グルホシネートアンモニウムに対する許容性を達成する。

20

#### 【0310】

2. Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France 製の Bt176 トウモロコシ、登録番号 C / FR / 96 / 05 / 10。Cry1Ab 毒素の遺伝形質転換発現によってアワノメイガ (アワノメイガ (*Ostrinia nubilalis*) およびセサミアノナグリオイデス (*Sesamia nonagrioides*)) による攻撃に対する耐性が付与された遺伝子操作されたギョクシヨクシヨ (*Zea mays*) である。Bt176 トウモロコシもまた遺伝形質転換的に酵素 PAT を発現して、除草剤グルホシネートアンモニウムに対する許容性を達成する。

30

#### 【0311】

3. Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France 製の MIR604 トウモロコシ、登録番号 C / FR / 96 / 05 / 10。修飾型 Cry3A 毒素の遺伝形質転換発現によって昆虫耐性が付与されたトウモロコシである。この毒素は、カテプシン - G - タンパク分解酵素認識配列の挿入により修飾された Cry3A055 である。このような遺伝形質転換トウモロコシ植物の調製は、国際公開第 03 / 018810 号パンフレットに記載されている。

40

#### 【0312】

4. Monsanto Europe S.A. 270 - 272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium 製の MON863 トウモロコシ、登録番号 C / DE / 02 / 9。MON863 は、Cry3Bb1 毒素を発現すると共に一定の鞘翅目昆虫に対する耐性を有する。

#### 【0313】

5. Monsanto Europe S.A. 270 - 272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium 製の IPC531 綿、登録番号 C / ES / 96 / 02。

#### 【0314】

50



6. Pioneer Overseas Corporation, Avenue T edesco, 7 B - 1160 Brussels, Belgium製の1507トウモロコシ、登録番号C/NL/00/10。一定の鱗翅目昆虫に対する耐性を達成するためのタンパク質Cry1F、および、除草剤グルホシネートアンモニウムに対する許容性を達成するためのPATタンパク質を発現するための遺伝子操作されたトウモロコシである。

#### 【0315】

7. Monsanto Europe S.A. 270 - 272 Avenue de Tervuren, B - 1150 Brussels, Belgium製のNK603 x MON810トウモロコシ、登録番号C/GB/02/M3/03。遺伝操作された品種NK603およびMON810を交雑させることによる従来からの交配によるハイブリッドトウモロコシ品種からなる。NK603 x MON810トウモロコシは、草剤Roundup（登録商標）（グリホサートを含む）に対する許容性を付与する、アグロバクテリウム属の一種（Agrobacterium sp.）の菌株CP4から得られるタンパク質CP4 EPSPSと、また、アワノメイガを含む一定の鱗翅目に対する許容性をもたらす、バチルスチューリングエンシスクルスターキ（Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki）から得られるCry1Ab毒素とを遺伝形質転換的に発現する。

#### 【0316】

「作物」という用語は、例えば、いわゆる「病因関連タンパク質」（PRP、例えば欧州特許出願公開第A - 0 392 225号明細書を参照のこと）などの選択的な作用を有する非病原性物質を合成することが可能であるよう、DNA組換え技術を用いて形質転換された作物植物をも含むと理解されるべきである。このような非病原性物質を合成することが可能であるこのような非病原性物質および遺伝形質転換植物の例は、例えば欧州特許出願公開第A - 0 392 225号明細書、国際公開第95/33818号パンフレット、および欧州特許出願公開第A - 0 353 191号明細書から公知である。このような遺伝形質転換植物を形成する方法は当業者に一般に公知であると共に、例えば、上述の刊行物において記載されている。

#### 【0317】

このような遺伝形質転換植物によって発現可能である非病原性物質としては、例えば、例えばウイルス性KP1、KP4あるいはKP6毒素といったナトリウムおよびカルシウムチャンネルに対する遮断剤などのイオンチャンネル遮断剤；スチルベンシンターゼ；ピベンジルシンターゼ；キチナーゼ；グルカナーゼ；いわゆる「病因関連タンパク質」（PRP；例えば欧州特許出願公開第A - 0 392 225号明細書を参照のこと）；微生物により産生される非病原性物質、例えばペプチド抗生物質もしくは複素環式抗生物質（例えば国際公開第95/33818号パンフレットを参照のこと）、または、植物病原体防衛に関与するタンパク質もしくはポリペプチド因子（国際公開第03/000906号パンフレットに記載のいわゆる「植物病害耐性遺伝子」）が挙げられる。

#### 【0318】

本発明による組成物は、低適用割合でも、有害生物の防除分野において予防的におよび/または治療的に価値のある有効成分であり、これは、きわめて好適な生物致死範囲を有していると共に、温血性の種、魚および植物による良好な耐用性を示す。本発明による有効成分は、通常は感受性であるが耐性でもある、昆虫または代表的なダニ目などの動物有害生物のすべてのまたは個別の発育ステージに対して作用する。本発明による有効成分の殺虫性または殺ダニ性作用は、直接的に、すなわち、すぐに、もしくは、例えば脱皮の最中といったいくらかの時間の経過後に生じる有害生物の死滅で、または、間接的に、例えば低減された産卵および/または孵化率、少なくとも50～60%の死滅率（死亡率）に相当する良好な作用で現れることが可能である。

#### 【0319】

組成物を用いて、鱗翅目、双翅目、半翅目、総翅目、直翅目、網翅目、鞘翅目、ノミ目

10

20

30

40

50

、膜翅目および等翅目、ならびに、例えばダニ類、線虫および軟体有害生物といった他の無脊椎有害生物などの昆虫有害生物の外寄生を駆除および防除することが可能である。本明細書においては、以下、昆虫、ダニ類、線虫および軟体動物を一括して有害生物と称する。本発明の化合物の使用により駆除および防除され得る有害生物は、農業（この用語は、食品および繊維製品用の作物の栽培を含む）、園芸および家畜学、伴侶動物、森林ならびに野菜由来の産物の保管（果実、子実およびひき材など）に関連する有害生物を含み；人工構造物の損傷ならびにヒトおよび動物の病害の伝染に関連する有害生物；ならびに、迷惑な有害生物（ハエなど）をも含む。

# 【 0 3 2 0 】

本発明による組成物によって防除され得る有害生物種の例としては：モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) (アブラムシ)、ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) (アブラムシ)、マメクロアブラムシ (*Aphis fabae*) (アブラムシ)、メクラカメムシ科の一種 (*Lygus spp.*) (カブシッド)、ジスデルクス属の一種 (*Dysdercus spp.*) (カブシッド)、トビイロウンカ (*Nilaparvata lugens*) (トビイロウンカ)、ツマグロヨコバイ (*Nephotettix cincticeps*) (リーフホッパー)、ネザラ属の一種 (*Nezara spp.*) (カメムシ)、ユースキスツス属の一種 (*Euschistus spp.*) (カメムシ)、レプトコリス属の一種 (*Leptocoris spp.*) (カメムシ)、ミカンキイロアザミウマ (*Frankliniella occidentalis*) (アザミウマ)、トリプス属の一種 (*Thrips spp.*) (アザミウマ)、コロラドハムシ (*Leptinotarsa decemlineata*) (コロラドハムシ)、メキシコワタミゾウムシ (*Anthonomus grandis*) (ワタミゾウムシ)、アオニジエラ属の一種 (*Aonidiella spp.*) (カイガラムシ)、トリアロイデス属の一種 (*Trialeurodes spp.*) (コナジラミ)、タバココナジラミ (*Bemisia tabaci*) (コナジラミ)、ヨーロッパアワノメイガ (*Ostrinia nubilalis*) (アワノメイガ)、スポドプテラクトラリス (*Spodoptera littoralis*) (コットンリーフワーム (cotton leafworm))、ニセアメリカタバコガ (*Heliothis virescens*) (ニセアメリカタバコガ)、オオタバコガ (*Helicoverpa armigera*) (オオタバコガ (cotton bollworm))、アメリカタバコガ (*Helicoverpa zea*) (オオタバコガ (cotton bollworm))、シレプタデロガタ (*Sylepta derogata*) (ワタノメイガ)、シロチョウ (*Pieris brassicae*) (モンシロチョウ)、コナガ (*Plutella xylostella*) (コナガ)、アグロティス属の一種 (*Agrotis spp.*) (ヨトウムシ)、ニカメイガ (*Chilo suppressalis*) (ニカメイチュウ)、トノサマバッタ (*Locusta migratoria*) (バッタ)、オーストラリアトビバッタ (*Chortiocetes terminifera*) (バッタ)、ディアブロティカ属の一種 (*Diabrotica spp.*) (ネクイムシ)、リンゴハダニ (*Panonychus ulmi*) (リンゴハダニ)、ミカンハダニ (*Panonychus citri*) (ミカンハダニ)、ナミハダニ (*Tetranychus urticae*) (ナミハダニ)、ニセナミハダニ (*Tetranychus cinnabarinus*) (ニセナミハダニ)、ミカンサビダニ (*Phyllocoptuta oleivora*) (ミカンサビダニ)、チャノホコリダニ (*Polyphagotarsonemus latus*) (チャノホコリダニ)、ヒメハダニの一種 (*Brevipalpus spp.*) (ヒメハダニ)、オウシマダニ (*Boophilus microplus*) (ウシマダニ)、アメリカイヌカクマダニ (*Dermacentor variabilis*) (カクマダニ)、ネコノミ (*Ctenocephalides felis*) (ネコノミ)、ハモグリムシの1種 (*Liriomyza spp.*) (ハモグリムシ)、イエバエ (*Musca domestica*) (イエバエ)、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) (カ)、ハマダラカの一種 (

*Anopheles* spp.) (カ)、イエカ属の一種 (*Culex* spp.) (カ)、ルシリア属の一種 (*Lucilia* spp.) (クロバエ)、チャバネゴキブリ (*Blattella germanica*) (ゴキブリ)、ワモンゴキブリ (*Periplaneta americana*) (ゴキブリ)、トウヨウゴキブリ (*Blatta orientalis*) (ゴキブリ)、ムカシシロアリ科のシロアリ (例えば、マストテルメスの一種 (*Mastoterms* spp.))、レイビシロアリ科のシロアリ (例えば、ネオテルメスの一種 (*Neoterms* spp.))、ミゾガシラシロアリ科のシロアリ (例えば、イエシロアリ (*Coptotermes formosanus*))、キアシシロアリ (*Reticulitermes flavipes*)、ヤマトシロアリ (*R. speratus*)、*R. ビルギニクス* (*R. virginicus*)、*R. ヘスペルス* (*R. hesperus*)、および、*R. サントネンシス* (*R. santonensis*)) ならびにシロアリ科のシロアリ (例えばキイロマルガシラシロアリ (*Globitermes sulphureus*))、アカカミアリ (*Solenopsis geminata*) (アカカミアリ)、イエヒメアリ (*Monomorium pharaonis*) (イエヒメアリ)、ハジラミの一種 (*Damalinia* spp.) およびシラミの一種 (*Linognathus* spp.) (ハジラミおよびシラミ)、ネコブセンチュウの一種 (*Meloidogyne* spp.) (ネコブセンチュウ)、グロボデラ属の一種 (*Globodera* spp.) およびシストセンチュウ属の一種 (*Heterodera* spp.) (シストセンチュウ)、ネグサレセンチュウの一種 (*Pratylenchus* spp.) (ネグサレセンチュウ)、バナナネモグリセンチュウの一種 (*Rhodopholus* spp.) (バナナネモグリセンチュウ)、チレンクルス属の一種 (*Tylenchulus* spp.) (ミカンネセンチュウ)、捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) (捻転胃虫)、エレガンスセンチュウ (*Caenorhabditis elegans*) (センチュウ)、毛様線虫属の一種 (*Trichostrongylus* spp.) (胃腸線虫)、ならびに、ノハラナメクジ (*Deroceras reticulatum*) (ナメクジ) が挙げられる。

# 【0321】

上記の有害生物の例は：

ダニ目から、例えば、

アカリツス属の一種 (*Acalitus* spp)、アカルス属の一種 (*Aculus* spp)、アカリカルス属の一種 (*Acaricalus* spp)、アセリア属の一種 (*Aceria* spp)、アシプトコナダニ (*Acarus siro*)、アンブリオンマ属の一種 (*Amblyomma* spp.)、ナガヒメダニ属の一種 (*Argas* spp.)、ウシマダニ属の一種 (*Boophilus* spp.)、ブレビパルパス属の一種 (*Brevipalpus* spp.)、ブリオピア属の一種 (*Bryobia* spp)、カリピトリメルス属の一種 (*Calipitimerus* spp.)、シヨクヒヒゼンダニ属の一種 (*Chorioptes* spp.)、ワクモ (*Dermanyssus gallinae*)、デルマトファゴイデス属の一種 (*Dermatophagoides* spp)、エオテトラニカス属の一種 (*Eotetranychus* spp)、エリオフィエス属の一種 (*Eriophyes* spp.)、ヘミタルソネムス属の一種 (*Hemitarsonemus* spp)、イボマダニ属の一種 (*Hyalomma* spp.)、マダニ属の一種 (*Ixodes* spp.)、オリゴニクス属の一種 (*Olygonychus* spp)、カズキダニ属の一種 (*Ornithodoros* spp.)、ポリファゴタルソネラタス (*Polyphagotarsonellatus*)、パノニクス属の一種 (*Panonychus* spp.)、ミカンサビダニ (*Phyllocoptiruta oleivora*)、フィトネムス属の一種 (*Phytonemus* spp)、ポリファゴタロソネムス属の一種 (*Polyphagotarsonemus* spp)、キュウセンヒゼンダニ属の一種 (*Psoroptes* spp.)、コイタマダニ属の一種 (*Rhipicephalus* spp.)、リゾグリフス属の一種 (*Rhizoglyphus* spp.)、サルコブテス属の一種 (*Sar*

coptes spp.）、ステネオタルソネムス属の一種 (Steneotarsonemus spp.)、ホコリダニ属の一種 (Tarsonemus spp.) およびテトラニクス属の一種 (Tetranychus spp.) ;

シラミ目から、例えば、

ブタジラミ属の一種 (Haematopinus spp.)、リノグナツス属の一種 (Linognathus spp.)、ペディクルス属の一種 (Pediculus spp.)、ペムフィグス属の一種 (Pemphigus spp.) およびフィロキセラ属の一種 (Phylloxera spp.) ;

鞘翅目から、例えば、

アグリオテス属の一種 (Agriotes spp.)、アンフィマロンマジャレ (Amphimallon majale)、セマダラコガネ (Anomala orientalis)、アントノムス属の一種 (Anthrenomus spp.)、アンフォディウス属の一種 (Aphodius spp.)、アスチラスアトロマクラタス (Astylus atromaculatus)、アテニウス属の一種 (Ataenius spp.)、アトマリアリネアリス (aria linearis)、カエトクネマチピアリス (Chaetocnema tibialis)、セロトマ属の一種 (Cerotoma spp.)、コノデルス属の一種 (Conoderus spp.)、コスモポリテス属の一種 (Cosmopolites spp.)、コチニスニチダ (Cotinis nitida)、クルクリオ属の一種 (Curculio spp.)、シクロセファラ属の一種 (Cyclocephala spp.)、デルメステス属の一種 (Dermestes spp.)、ジアブロチカ属の一種 (Diabrotica spp.)、アデルスツノカブト (Diloboderus abderus)、エピラクナ属の一種 (Epilachna spp.)、エレムヌス属の一種 (Eremnus spp.)、ヘテロニクスアラトル (Heteronychus arator)、ヒポテネムスハンペイ (Hypothenemus hampei)、ラグリアファイロサ (Lagria villosa)、コロラドハムシ (Leptinotarsa decemlineata)、リッソルホプトルス属の一種 (Lissorhopterus spp.)、リオゲニス属の一種 (Liogenys spp.)、マエコラスピス属の一種 (Maecolaspis spp.)、アカビロウドコガネ (Maladera castanea)、メガセルス属の一種 (Megascelis spp.)、メリゲテスアエネウス (Meligethes aeneus)、メロロンタ属の一種 (Melolontha spp.)、マイオクロウスアルマツス (Myochrous armatus)、オリジャエフィルス属の一種 (Orycaephilus spp.)、オチオリンクス属の一種 (Otiorynchus spp.)、フィロファーガ属の一種 (Phyllophaga spp.)、フリクチヌス属の一種 (Phlyctinus spp.)、ポピリア属の一種 (Popillia spp.)、プシリオデス属の一種 (Psylliodes spp.)、リソマツスアウブチリス (Rhysomatus aubtilis)、リゾペルタ属の一種 (Rhizopertha spp.)、コガネムシ科 (Scarabaeidae)、シトフィルス属の一種 (Sitophilus spp.)、シトトルガ属の一種 (Sitotroga spp.)、ソマチカス属の一種 (Somaticus spp.)、スフェノフォラス属の一種 (Sphenophorus spp.)、ステルネクススプシグナツス (Sternechus subsignatus)、ゴミムシダマシ属の一種 (Tenebrio spp.)、トリボリウム属の一種 (Tribolium spp.) およびトロゴデルマ属の一種 (Trogoderma spp.) ;

双翅目から、例えば、

ヤブカ属の一種 (Aedes spp.)、ハマダラカ属の一種 (Anopheles spp.)、アンテリゴナソカタ (Antherigona soccata)、オリーブミバエ (Bactrocea oleae)、ビビオホルツラヌス (Bibio hortulanus)、ブラジシア属の一種 (Bradyisia spp.)、カリホラエリスロセファラ (Calliphora erythrocephala)、セラチス属の

10

20

30

40

50

一種 (*Ceratitis* spp.)、オビキンバエ属の一種 (*Chrysomyia* spp.)、イエカ属の一種 (*Culex* spp.)、クテブラ属の一種 (*Cuterebra* spp.)、ダクス属の一種 (*Dacus* spp.)、デリア属の一種 (*Delia* spp.)、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*)、ヒメイエバエ属の一種 (*Fannia* spp.)、ガストロフィラス属の一種 (*Gastrophilus* spp.)、ゲオミザトリプンクタ (*Geomyza tripunctata*)、ツエツエバエ属の一種 (*Glossina* spp.)、ヒフバエ属の一種 (*Hypoderma* spp.)、ヒッポボスカ属の一種 (*Hippobosca* spp.)、リリオミザ属の一種 (*Liriomyza* spp.)、キンバエ属の一種 (*Lucilia* spp.)、メラナグロミザ属の一種 (*Melanagromyza* spp.)、イエバエ属の一種 (*Musca* spp.)、ヒツジバエ属の一種 (*Oestrus* spp.)、オルセオリア属の一種 (*Orseolia* spp.)、オスキネラフリツ (*Oscinella frit*)、アカザモグリハナバエ (*Pegomyia hyoscyami*)、ホルビア属の一種 (*Phorbia* spp.)、ラゴレチス属の一種 (*Rhagoletis* spp.)、リベリアクアドリファシアタ (*Rivelia quadrifasciata*)、スカテラ属の一種 (*Scatella* spp.)、キノコバエ属の一種 (*Sciara* spp.)、サシバエ属の一種 (*Stomoxys* spp.)、アブ属の一種 (*Tabanus* spp.)、タニア属の一種 (*Tannia* spp.) およびガガンボ属の一種 (*Tipula* spp.) ;

10

20

半翅目から、例えば、

アカントコリススカブラトル (*Acanthocoris scabrator*)、アクロステルナム属の一種 (*Acrosternum* spp.)、ウススジカスミカメムシ (*Adelphocoris lineolatus*)、アンブリベルタニチダ (*Amblypelta nitida*)、バチコエリアタラシナ (*Bathycoelia thalassina*)、ブリサス属の一種 (*Blissus* spp.)、トコジラミ属の一種 (*Cimex* spp.)、クラビグララトメントシコリス (*Clavigralla tomentosicollis*)、クレオンチアデス属の一種 (*Creontiades* spp.)、ジスタンチエラテオブロマ (*Distantiella theobroma*)、ジケロプスフルカツス (*Dichelops furcatus*)、ジスデルクス属の一種 (*Dysdercus* spp.)、エデッサ属の一種 (*Edessa* spp.)、オイキスツス属の一種 (*Euchistus* spp.)、ヒメナガメ (*Eurydema pulchrum*)、エウリガステル属の一種 (*Eurygaster* spp.)、クサギカメムシ (*Halyomorpha halys*)、ホルシアスノビレルス (*Horcias nobilellus*)、レプトコリス属の一種 (*Leptocoris* spp.)、メクラカメムシ科の一種 (*Lygus* spp.)、マルガロデス属の一種 (*Margarodes* spp.)、ムルガンチアヒストリオニク (*Murgantia histrionica*)、ネオメガロトムス属の一種 (*Neomegalotomus* spp.)、タバコカスミカメムシ (*Nesidiocoris tenuis*)、ネザラ属の一種 (*Nezara* spp.)、ニシウスシムランス (*Nysius simulans*)、オエバルスインスラリス (*Oebalus insularis*)、ピエスマ属の一種 (*Piesma* spp.)、ピエゾドルス属の一種 (*Piezodorus* spp.)、ロドニウス属の一種 (*Rhodnius* spp.)、サールベルゲラシングラリス (*Sahlbergella singularis*)、スカプトコリスカスタネア (*Scaptocoris castanea*)、スコチノファラ属の一種 (*Scotinophara* spp.)、チアンタ属の一種 (*Thyanta* spp.)、サシガメ属の一種 (*Triatoma* spp.)、ヴァチガイルデンス (*Vatiga illudens*) ;

30

40

アシルトシウムピスム (*Acyrtosium pisum*)、アダルゲス属の一種 (*Adalges* spp.)、アガリアナエンシゲラ (*Agalliana ensige*

50

ra)、アゴノセナタルギオニイ(*Agonoscena targionii*)、アレ  
 ウロジクス属の一種(*Aleurodicus* spp)、アレウロカンツス属の一種(  
*Aleurocanthus* spp)、アレウロロブスバロデンシス(*Aleurolobus barodensis*)、アレウロトリキスフロックス(*Aleurothrixus floccosus*)、アレイロデスブラシカエ(*Aleyrodes brassicae*)、フタテンミドリヨコバイ(*Amarasca biguttula*)、  
 アムリトズスアトキンソニ(*Amritodus atkinsoni*)、アノニジ  
 エラ属の一種(*Aonidiella* spp.)、アリマキ科、ワタアブラムシ属の  
 一種(*Aphis* spp.)、アスピジオツス属の一種(*Aspidiotus* spp.)、ジャガイモヒゲナガアブラムシ(*Aulacorthum solani*)、バク  
 テリセラコツケレリ(*Bactericera cockerelli*)、ベミシア属の  
 一種(*Bemisia* spp)、ブラキカウダス属の一種(*Brachycaudus* spp)、ダイコンアブラムシ(*Brevicoryne brassicae*)、カ  
 コブシラ属の一種(*Cacopsylla* spp)、カバリエラアエゴボジイScop.  
 (*Cavariella aegopodii* Scop.)、セロプラスタ属の一種(*Ceroplaster* spp.)、クリソムファルスアオニジウム(*Chrysomphalus aonidium*)、オンシツマルカイガラムシ(*Chrysomphalus dictyospermi*)、シカデラ属の一種(*Cicadella* spp)、シロオオヨコバイ(*Cofana spectra*)、クリプトミズス属の一種(*Cryptomyzus* spp)、シカツリナ属の一種(*Cicadulina* spp)、ヒラタカタカイガラムシ(*Coccus hesperidum*)、ダルブルスマ  
 イジス(*Dalbulus maidis*)、ジアレウロデス属の一種(*Dialeurodes* spp)、ミカンキジラミ(*Diaphorina citri*)、ジウラフ  
 イスノキシア(*Diuraphis noxia*)、ジサフィス属の一種(*Dysaphis* spp)、カキノヒメヨコバイ、リンゴワタムシ(*Eriosoma larigerum*)、エリスロネウラ属の一種(*Erythroneura* spp.)、カスカ  
 ルジア属の一種(*Gascardia* spp.)、グリカスピスブリンブレコンベイ(*Glycaspis brimblecombei*)、ヒアダフィスシュードブラシカエ(*Hyadaphis pseudobrassicae*)、ヒアロプテルス属の一種(*Hyalopterus* spp)、ヒペロミズスパリズス(*Hyperomyzus pallidus*)、リュウガンズキンヨコバイ(*Idioscopus clypealis*)、ヤコビアスカリビカ(*Jacobiasca lybica*)、ラオデルファ  
 クス属の一種(*Laodelphax* spp.)、ミズキカタカイガラムシ(*Lecanium corni*)、レピドサフェス属の一種(*Lepidosaphes* spp.)、ニセダイコンアブラムシ(*Lopaphis erysimi*)、リオゲニスマイ  
 ギス(*Lyogenys maidis*)、マクロシフム属の一種(*Macrosiphum* spp.)、マハナルワ属の一種(*Mahanarva* spp)、メタカルファ  
 プルイノサ(*Metcalfa pruinosa*)、ムギウスイロアブラムシ(*Metopolophium dirhodum*)、ミンズスクルズス(*Myndus crudus*)、ミズス属の一種(*Myzus* spp.)、ネオトキソプテラ属の一種(*Neotoxoptera* sp)、ツマグロヨコバイ属の一種(*Nephotettix* spp.)、ニラパルバタ属の一種(*Nilaparvata* spp.)、ナシミドリ  
 オオアブラムシ(*Nippolachnus piri* Mats)、オドナスピスルタ  
 エ(*Odonaspis ruthae*)、オレグマラニゲラゼンター(*Oregma lanigera* Zehnter)、ヤマモモコナジラミ(*Parabemisia myricae*)、パラトリオザコツケレリ(*Paratrioza cockerelli*)、バルラトリア属の一種(*Parlatoria* spp.)、ペムフィグス属の  
 一種(*Pemphigus* spp.)、トウモロコシウンカ(*Peregrinus maidis*)、ペルキンシエラ属の一種(*Perkinsiella* spp)、ホッ  
 プイボアブラムシ(*Phorodon humuli*)、フィロキセラ属の一種(*Phy*

10

20

30

40

50

lloxa spp.）、プラノコッカス属の一種 (Planococcus spp.)、  
 プセウダウラカスピス属の一種 (Pseudaulacaspis spp.)、  
 シュードコッカス属の一種 (Pseudococcus spp.)、ワタノミハムシ (Pseudatomoscelis seriatus)、プシラ属の一種 (Psylla spp.)、  
 プルビナリアエチオピカ (Pulvinaria aethiopica)、クアドラズピジオツス属の一種 (Quadraspidotus spp.)、  
 クエサダギガス (Quesada gigas)、イナズマヨコバイ (Recilia dorsalis)、  
 ロパロシフム属の一種 (Rhopalosiphum spp.)、サイセチア属の一種 (Saissetia spp.)、  
 スカホイデウス属の一種 (Scaphoideus spp.)、スチザフィス属の一種 (Schizaphis spp.)、  
 シトビオン属の一種 (Sitobion spp.)、セジロウンカ (Sogatella furcifera)、  
 スピシスチルスフェスチヌス (Spissistilus festinus)、タロファガスプロセルピナ (Tarophagus Proserpina)、  
 トキソプテラ属の一種 (Toxoptera spp.)、トリアレウロデス属の一種 (Trialeurodes spp.)、  
 トリジスカスポロボリ (Tridiscus sporoboli)、トリオニムス属の一種 (Trionymus spp.)、  
 ミカントガリキジラミ (Triozia erytreae)、ニセヤノネカイガラムシ (Unaspis citri)、  
 ジギナフラミゲラ (Zygina flammigera)、ジギニジアスクテラリス (Zyginidia scutellaris) ;

10

20

膜翅目から、例えば、

ヒメハキリアリ属、アルゲ属の一種 (Arge spp.)、アッタ属の一種 (Atta spp.)、  
 セフス属の一種 (Cephus spp.)、ジプリオン属の一種 (Diprion spp.)、マツハバチ科 (Diprionidae)、シマトウヒハバチ (Gilpinia polytoma)、  
 ホプロカンパ属の一種 (Hoplocampa spp.)、ケアリ属の一種 (Lasius spp.)、イエヒメアリ (Monomorium pharaonis)、  
 ネオジプリオン属の一種 (Neodiprion spp.)、クロナガアリ (Pogonomyrmex spp.)、スレノプシスインビクタ (Slenopsis invicta)、  
 ソレノプシス属の一種 (Solenopsis spp.) およびベスパ属の一種 (Vespa spp.) ;

30

等翅目から、例えば、

コプトテルメス属の一種 (Coptotermes spp.)、コルニテルネスクムラン (Cornitermes cumulans)、  
 インシシテルメス属の一種 (Incisitermes spp.)、マクロテルメス属の一種 (Macrotermes spp.)、  
 マストテルメス属の一種 (Mastotermes spp.)、ミクロテルメス属の一種 (Microtermes spp.)、  
 ヤマトシロアリ属の一種 (Reticulitermes spp.) ; ソレノプシスゲミナーテ (Solenopsis geminate)、

鱗翅目から、例えば、

アクレリス属の一種 (Accleris spp.)、アドキソフィエス属の一種 (Adoxophyes spp.)、  
 アエゲリア属の一種 (Aegeria spp.)、アグロティス属の一種 (Agrotis spp.)、アラバマアルギラセア (Alabama argillaceae)、  
 アミロイス属の一種 (Amylois spp.)、アンチカルシアゲマトリス (Anticarsia gemmatalis)、  
 アルチップス属の一種 (Archips spp.)、アルギレスチア属の一種 (Argyresthia spp.)、  
 アルギロタエニア属の一種 (Argyrotaenia spp.)、アウトグラファ属の一種 (Autographa spp.)、  
 ブックラトリクスツルベリエラ (Bucculatrix thurberiella)、アフリカズイム (Busseola fusca)、  
 スジマラダメイガ (Cadra cautella)、モモシンクイガ (Carposina nipponensis)、  
 チロ属の一種 (Ch

40

50

ilo spp. )、コリストネウラ属の一種 (Choristoneura spp. )、クリソテウチアトピアリア (Chrysoteuchia topiaria)、ブドウホソハマキ (Clysia ambiguelia)、クナファロクロシス属の一種 (Cnaphalocrocis spp. )、クネファシア属の一種 (Cnephasia spp. )、コチリス属の一種 (Cochylis spp. )、コレオフォラ属の一種 (Coleophora spp. )、コリアスレスビア (Colias lesbia)、ワタアカキリバ (Cosmophila flava)、クラムバス属の一種 (Crambus spp. )、ケブカノメイガ (Crocidolomia binotalis)、クリプトフレビアロイコトレタ (Cryptophlebia leucotreta)、シダリマベルスペクトリス (Cydalima perspectalis) 10  
 シジア属の一種 (Cydia spp. )、ジアファニアベルスペクトリス (Diaphania perspectalis)、ジアトラエア属の一種 (Diatraea spp. )、ジパロプシスカスタネア (Diparopsis castanea)、エアリアス属の一種 (Earias spp. )、エルダナサッカリナ (Eldana saccharina)、エフェスチア属の一種 (Ephestia spp. )、エピノチア属の一種 (Epinotia spp. )、エスチグメネアクレア (Estigmene acrea)、エチエラジンキネラ (Etiella zinckinella)、オイコスマ属の一種 (Eucosma spp. )、ブドウホソハマキ (Eupoeilia ambiguelia)、ユープロクチス属の一種 (Euproctis spp. )、エウクソア属の一種 (Euxoa spp. )、フェルチアジャクリフェリア (Feltia jaculiferia) 20  
 グラホリタ属の一種 (Grapholita spp. )、ヘディアヌビフェラナ (Hedya nubiferana)、ヘリオティス属の一種 (Heliothis spp. )、ハイマダラノメイガ (Hellula undalis)、ヘルペトグラマ属の一種 (Herpetogramma spp. )、アメリカシロヒトリ (Hyphantria cunea)、ケイフェリアリコペルシセラ (Keiferia lycopersicella)、モロコシマダラメイガ (Lasmopalpus lignosellus)、レウコブテラシテラ (Leucoptera scitella)、リトコレチス属の一種 (Lithocolletis spp. )、ホソバヒメハマキ (Lobesia botrana)、ロキソステゲビフィダリス (Loxostege bifidalis) 30  
 リマントリア属の一種 (Lymantria spp. )、リオネチア属の一種 (Lyonetia spp. )、マラコソマ属の一種 (Malacosoma spp. )、ヨトウガ (Mamestra brassicae)、タバコスズメガ (Manduca sexta)、ミチムナ属の一種 (Mythimna spp. )、ノクツア属の一種 (Noctua spp. )、オペロフテラ属の一種 (Operophtera spp. )、オルニオデスインディカ (Orniodes indica)、アワノメイガ (Ostrinia nubilalis)、パメネ属の一種 (Pammene spp. )、パンデミス属の一種 (Pandemis spp. )、マツキリガ (Panolis flammea)、パパイマネブリス (Papaipema nebris)、ワタアカミムシ (Pectinophora gossypiella) 40  
 ペリレウコブテラコッフエエラ (Perileucoptera coffeella)、シュードレチアウニプンクタ (Pseudaletia unipuncta)、ジャガイモガ (Phthorimaea operculella)、モンシロチョウ (Pieris rapae)、ピエリス属の一種 (Pieris spp. )、コナガ (Plutella xylostella)、プレイス属の一種 (Prays spp. )、シュードブルシア属の一種 (Pseudoplusia spp. )、ラキプルシアヌ (Rachiplusia nu)、リチアアルビコスタ (Richia albicosta)、シルボファガ属の一種 (Scirpophaga spp. )、セサミア属の一種 (Sesamia spp. )、スパルガノチス属の一種 (Sparganothis spp. )、スポドプテラ属の一種 (Spodoptera spp. ) 50  
 シレブタデロガテ (Sylepta derogate)、シナン



テドン属の一種 (*Synanthedon* spp.)、タウメトポエア属の一種 (*Thaumetopoea* spp.)、トルトリックス属の一種 (*Tortrix* spp.)、イラクサギンウワバ (*Trichoplusia ni*)、トマトキバガ (*Tuta absoluta*) およびスガ属の一種 (*Yponomeuta* spp.) ;

食毛目から、例えば、

ダマリネア属の一種 (*Damalinea* spp.) およびケモノハジラミ属の一種 (*Trichodectes* spp.) ;

直翅目から、例えば、

ゴキブリ属の一種 (*Blatta* spp.)、チャバネゴキブリ属の一種 (*Blattella* spp.)、ケラ属の一種 (*Gryllotalpa* spp.)、マデラゴキブリ (*Leucophaea maderae*)、トノサマバッタ属の一種 (*Locusta* spp.)、ネオクルチラヘキサダクチラ (*Neocurtilla hexadactyla*)、ワモンゴキブリ属の一種 (*Periplaneta* spp.)、スカプテリスカス属の一種 (*Scapteriscus* spp) およびコオロギ属の一種 (*Schistocerca* spp.) ;

チャタテムシ目から、例えば、

リボセリス属の一種 (*Liposcelis* spp.) ;

ノミ目から、例えば、

ナガノミ属の一種 (*Ceratophyllus* spp.)、イヌノミ属の一種 (*Ctenocephalides* spp.) およびケオプスネズミノミ (*Xenopsylla cheopis*) ;

総翅目から、例えば、

カリオトリプスファセオリ (*Calliothrips phaseoli*)、ハナアザミウマ属の一種 (*Frankliniella* spp.)、ヘリオトリプス属の一種 (*Heliothrips* spp)、ヘルシノトリプス属の一種 (*Hercinothrips* spp.)、パルテノトリプス属の一種 (*Parthenothrips* spp)、シルトトリプスアウランチ (*Scirtothrips aurantii*)、ダイズアザミウマ (*Sericothrips variabilis*)、タエニオトリプス属の一種 (*Taeniothrips* spp.)、トリプス属の一種 (*Thrips* spp) ;

シミ目から、例えば、

セイヨウシミ (*Lepisma saccharina*)

である。

#### 【0322】

本発明による有効成分は、特に農業、園芸および森林における有用な植物および観賞用植物といった植物、または、果実、花、群葉、茎、塊茎あるいは根などのこのような植物の器官、ならびに、いくつかの事例においては、さらにはこれらの有害生物に対して保護されたままである後の時点で形成される植物器官で特に生じる上述のタイプの有害生物を防除、すなわち、牽制または殺処分するために用いられることが可能である。

#### 【0323】

好適な対象作物は、特に、コムギ、オオムギ、ライ麦、カラスムギ、イネ、トウモロコシまたはモロコシなどの穀類；テンサイまたは飼料ビートなどのビート；例えば、リンゴ、セイヨウナシ、セイヨウスモモ、モモ、アーモンド、サクランボなどの仁果類、石果類あるいは軟果類、または、例えばイチゴ、ラズベリーあるいはブラックベリーといった液果類といった果実；インゲンマメ、レンズマメ、エンドウマメまたはダイズなどのマメ科作物；アブラナ、マスタード、ケシ、オリーブ、ヒマワリ、ココナツ、トウゴマ、カカオまたは落花生などの油料作物；カボチャ、キュウリまたはメロンなどのウリ科植物；綿、亜麻、アサまたはジュートなどの繊維植物；オレンジ、レモン、グレープフルーツまたはタンジェリンなどの柑橘果実；ハウレンソウ、レタス、アスパラガス、キャベツ、ニンジン、タマネギ、トマト、ジャガイモまたはピーマンなどの野菜；アボカド、シナモンまた

10

20

30

40

50

は樟脳などのクスノキ科；ならびに、タバコ、堅果、コーヒー、ナス、サトウキビ、茶、コショウ、ブドウ、ホップ、オオバコ科、ラテックス植物および観賞用植物である。

【0324】

植物種または植物変種、これらの場所、および、栽培条件（土壌、天候、植生期間、肥料）に応じて、本発明による処理はまた、超相乗の効果をもたらし得る。それ故、例えば、施用量の低減、および／または、作用範囲の広範化、および／または、より良好な植物成長をもたらす本発明による組成物の作用の増加、高温もしくは低温に対する許容性の増加、干ばつに対する許容性の増加、もしくは、水または土壌塩含有量に対する許容性の増加、開花能の増加、収穫がより容易である促進された成熟、収量の増加、収穫した産物の品質および／もしくは栄養価の向上、収穫した産物の保管能および／もしくは加工性の向上が可能であり、これは実際に想定される効果を超える。

10

【0325】

一般に、式Ⅰの化合物および毒性緩和剤は、本発明に係る有効成分の（少なくとも）１種を含むと共に、意図される目標および流行している状況に適合するように選択されるべきである、乳化性濃縮物、懸濁液濃縮物、直接的にスプレーもしくは希釈可能な溶液、延展可能なペースト、希釈エマルジョン、可溶性粉末、分散性粉末、水和剤、粉剤、顆粒、または、高分子物質中への内包物などの組成物として適用される。

【0326】

これらの組成物において、有効成分は、純粋な形態で採用されるか、例えば特定の粒径の固体有効成分で採用されるか、または、好ましくは、例えば溶剤もしくは固体キャリアといった増量剤、もしくは、表面活性化合物（界面活性剤）などの、配合物の技術分野において従来から用いられている助剤の（少なくとも）１種と一緒に採用される。

20

【0327】

好適な溶剤の例は以下のとおりである。非水素化または部分水素化芳香族炭化水素、好ましくは、キシレン混合物、アルキル化ナフタレンまたはテトラヒドロナフタレンなどの画分C 8 ~ C 12のアルキルベンゼン；パラフィンまたはシクロヘキサンなどの脂肪族または脂環式炭化水素；エタノール、プロパノールまたはブタノールなどのアルコール；プロピレングリコール、ジプロピレングリコールエーテル、エチレングリコールもしくはエチレングリコールモノメチルエーテルあるいはエチレングリコールモノエチルエーテルなどのグリコールおよびこれらのエーテルおよびエステル；シクロヘキサノン、イソホロンまたはジアセトンアルコールなどのケトン；N - メチルピロリド - 2 - オン、ジメチルスルホキシドまたはN , N - ジメチルホルムアミドなどの強極性溶剤；水；未エポキシ化もしくはエポキシ化ナタネ油、ひまし油、ココナツ油またはダイズ油などの未エポキシ化もしくはエポキシ化植物油；ならびに、シリコンオイル。

30

【0328】

例えば粉剤および分散性粉末に用いられる固体キャリアは、原則として、方解石、タルク、カオリン、モンモリロナイトまたはアタパルジャイトなどの粉末化した天然の鉱物である。物理特性を向上するために、シリカまたは吸収性ポリマーを高度に分散させることもまた可能である。顆粒用の好適な粒状の吸着性のキャリアは、軽石、れんがの粗粒、セピオライトまたはベントナイトなどの多孔性タイプであり、好適な非吸着性キャリア材料は方解石または砂である。加えて、特にドロマイトまたは粉碎された植物残渣といった、無機質または有機質の多数の粒状化材料が用いられることが可能である。

40

【0329】

好適な表面活性化合物は、配合される有効成分のタイプに応じて、良好な乳化、分散および湿潤化特性を有する、ノニオン性、カチオン性および／あるいはアニオン性界面活性剤、または、界面活性剤混合物である。下記の界面活性剤は単なる例とみなされるべきであり；配合物の技術分野において従来から用いられていると共に、本発明に好適であるさらなる界面活性剤が関連する文献中に多数記載されている。

【0330】

好適なノニオン性界面活性剤は、およそ３個～およそ３０個のグリコールエーテル基お

50

よびおよそ 8 個～およそ 20 個の炭素原子を（シクロ）脂肪族炭化水素ラジカル中に、または、およそ 6 個～およそ 18 個の炭素原子をアルキルフェノールのアルキル部分中に含有していてもよい、特に、脂肪族もしくは脂環式アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪酸またはアルキルフェノールのポリグリコールエーテル誘導体である。また、1 個～およそ 10 個の炭素原子をアルキル鎖中に有する、ならびに、およそ 20 個～およそ 250 個のエチレングリコールエーテル基およびおよそ 10 個～およそ 100 個のプロピレングリコールエーテル基を有する、ポリプロピレングリコール、エチレンジアミノポリプロピレングリコールまたはアルキルポリプロピレングリコールとの水溶性ポリエチレンオキシド付加物が好適である。通常、上述の化合物は、プロピレングリコール単位当たり 1 個～およそ 5 個のエチレングリコール単位を含有する。記載し得る例は、ノニルフェノキシポリエトキシエタノール、ヒマシ油ポリグリコールエーテル、ポリプロピレングリコール/ポリエチレンオキシド付加物、トリブチルフェノキシポリエトキシエタノール、ポリエチレングリコールまたはオクチルフェノキシポリエトキシエタノールである。また、ポリオキシエチレンソルビタントリオレートなどのポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステルが好適である。

10

#### 【0331】

カチオン性界面活性剤は、特に、一般に置換基として、およそ 8～およそ 22 C 原子の少なくとも 1 つのアルキルラジカルを有し、さらなる置換基として（未ハロゲン化もしくはハロゲン化）低級アルキルまたはヒドロキシアルキルまたはベンジルラジカルを有する第 4 級アンモニウム塩である。塩は、ハロゲン化物、硫酸メチルまたは硫酸エチルの形態であることが好ましい。例は、塩化ステアリルトリメチルアンモニウムおよび臭化ベンジルビス（2 - クロロエチル）エチルアンモニウムである。

20

#### 【0332】

好適なアニオン性界面活性剤の例は、水溶性セッケンまたは水溶性合成表面活性化合物である。好適なセッケンの例は、オレイン酸もしくはステアリン酸、または、例えばココナツもしくはトール油から入手可能である天然脂肪酸混合物のナトリウムまたはカリウム塩などのおよそ 10～およそ 22 C 原子を有する脂肪酸のアルカリ、アルカリ土類あるいは（無置換または置換）アンモニウム塩であり；脂肪酸のメチルタウレートもまた記載しておかなければならない。しかしながら、特に脂肪族スルホン酸塩、脂肪族硫酸塩、スルホン化ベンズイミダゾール誘導体またはアルキルアリアルスルホン酸塩といった合成界面活性剤がより頻繁に用いられる。原則として、脂肪族スルホン酸塩および脂肪族硫酸塩はアルカリ、アルカリ土類あるいは（置換または無置換）アンモニウム塩として存在しており、これらは、一般に、アシルラジカルのアルキル部分を含んでいるとも理解されるアルキルであるおよそ 8～およそ 22 C 原子のアルキルラジカルを有し；記載され得る例は、リグノスルホン酸、ドデシル硫酸エステル、または、天然の脂肪酸から調製される脂肪族アルコール硫酸塩混合物のナトリウムまたはカルシウム塩である。この群はまた、脂肪族アルコール/エチレンオキシド付加物の硫酸エステルおよびスルホン酸の塩を含む。スルホン化ベンズイミダゾール誘導体は、2 つのスルホニル基とおよそ 8～およそ 22 C 原子の脂肪酸ラジカルとを含有していることが好ましい。アルキルアリアルスルホン酸塩の例は、デシルベンゼンスルホン酸、ジブチルナフタレンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸/ホルムアルデヒド縮合物のナトリウム、カルシウムまたはトリエタノールアンモニウム塩である。しかも、p - ノニルフェノール/（4 - 14）エチレンオキシド付加物のリン酸エステルまたはリン脂質の塩などの好適なリン酸塩もまた可能である。さらに好適なリン酸塩は、高性能油性補助剤である、リン酸と脂肪族もしくは芳香族アルコールとのトリス - エステル、および/または、アルキルホスホン酸と脂肪族もしくは芳香族アルコールとのビス - エステルである。これらのトリス - エステルは、例えば国際公開第 0147356 号パンフレット、国際公開第 0056146 号パンフレット、欧州特許出願公開第 A - 0579052 号明細書あるいは欧州特許出願公開第 A - 1018299 号明細書に記載されているか、または、化学名で市販されている。新規組成物において用いられるリン酸の好ましいトリス - エステルは、トリス - （2 - エチルヘキシル）リン酸、トリス

30

40

50

- n - オクチルリン酸およびトリス - ブトキシエチルリン酸であり、ここでは、トリス - (2 - エチルヘキシル)リン酸が最も好ましい。アルキルホスホン酸の好適なビス - エステルは、ビス - (2 - エチルヘキシル) - (2 - エチルヘキシル) - ホスホネート、ビス - (2 - エチルヘキシル) - (n - オクチル) - ホスホネート、ジブチル - ブチルホスホネートおよびビス (2 - エチルヘキシル) - トリプロピレン - ホスホネートであり、ここでは、ビス - (2 - エチルヘキシル) - (n - オクチル) - ホスホネートが特に好ましい。

#### 【0333】

本発明による組成物は、好ましくは、植物もしくは動物由来の油、鉱油、このような油のアルキルエステル、または、このような油および油誘導体の混合物を含む添加剤をさらに含んでいることが可能である。本発明に係る組成物中において用いられる油添加剤の量は、一般に、スプレー混合物を基準として0.01～10%である。例えば、油添加剤は、スプレー混合物が調製された後に、所望の濃度でスプレータンク中に添加されることが可能である。好ましい油添加剤は、鉱油；または、例えば、ADIGOR（登録商標）およびMERO（登録商標）などのナタネ油；オリーブ油あるいはヒマワリ油；AMIGO（登録商標）（Rhône-Poulenc Canada Inc.）などの乳化植物性油；例えばメチル誘導体といった植物由来の油のアルキルエステルといった植物由来の油；または、魚油もしくは牛脂などの動物由来の油を含む。好ましい添加剤は、例えば、有効成分として、基本的に80重量%の魚油のアルキルエステル、および、15重量%のメチル化ナタネ油、および、5重量%の通例の乳化剤、および、pH修飾剤を含有する。特に好ましい油添加剤は、特に、 $C_{12} \sim C_{18}$ 脂肪酸のメチル誘導体といった $C_8 \sim C_{22}$ 脂肪酸のアルキルエステルを含み、例えばラウリン酸、パルミチン酸およびオレイン酸のメチルエステルが重要である。これらのエステルは、ラウリン酸メチル（CAS - 111 - 82 - 0）、パルミチン酸メチル（CAS - 112 - 39 - 0）およびオレイン酸メチル（CAS - 112 - 62 - 9）として公知である。好ましい脂肪酸メチルエステル誘導体は、Emery（登録商標）2230および2231（Cognis GmbH）である。これらのおよび他の油誘導体はまた、Compendium of Herbicide Adjuvants, 5th Edition, Southern Illinois University, 2000から公知である。また、アルコキシル化脂肪酸を本発明の組成物において添加剤として使用可能であり、ならびに、国際公開第08/037 373号パンフレットに記載されているポリメチルシロキサン系添加剤が使用可能である。

#### 【0334】

油添加剤の適用および作用は、これらを、ノニオン性、アニオン性またはカチオン性界面活性剤などの表面活性物質と組み合わせることによりさらに向上されることが可能である。好適なアニオン性、ノニオン性およびカチオン性界面活性剤の例が、国際公開第97/34485号パンフレットの第7および8頁に列挙されている。好ましい表面活性物質は、ドデシル - ベンジルスルホネートタイプのアニオン性界面活性剤、特にそのカルシウム塩であり、また、脂肪族アルコールエトキシレートタイプのノニオン性界面活性剤である。5～40のエトキシ化度を有するエトキシ化 $C_{12} \sim C_{22}$ 脂肪族アルコールが特に好ましい。市販されている界面活性剤の例はGenapolタイプ（Clariant AG）である。また、特に、例えばSilwet L-77（登録商標）として市販されているポリアルキル - オキシド - 修飾ヘプタメチルトリシロキサンであるシリコーン界面活性剤が好ましく、また、過フッ素化界面活性剤が好ましい。添加剤全体に対する表面活性物質の濃度は、一般に1～30重量%である。油もしくは鉱油または界面活性剤とのその誘導体の混合物を構成する油添加剤の例は、Edenor ME SU（登録商標）、Turbocharge（登録商標）（Syngenta AG, CH）およびActipron（登録商標）（BP Oil UK Limited, GB）である。

#### 【0335】

前記表面活性物質はまた、配合物中に単独で、すなわち、油添加剤を伴わずに用いられ

10

20

30

40

50

得る。

【0336】

しかも、有機溶剤の油添加剤／界面活性剤混合物への添加は、作用のさらなる増強に寄与することが可能である。好適な溶剤は、例えば、S o l v e s s o (登録商標) (E S S O) および A r o m a t i c S o l v e n t (登録商標) (E x x o n C o r p o r a t i o n) である。このような溶剤の濃度は、総重量の10～80重量%であることが可能である。溶剤との混和物であり得るこのような油添加剤は、例えば、米国特許第A - 4 8 3 4 9 0 8号明細書に記載されている。ここに開示されている市販の油添加剤は、名称M E R G E (登録商標) (B A S F C o r p o r a t i o n) により公知である。本発明により好ましいさらなる油添加剤は、S C O R E (登録商標) (S y n g e n t a C r o p P r o t e c t i o n C a n a d a) である。

10

【0337】

上記に列挙した油添加剤に追加して、本発明に係る組成物の作用を増強するために、アルキルピロリドンの配合物(例えばA g r i m a x (登録商標))をスプレー混合物に添加することも可能である。例えば、ポリアクリルアミド、ポリビニル化合物またはポリ - 1 - p - メンテン(例えばB o n d (登録商標)、C o u r i e r (登録商標)またはE m e r a l d (登録商標))などの合成ラテックスの配合物もまた用いられることが可能である。例えばE u r o g k e m P e n - e - t r a t e (登録商標)といったプロピオン酸を含有する溶液もまた作用増強剤としてスプレー混合物に混合することが可能である。

20

【0338】

原則として、組成物は、0.1～99%、特に0.1～95%の式Iの有効成分、および、1～99.9%、特に5～99.9%の少なくとも1種の固体または液体補助剤を含み、原則として、組成物の0～25%、特に0.1～20%が界面活性剤であることが可能である(各事例における%は重量パーセントを意味する)。濃縮組成物が市販の製品には好ましい傾向にあるが、最終消費者は、原則として、有効成分の濃度が実質的に低い希釈組成物を用いる。

【0339】

組成物はまた、例えば未エポキシ化もしくはエポキシ化植物性油(例えばエポキシ化ココナツ油、ナタネ油またはダイズ油)といった安定化剤、例えばシリコン油といった消泡剤、防腐剤、粘度調節剤、バインダおよび／あるいは粘着剤などのさらなる固体もしくは液体助剤；本発明により用いられる化合物の効力を増強することが可能である、国際公開第08/017388号パンフレットに記載されている硝酸アンモニウムおよび尿素などの、特に窒素含有肥料といった肥料；または、本発明により用いられる化合物の効力を増強することが可能であると共にアルコキシル化脂肪酸などの浸透促進剤と組み合わせられて用いられることが可能である、国際公開第07/068427号パンフレットおよび国際公開第07/068428号パンフレットに記載の特にハロゲン化物、(水素)硫酸塩、硝酸塩、(水素)炭酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、ギ酸塩および酢酸塩といった、例えばアンモニウムまたはホスホニウム塩といった特定の効果を達成するための他の有効成分；殺菌剤、殺菌・殺力ピ剤、抗線虫薬、植物活性剤、殺軟体動物剤あるいは除草剤を含んでいることが可能である。

30

40

【0340】

本発明による組成物は、それ自体は公知の様式で、助剤の不在下に、例えば粉碎し、ふるいにかけ、および／または、固体有効成分を圧縮することにより調製され、ならびに、少なくとも1種の助剤の存在下に、例えば完全に混合し、および／または、有効成分を助剤と共に粉碎することにより調製される。組成物のこれらの調製プロセス、および、これらの組成物の調製のための化合物Iの使用もまた本発明の主題である。

【0341】

他の態様において、本発明は、有害生物または有害生物の生息地または有害生物による襲撃に感受性である植物を、殺虫的に、殺線虫的にまたは殺軟体動物的に有効量の本発明

50

の組成物で処理するステップを含む有害生物を駆除および防除する方法を提供する。

【0342】

吹付け、噴霧、散粉、はけ塗り、粉衣、散布または流し込み (pouring) (これらは、現行の状況の意図される目的に適合するよう選択されるべきである) などの組成物を適用する方法、すなわち、上述のタイプの有害生物を防除する方法、および、有害生物を防除するための組成物の使用が本発明の他の主題である。典型的な濃度割合は 0.1 ~ 1000 ppm、好ましくは 0.1 ~ 500 ppm の有効成分である。1 ヘクタール当たりの適用割合は、一般に 1 ~ 2000 g の有効成分 / ヘクタールであり、特に 10 ~ 1000 g / ha、好ましくは 10 ~ 600 g / ha である。

【0343】

作物保護分野における 1 つの好ましい適用方法は植物の群葉への適用 (葉面施用) であり、問題となっている有害生物による侵襲の危険性と合うよう頻度および適用割合を選択することが可能である。あるいは、有効成分は、植物の生息地に液体組成物を灌注することにより、または、例えば土壌といった植物の生息地に、固体形態の有効成分を例えば顆粒の形態で取り込ませることにより (土壌施用)、根系を介して植物に到達させることが可能である (組織的作用)。水田イネ作物の場合には、このような顆粒を湛水した水田中に計量することが可能である。

【0344】

本発明による組成物はまた、果実、塊茎あるいは穀粒、または、苗床植物などの例えば種子といった植物繁殖体の上述のタイプの有害生物からの保護にも好適である。繁殖体は植えられる前に組成物で処理されることが可能であり、例えば種子を播種前に処理することが可能である。あるいは、組成物は、穀粒を液体組成物中に液浸することにより、または、固体組成物の層を適用することにより、種子穀粒に適用することが可能である (コーティング)。例えば孔あけの最中に種子畝間といった適用場所に繁殖体が植えられる場合に、組成物を適用することも可能である。植物繁殖体に対するこれらの処理法およびこのようにして処理された植物繁殖体が発明のさらなる主題である。

【0345】

本発明による組成物のさらなる適用方法は、土壌への点滴適用、根鱗茎または塊茎などの植物の部分の浸漬、土壌への灌注、ならびに、土壌注入を含む。これらの方法は技術分野において公知である。

【0346】

本発明による組成物を、殺虫剤、殺ダニ剤、殺線虫剤または殺軟体動物剤として、有害生物、有害生物の生息地または有害生物による襲撃に感受性である植物に適用するために、式 I の化合物および毒性緩和剤は、通常は、式 I の化合物に追加して、本明細書、または、例えば、欧州特許第 B - 1062217 号明細書に記載のとおり、好適な不活性希釈剤またはキャリア、および、任意により、表面活性剤 (SFA) の形態での配合補助剤を含む組成物に配合される。SFA は、界面張力を低下させることにより界面 (例えば、液体 / 固体、液体 / 空気または液体 / 液体界面) の特性を変性させ、これにより、他の特性 (例えば分散性、乳化性および湿潤性) に変化をもたらすことが可能である化学薬品である。すべての組成物 (固体および液体配合物の両方) は、重量を基準として、0.0001 ~ 95 %、より好ましくは 1 ~ 85 %、例えば 5 ~ 60 % の式 I の化合物を含んでいることが好ましい。組成物は、一般に、式 I の化合物が 0.1 g ~ 10 kg / ヘクタール、好ましくは 1 g ~ 6 kg / ヘクタール、より好ましくは 1 g ~ 1 kg / ヘクタールの割合で適用されるよう有害生物の防除に用いられる。

【0347】

種子粉衣において用いられる場合、式 I の化合物は、1 キログラムの種子を基準として、0.0001 g ~ 10 g (例えば 0.001 g または 0.05 g)、好ましくは 0.005 g ~ 10 g、より好ましくは 0.005 g ~ 4 g の割合で用いられる。

【0348】

組成物は、散粉用粉末 (DP)、可溶性粉末 (SP)、水溶性顆粒 (SG)、水分散性

10

20

30

40

50

顆粒（WG）、水和剤（WP）、顆粒（GR）（徐放性または速放性）、可溶性濃縮物（SL）、混油性液体（OL）、超低体積液体（UL）、乳化性濃縮物（EC）、分散性濃縮物（DC）、エマルジョン（水中油型（EW）および油中水型（EO）の両方）、マイクロエマルジョン（ME）、懸濁液濃縮物（SC）、油系懸濁液濃縮物（OD）、エアロゾル、噴霧／燻煙配合物、カプセル懸濁液（CS）および種子処理配合物を含む多数の配合物タイプから選択可能である。いずれかの事例において選択される配合物タイプは、想定される特定の目的、ならびに、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤の物理的、化学的および生物学的特性に応じることとなる。

#### 【0349】

散粉用粉末（DP）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤を、1種以上の固体希釈剤（例えば天然クレイ、カオリン、葉ろう石、ペントナイト、アルミナ、モンモリロナイト、キースラガー、チョーク、珪藻土、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムおよび炭酸マグネシウム、硫黄、生石灰、穀粉、タルク、ならびに、他の有機および無機固体キャリア）と混合し、混合物を微粉末に機械的に粉砕することにより調製され得る。

#### 【0350】

可溶性粉末（SP）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤を、1種以上の水溶性無機塩（重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウムあるいは硫酸マグネシウムなど）、または、1種以上の水溶性有機固形分（多糖類など）、および、任意により、1種以上の湿潤剤、1種以上の分散剤、または、前記薬剤の混合物と混合して、水分散性／溶解度を向上させることにより調製され得る。次いで、混合物は、微粉末に粉砕される。同様の組成物が粒状化されて水溶性顆粒（SG）が形成されてもよい。

#### 【0351】

水和剤（WP）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤を、1種以上の固体希釈剤またはキャリア、1種以上の湿潤剤、および、好ましくは1種以上の分散剤、および、任意により、1種以上の懸濁剤と混合して、液体中における分散性を促進させることにより調製され得る。次いで、混合物は微粉末に粉砕される。同様の組成物が粒状化されて水分散性顆粒（WG）が形成されてもよい。

#### 【0352】

顆粒（GR）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤と1種以上の粉末化された固体希釈剤もしくはキャリアとの混合物を造粒することにより、または、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤（または、好適な薬剤中のその溶液）を多孔性粒状材料（軽石、アタパルジャイトクレイ、フーラー土、キースラガー、珪藻土または粉砕したトウモロコシ穂軸など）中に吸収させることにより予め形成されたブランク顆粒から、または、硬質核材料（砂、ケイ酸、鉱物の炭酸塩、硫酸塩またはリン酸塩など）に式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤（または、好適な薬剤中のその溶液）を吸着させ、必要に応じて乾燥させることにより形成され得る。吸収または吸着を補助するために通例用いられる薬剤としては、溶剤（脂肪族および芳香族石油系溶剤、アルコール、エーテル、ケトンならびにエステルなど）、および、固着剤（ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、デキストリン、糖質および植物性油など）が挙げられる。1種以上の他の添加剤もまた顆粒中に含まれていてもよい（例えば乳化剤、湿潤剤または分散剤）。

#### 【0353】

分散性濃縮物（DC）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤を、水、または、ケトン、アルコールもしくはグリコールエーテルなどの有機溶剤中に溶解させることにより調製され得る。これらの溶液は表面活性剤を含有していてもよい（例えば、水による希釈を向上させ、または、スプレータンク中における結晶化を防止するため）。

#### 【0354】

乳化性濃縮物（EC）または水中油型エマルジョン（EW）は、式Ⅰの化合物および任意により毒性緩和剤を、有機溶剤（任意により1種以上の湿潤剤、1種以上の乳化剤または前記薬剤の混合物を含有する）中に溶解させることにより調製され得る。ECにおける使用に好適な有機溶剤としては、芳香族炭化水素（アルキルベンゼンまたはアルキルナフ

10

20

30

40

50

タレンなどであり、SOLVESSO 100、SOLVESSO 150およびSOLVESSO 200により例示される；SOLVESSOは登録商標である）、ケトン（シクロヘキサノンまたはメチルシクロヘキサノンなど）およびアルコール（ベンジルアルコール、フルフリルアルコールまたはブタノールなど）、N-アルキルピロリドン（N-メチルピロリドンまたはN-オクチルピロリドンなど）、脂肪酸のジメチルアミド（ $C_8 \sim C_{10}$ 脂肪酸ジメチルアミドなど）および塩素化炭化水素が挙げられる。EC生成物は、水が添加されると自然に乳化して、適切な器具によるスプレー適用を可能とする十分な安定性を有するエマルジョンをもたらす得る。EWの調製は、液体（室温で液体ではない場合には、典型的には70℃未満である適切な温度で溶融されてもよい）として、または、溶液（適切な溶剤中に溶解させることにより）で式Iの化合物および任意により毒性緩和剤を得るステップ、次いで、得られた液体または溶液を1種以上のSFAを含有する水中に高せん断化で乳化させてエマルジョンを生成するステップを含む。EWにおける使用に好適な溶剤としては、植物性油、塩素化炭化水素（クロロベンゼンなど）、芳香族溶剤（アルキルベンゼンまたはアルキルナフタレンなど）および水溶性が低い他の適切な有機溶剤が挙げられる。

10

#### 【0355】

マイクロエマルジョン（ME）は、水を、1種以上の溶剤および1種以上のSFAのブレンドと混合して、熱力学的に安定な等方性の液体配合物を自然に生成することにより調製され得る。最初、式Iの化合物および任意により毒性緩和剤は、水または溶剤/SFAブレンドのいずれかの中に存在している。MEにおける使用に好適な溶剤としては、ECまたはEWにおける使用に関して本明細書中に既述のものが挙げられる。MEは、水中油型または油中水型の系（この系の存在は、伝導率測定により測定され得る）であり得ると共に、同一の配合物中に水溶性および油溶性有害生物防除剤を混合するために好適であり得る。MEは、水中への希釈に好適であり、マイクロエマルジョンのままであるか、または、従来の水中油型エマルジョンを形成する。

20

#### 【0356】

懸濁液濃縮物（SC）は、式Iの化合物および任意により毒性緩和剤の微細な不溶性固体粒子の水性または非水性懸濁液を含んでいてもよい。SCは、固体化合物を、好適な媒体中で、任意により1種以上の分散剤と共にボールミルまたはビーズミルに供して、化合物の微細な粒子懸濁液を生成することにより調製され得る。1種以上の湿潤剤が組成物に含まれていてもよく、懸濁剤が粒子の沈降速度を低減させるために含まれていてもよい。あるいは、式Iの化合物および任意により毒性緩和剤は、乾式ミルに供され、本明細書において既述の薬剤を含有する水中に添加されて、所望の最終生成物が生成されてもよい。

30

#### 【0357】

油系懸濁液濃縮物（OD）は、式Iの化合物および任意により毒性緩和剤の微細な不溶性の固体粒子を有機流体（例えば、少なくとも1種の鉱油または植物性油）中に懸濁させることにより同様に調製され得る。ODは、少なくとも1種の浸透促進剤（例えば、アルコールエトキシレートまたは関連する化合物）、少なくとも1種のノニオン性界面活性剤および/または少なくとも1種のアニオン性界面活性剤、ならびに、乳化剤、抑泡剤、防腐剤、抗酸化剤、色素および/または不活性充填材の群からの任意により少なくとも1種の添加剤をさらに含んでいてもよい。ODは、適切な器具によるスプレー適用を可能とする十分な安定性を有するスプレー溶液を生成するために、使用する前に水で希釈されることが意図されると共に好適である。

40

#### 【0358】

エアロゾル配合物は、式Iの化合物および毒性緩和剤および好適な噴射剤（例えばn-ブタン）を含む。式Iの化合物および毒性緩和剤はまた、好適な媒体（例えば、水、または、n-プロパノールなどの水和性の液体）中に溶解または分散されて、非加圧式の手動式のスプレーポンプにおいて用いられる組成物を生成し得る。

#### 【0359】

式Iの化合物および毒性緩和剤は、乾燥状態で、火工混合物と混合されて、閉鎖空間中

50



で化合物を含有する煙を発生させるために好適な組成物を形成し得る。

【0360】

カプセル懸濁液 (CS) は、EW 配合物の調製と同様に調製されるが、油滴の水性分散体が得られるよう追加の重合ステージを伴っていてもよく、ここで、各油滴は、高分子の殻により包まれていると共に式 I の化合物および任意により毒性緩和剤、および、任意によりそのためのキャリアまたは希釈剤を含有する。高分子の殻は、界面重縮合反応またはコアセルベーション法のいずれかにより生成され得る。組成物は式 I の化合物および毒性緩和剤の制御放出をもたらしてもよく、これらが、種子処理に用いられ得る。式 I の化合物および毒性緩和剤はまた、生分解性高分子マトリックス中に配合されて化合物の徐放、制御放出をもたらしてもよい。

10

【0361】

式 I の化合物および毒性緩和剤はまた、例えば乾燥種子処理用の粉末 (DS)、水溶性粉末 (SS) あるいはスラリー処理用の水分散性粉末 (WS) を含む粉末組成物として、または、流動性濃縮物 (FS)、溶液 (LS) あるいはカプセル懸濁液 (CS) を含む液体組成物といった種子処理として用いられるよう配合され得る。DS、SS、WS、FS および LS 組成物の調製は、それぞれ、上記の DP、SP、WP、SC、OD および DC 組成物の調製ときわめて類似している。種子を処理するための組成物は、組成物の種子への付着を補助する薬剤 (例えば鉱油または膜形成バリア) を含んでいてもよい。

【0362】

本発明により用いられる組成物は、組成物の生物学的性能を向上させる (例えば、表面での湿潤性、保持性または分布性; 処理された表面の雨に対する耐性; または、式 I の化合物の摂取もしくは易動性を向上させることにより) ために 1 種以上の添加剤を含んでいてもよい。このような添加剤としては、表面活性剤 (SFA)、例えば一定の鉱油、植物性油あるいは天然植物油 (大豆油およびナタネ油) といった油系のスプレー添加剤、および、これらと他の生体増強 (bio-enhancing) 補助剤 (式 I の化合物の作用を補助もしくは変性し得る処方成分) とのブレンドが挙げられる。式 I の化合物の効果の増加は、例えば、アンモニウムおよび/もしくはホスホニウム塩、ならびに/または、任意により、脂肪族アルコールアルコキシレート (例えば菜種油メチルエステル) もしくは植物性油エステルなどの少なくとも 1 種の浸透促進剤を添加することにより達成され得る。

20

30

【0363】

湿潤剤、分散剤および乳化剤は、カチオン性、アニオン性、両性またはノニオン性タイプの表面活性剤 (SFA) であり得る。

【0364】

カチオン性タイプの好適な SFA としては、第 4 級アンモニウム化合物 (例えば臭化セチルトリメチルアンモニウム)、イミダゾリンおよびアミン塩が挙げられる。

【0365】

好適なアニオン性 SFA としては、脂肪酸のアルカリ金属塩、硫酸の脂肪族モノエステルの塩 (例えばラウリル硫酸ナトリウム)、スルホン化芳香族化合物の塩 (例えばドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ブチルナフタレンスルホン酸塩、ならびに、ジ-イソプロピル-およびトリ-イソプロピル-ナフタレンスルホン酸ナトリウム) の混合物、エーテル硫酸塩、アルコールエーテル硫酸塩 (例えばラウレス-3-硫酸ナトリウム)、エーテルカルボン酸塩 (例えばラウレス-3-カルボン酸ナトリウム)、リン酸エステル (例えばラウリルアルコールとテトラリン酸との反応といった、1 種以上の脂肪族アルコールとリン酸 (主にモノエステル) または五酸化リン (主にジエステル) との反応による生成物; また、これらの生成物はエトキシ化されていてもよい)、スルホコハク酸塩、パラフィンまたはオレフィンスルホン酸塩、タウリンおよびリグノスルホネートが挙げられる。

40

【0366】

両性タイプの好適な SFA としては、ベタイン、プロピオネートおよびグリシネートが

50

挙げられる。

【0367】

ノニオン性タイプの好適なSFAとしては、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドまたはこれらの混合物などのアルキレンオキシドと、脂肪族アルコール（オレイルアルコールまたはセチルアルコールなど）またはアルキルフェノール（オクチルフェノール、ノニルフェノールまたはオクチルクレゾールなど）との縮合物；長鎖脂肪酸またはヘキシトール無水物由来の部分エステル；前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物；ブロックポリマー（エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドを含む）；アルカノールアミド；単純なエステル（例えば脂肪酸ポリエチレングリコールエステル）；アミノオキシド（例えばラウリルジメチルアミノオキシド）；およびレシチンが挙げられる。好適な懸濁剤としては、親水性コロイド（多糖類、ポリビニルピロリドンまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースなど）および膨潤クレイ（ベントナイトまたはアタパルジャイトなど）が挙げられる。

10

【0368】

本発明による組成物は、農薬化合物を適用する公知の手段のいずれかによって適用され得る。例えば、本発明による組成物は、有害生物もしくは有害生物の生息地（有害生物の生育地、または、有害生物により外寄生され易い栽培されている植物など）に、または、群葉、茎、枝あるいは根を含む植物のいずれかの部位に、植えられる前の種子に、または、他の植物が成長しているか植えられている培地（根の周囲の土壌、一般に、田面水または水耕栽培システムの土壌）に直接的に適用されるか；または、本発明による組成物は、土壌もしくは水性環境中に、スプレーされ、散粉され、浸漬により適用され、クリームもしくはペースト状配合物として適用され、蒸気として適用され、または、組成物（粒状組成物または水溶性バッグ中に充填された組成物など）の分布もしくは取り込みを介して適用され得る。

20

【0369】

本発明による化合物はまた、植物に注入されるか、または、電気力学的スプレー技術もしくは他の低体積法を用いて植生にスプレーされるか、または、陸上もしくは空中灌水システムにより適用され得る。

【0370】

水性調製物（水溶液または分散体）として使用される組成物は、一般に、有効成分を高い割合で含有する濃縮物の形態で供給され、この濃縮物は、使用前に水に添加される。DC、SC、OD、EC、EW、ME SG、SP、WP、WGおよびCSを含んでもよいこれらの濃縮物は、度々、長期にわたる保管に耐えることが必要とされ、このような保管の後に、水に添加されて、従来のスプレー器具による適用が可能であるよう十分な時間均質なままであり水性調製物を形成することが可能であるべきである。このような水性調製物は、用いられるべき目的に応じて、様々な量の式Iの化合物（例えば、0.0001～10重量%）を含有していてもよい。

30

【0371】

本発明による化合物は、肥料（例えば窒素含有、カリウム含有またはリン含有肥料、および、より具体的に、硝酸アンモニウムおよび/または尿素肥料）との混合物において用いられ得る。好適な配合物タイプとしては、肥料の顆粒が挙げられる。混合物は、25重量%以下の式Iの化合物を含有していることが好適である。

40

【0372】

本発明はまた、従って、肥料および式Iの化合物および毒性緩和剤を含む肥料組成物を提供する。

【0373】

本発明の組成物は、例えば微量元素、サッカライド、アミノ酸、フラボノイド、キニーネといった生物学的作用を有する他の化合物；または、例えば天然もしくは合成ホルモン、オーキシン、ブラシノステロイド、ジベレリン、ポリアミン、アブシジン酸、サイトカイニン、ジャスモン酸塩、シス-ジャスモン酸塩、ストリゴラクトン、サリチル酸、エチ

50

レン、1 - メチルシクロプロペン、あるいは、これらの誘導体のような他の植物活性剤および / あるいは刺激物質および / あるいは成長調節剤 ; または、殺菌・殺カビ性、除草性、薬害軽減性、殺虫性、殺線虫性あるいは殺ダニ性作用を有する化合物を含有していてもよい。

#### 【0374】

特に種子である植物繁殖体に農薬有効成分を適用もしくは処理する方法は、技術分野において公知であり、繁殖体の粉衣、コーティング、ペレット成形および液浸適用法が挙げられる。植物繁殖体が種子であることが好ましい。

#### 【0375】

どのような生理的状态にある種子にも本方法が適用可能であると考えられているが、種子は、処理プロセス中に損傷を被ることがないように、十分に耐久性を有する状態であることが好ましい。典型的には、種子は、耕地から収穫され ; 植物から採られ ; ならびに、穂軸、茎、外皮および周囲のパルプ、または、他の非種子植物材料のいずれかから分離された種子であろう。種子は、処理によって、種子に生物学的な損傷が生じることがない程度に生物学的に安定していることもまた好ましいであろう。処理は種子の収穫と種子の播種との間、または、播種プロセスの間 ( 種子に対する適用 ) のいずれかの時点で種子に適用されることも可能であると考えられている。種子はまた処理の前またはその後において活性化されてもよい。

#### 【0376】

化合物の均一な分布および種子に対するその接着が、繁殖体処理の最中に所望される。処理は、中間状態 ( コーティングなど ) とされて元のサイズおよび / または形状が識別可能である、例えば有効成分の混合物といった化合物を含有する配合物の種子などの植物繁殖体上への薄膜 ( 粉衣 ) から、放出制御材料とされるか、もしくは、材料の層の間に適用されるか、または、両方が成されて、種子の元の形状および / またはサイズがもはや識別可能ではない多くの層の異なる材料 ( 例えば、クレイといったキャリアなど ; 他の有効成分のものなどの異なる配合物 ; ポリマー ; および、着色剤 ) による厚い膜 ( ペレット成形など ) まで様々であることが可能である。

#### 【0377】

種子処理は未播種の種子に行われ、「未播種の種子」という用語は、種子の収穫から植物の発芽および成長の目的のための地中への種子の播種までの期間のいずれかの時点での種子を含むことを意味する。

#### 【0378】

未播種の種子への処理とは、有効成分が土壌に適用される行為を含むことを意味していないが、植栽プロセス中の種子を目的とするいずれかの適用行為を含むであろう。

#### 【0379】

好ましくは、処理は、播種された種子が化合物で前処理されるよう種子を播種する前に行われる。特に、種子粉衣または種子ペレット成形が、化合物の処理において好ましい。処理の結果、化合物が種子に付着し、従って、有害生物の防除に利用可能となる。

#### 【0380】

処理された種子は、いずれかの他の有効成分で処理された種子と同一の様式で、保管され、取り扱われ、播種され、および、耕作されることが可能である。

#### 【0381】

本発明が以下の調製例によって例示されている。本発明の一定の化合物の H - NMR データは、室温で幅が広がるラインを示し、これは、例えばケト - エノール互変異性による複数の配座異性体、回転の阻害、ピペリジン部位における環反転またはピペリジン N - もしくは中心での窒素反転の存在を示唆している。従って幅広いシグナルは「b r」の標識を付している。

#### 【実施例】

#### 【0382】

実施例 1 : 炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 ,

10

20

30

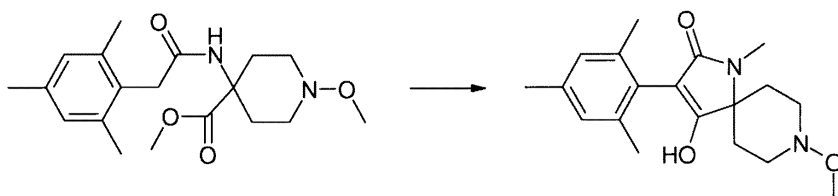
40

50

6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル (化合物 P 1 . 2) の調製

ステップ 1 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン (化合物 P 2 . 2) の調製

[ 2 ステップ (アミド N - アルキル化および環化)、ワンポット法 ]  
【化 7】



10

1 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル [ 国際公開第 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレットに準拠して調製した ] ( 8 5 0 m g 、 2 . 4 4 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 2 0 m l ) 中の 0 の溶液に、水素化ナトリウム ( 1 2 2 m g 、 鉍油中の 5 5 % w / w 分散体、 2 . 8 1 m m o l ) を 2 回に分けて添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、ヨウ化メチル ( 0 . 1 7 5 m l 、 3 9 8 m g 、 2 . 8 1 m m o l ) を滴下して処理し、さらに、 0 で 1 時間および室温で 3 時間攪拌した。 0 で再冷却した混合物にナトリウムメトキシド ( 1 9 8 m g 、 3 . 6 6 m m o l ) を一度に添加し、攪拌を室温で 2 時間、 4 0 で 3 0 分間継続し、ナトリウムメトキシド ( 約 2 0 m g ) のさらなる添加の後に 5 0 で 4 5 分間継続した。反応混合物を氷冷水性塩化アンモニウムに注ぎ、H C l 水溶液で p H 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。原油状生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ) により精製し、さらに、冷たいジエチルエーテルで倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率：固体として 3 3 8 m g の 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン (化合物 P 2 . 2)、融点 2 4 1 ~ 2 4 3 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 4 4 ( b r m , 1 H ) , 1 . 7 2 ( b r m , 1 H ) , 2 . 1 0 ( s , 6 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 3 3 ( b r m , 1 H ) , 2 . 4 8 ( b r m , 1 H ) , 2 . 8 9 ( b r シグナル , 3 H ) , 3 . 2 0 ( b r m , 1 H ) , 3 . 2 7 - 3 . 4 3 ( b r シグナル , 合計 3 H ) , 3 . 5 4 ( s , 3 H ) , 6 . 8 9 ( s , 2 H ) 。

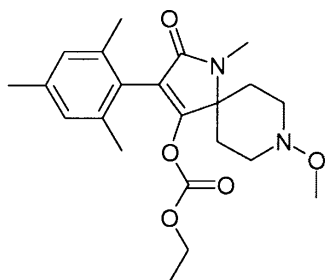
LC / MS ( ES + ) : 3 3 1 ( M + H )  $^+$  , LC / MS ( ES - ) : 3 2 9 ( M - H )  $^-$   
【 0 3 8 3 】

30

40

ステップ 2 : 炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル (表題の化合物 P 1 . 2) の調製

## 【化 8】



10

4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 238 mg、0.72 mmol )、トリエチルアミン ( 0.15 ml、1.09 mg、1.08 mmol ) および 4 - ジメチルアミノピリジン ( 2 mg ) のテトラヒドロフラン ( 10 ml ) 中の 0 の溶液に、クロロギ酸エチル ( 0.075 ml、85 mg、0.79 mmol ) を滴下した。懸濁液を 0 で 1 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘプタン 5 : 1 ) により精製した。収率：白色の固体として 145 mg の炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 表題の化合物 P 1.2 )、融点 134 ~ 136 。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.05 ( t , 3 H ) , 1.59 ( br m , 1 H ) , 1.83 ( br m , 1 H ) , 2.15 ( s , 6 H ) , 2.25 ( s , 3 H ) , 2.36 ( br m , 2 H ) , 2.88 ( br m , 1 H ) , 2.95 ( br s , 3 H ) , 3.22 ( br m , 1 H ) , 3.38 ( m , 2 H ) , 3.55 ( s , 3 H ) , 3.98 ( q , 2 H ) , 6.84 ( s , 2 H ) . LC / MS ( ES + ) : 403 ( M + H )<sup>+</sup>.

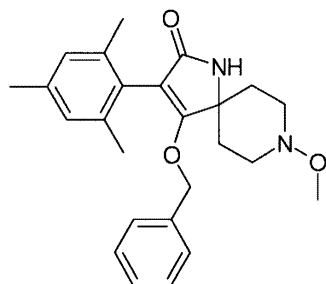
## 【 0384】

30

実施例 2 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2.2 ) の調製

ステップ 1 : 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3.4 ) の調製

## 【化 9】



40

4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8

50

- ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン [ 国際公開第 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレットに準拠して調製した ] ( 6 7 . 0 g 、 2 1 1 . 7 m m o l ) のアセトン ( 9 0 0 m l ) 中の懸濁液に、炭酸カリウム ( 3 5 . 1 g 、 2 5 4 . 1 m m o l ) を添加し、続いて、臭化ベンジル ( 3 5 . 3 m l 、 5 0 . 7 g 、 2 9 6 . 4 m m o l ) を滴下した。懸濁液を還流で 1 時間攪拌し、次いで、氷水および酢酸エチルに注いだ。得られた沈殿物をろ出し、塩化メチレン中に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、減圧下に 5 0 で一晩五酸化リンで乾燥させて、白色の固体として生成物の第 1 の作物を得た ( 5 5 . 8 g ) 。母液の層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をジエチルエーテル中に懸濁させ、ろ過し、乾燥させて、さらに 2 2 . 6 g の生成物を得た。収率：固体として 7 8 . 4 g の 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3 . 4 ) 、融点 1 8 4 ~ 1 8 6 。

10

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 6 6 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 ( s , 6 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 2 . 3 3 ( m , 2 H ) , 2 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 5 ( m , 2 H ) , 3 . 5 5 ( s , 3 H ) , 4 . 6 8 ( s , 2 H ) , 6 . 1 3 ( b r s , 1 H ) , 6 . 8 7 ( s , 2 H ) , 7 . 0 4 ( m , 2 H ) , 7 . 2 8 ( m , 3 H ) 。

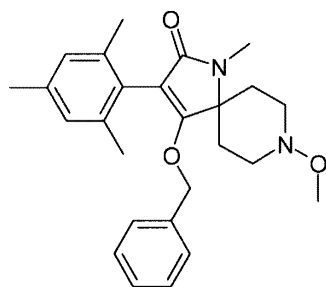
LC / MS ( ES + ) : 4 0 7 ( M + H ) +

【 0 3 8 5 】

ステップ 2 : 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3 . 5 ) の調製

20

【 化 1 0 】



30

4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 4 0 . 0 g 、 9 8 . 4 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 0 m l ) 中の 0 の溶液に、リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミドのテトラヒドロフラン ( 1 0 8 . 3 m l 、 1 0 8 . 3 m m o l ) 中の 1 . 0 M 溶液を 1 時間かけて滴下した。混合物を 0 で 3 0 分間および室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル ( 6 . 7 5 m l 、 1 5 . 4 g 、 1 0 8 . 2 m m o l ) を 0 で 1 0 分間かけて滴下して処理した。攪拌を室温で一晩継続し、反応混合物を冷たい飽和水性塩化アンモニウムで失活させた。層を分離し、水性相を酢酸エチルで 2 回抽出し、組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をジエチルエーテル中に懸濁させ、3 0 分間攪拌し、ろ過し、乾燥させた。収率：固体として 2 8 . 6 g の 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3 . 5 ) 、融点 1 3 9 ~ 1 4 1 。

40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 5 2 ( b r m , 1 H ) , 1 . 7 4 ( b r m , 1 H ) , 2 . 1 1 ( b r s , 6 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 2 . 3 4 ( b r m , 2 H ) ,

50

2.92 (brシグナル, 3H), 3.12 (br m, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.67 (brシグナル, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (m, 3H)。

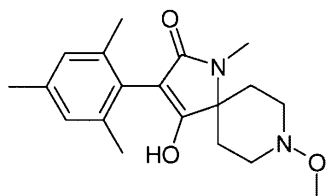
LC/MS (ES+) : 421 (M+H)<sup>+</sup>

【0386】

ステップ3 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (表題の化合物 P 2.2) の調製

【化11】

10



Parr 振盪機型水素添加装置中の 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (22.6 g、53.7 mmol) のメタノール (226 ml) および水 (22.6 ml) 中の溶液に、5% Pd/C (22.6 g) を添加した。4 bars の H<sub>2</sub> 下に 36 で 22 時間水素化した後、反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、氷で冷却しながら飽和水炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を廃棄し、水性アルカリ性相を冷却しながら HCl 水溶液で pH 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。収率 : 固体として 13.0 g の 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (表題の化合物 P 2.2)、融点 239 ~ 241。スペクトルデータは、調製例 1、ステップ 1 で上述したものと同等であった。

20

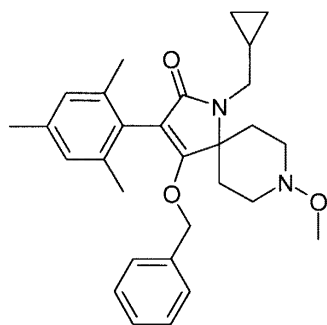
30

【0387】

実施例 3 : 1 - シクロプロピルメチル - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (化合物 P 2.8) の調製

ステップ 1 : 4 - ベンジルオキシ - 1 - シクロプロピルメチル - 8 - メトキシ - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (化合物 P 3.8) の調製

## 【化 1 2】



10

4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3 . 4 ) ( 1 . 0 g 、 2 . 4 6 m m o l ) のジオキサン ( 4 0 m l ) 中の溶液に、プロモメチル - シクロプロパン ( 1 . 2 5 7 m l 、 1 . 7 8 g 、 1 3 . 1 6 m m o l ) およびカリウム t - ブトキシド ( 1 . 5 0 g 、 1 3 . 3 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を 1 0 0 で 5 日間攪拌し、次いで、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣を酢酸エチル / ヘプタン 1 : 5 中に懸濁させ、一晚攪拌し、ろ過し、乾燥させて、白色の固体として生成物の第 1 の作物を得た ( 3 5 0 m g ) 。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( ジクロロメタン / アセトン 1 0 : 1 ) で精製して、さらに 2 0 5 m g の生成物を得た。収率 : 固体として 5 5 5 m g の 4 - ベンジルオキシ - 1 - シクロプロピルメチル - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 3 . 8 ) 、融点 1 1 9 ~ 1 2 1 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 0 . 3 4 ( m , 2 H ) , 0 . 5 2 ( m , 2 H ) , 1 . 1 0 ( m , 1 H ) , 1 . 4 8 ( b r m , 1 H ) , 1 . 8 3 ( b r m , 1 H ) , 2 . 1 1 ( b r s , 6 H ) , 2 . 2 9 ( s , 3 H ) , 2 . 4 1 ( b r m , 1 H ) , 2 . 6 0 ( b r m , 1 H ) , 3 . 1 2 ( b r m , 1 H ) , 3 . 2 3 ( m , 2 H ) , 3 . 2 4 - 3 . 4 1 ( b r シグナル , 合計 3 H ) , 3 . 5 0 ( s , 3 H ) , 4 . 7 2 ( b r シグナル , 2 H ) , 6 . 9 1 ( s , 2 H ) , 7 . 0 6 ( m , 2 H ) , 7 . 2 9 ( m , 3 H ) 。

30

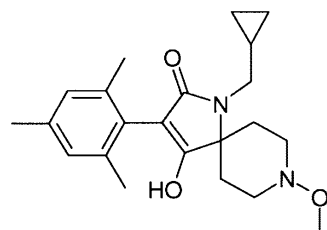
LC / MS ( ES + ) : 4 6 1 ( M + H ) +

## 【 0 3 8 8 】

ステップ 2 : 1 - シクロプロピルメチル - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 . 8 ) の調製

## 【化 1 3】

40



H - C u b e ( 登録商標 ) 連続流水素添加装置を用いて脱ベンジルを実施した : 4 - ベンジルオキシ - 1 - シクロプロピルメチル - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチ

50



ル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 5 4 6 mg、1 . 3 4 mmol ) をメタノール ( 4 7 ml ) 中に溶解し、この基質溶液 ( 0 . 0 2 9 M ) を、1 mL / min の流量、3 5 の温度および 2 ~ 3 bars の圧力で、5 % Pd / C を充填したカートリッジに 2 回圧送した。回収した生成物の溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘプタン 1 : 1 ) により精製した。

収率：白色の固体として 2 1 5 mg の 1 - シクロプロピルメチル - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 . 8 )、融点 2 2 3 ~ 2 2 5 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 0 . 3 4 ( m , 2 H ) , 0 . 5 2 ( m , 2 H ) , 1 . 1 1 ( m , 1 H ) , 1 . 4 3 ( br m , 1 H ) , 1 . 7 8 ( br m , 1 H ) , 2 . 1 1 ( s , 6 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 4 1 ( br m , 1 H ) , 2 . 6 2 ( br m , 1 H ) , 3 . 2 3 ( br シグナル , 合計 3 H ) , 3 . 2 8 - 3 . 4 5 ( br シグナル , 合計 3 H ) , 3 . 5 5 ( s , 3 H ) , 6 . 9 0 ( s , 2 H ) 。

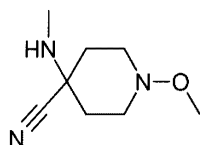
LC / MS ( ES + ) : 3 7 1 ( M + H )  $^+$  , 3 6 9 ( M - H )  $^-$

【 0 3 8 9 】

実施例 4 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 . 2 ) の調製

ステップ 1 : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 化合物 P 5 . 1 ) の調製

【 化 1 4 】



1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン [ Journal of Organic Chemistry ( 1 9 6 1 ) , 2 6 , 1 8 6 7 - 7 4 に準拠して調製した ] ( 1 0 0 g、0 . 7 7 mol )、水性メチルアミン (  $\text{H}_2\text{O}$  中に 4 0 重量 %、8 6 ml ) および塩酸メチルアミン ( 5 7 . 5 g、0 . 8 5 mol ) の水 ( 7 0 0 ml ) 中の 0 の溶液に、シアニ化カリウム ( 5 5 . 5 g、0 . 8 5 mol ) の水 ( 1 5 0 ml ) 中の溶液を 1 時間かけて滴下した。反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。その後 5 日間かけて、混合物を塩酸メチルアミン (  $5 \times 2 . 6$  g、合計 1 3 . 0 g )、水性メチルアミン (  $5 \times 4 . 3$  ml、合計 2 1 . 5 ml ) およびシアニ化カリウム (  $5 \times 2 . 5$  g、合計 1 2 . 5 g ) でさらに処理し、薄層クロマトグラフィにより反応が完了したと判定されるまで室温で攪拌を続けた。水性反応混合物をジクロロメタン (  $1 \times 5 0 0$  ml および  $4 \times 2 0 0$  ml ) で抽出し、組み合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。収率：赤色の液体として 1 1 3 . 0 g の 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 化合物 P 5 . 1 )。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

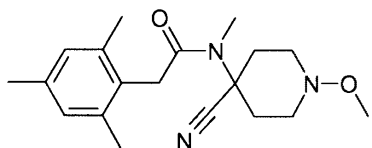
$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 3 6 ( br s , 1 H ) , 1 . 6 2 - 2 . 2 2 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 2 . 5 1 ( s , 3 H ) , 2 . 6 3 - 3 . 4 1 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 3 . 5 1 ( s , 3 H ) 。

IR ( CN ) : 2 2 2 0  $\text{cm}^{-1}$  . LC / MS ( ES + ) : 1 7 0 ( M + H )  $^+$

【 0 3 9 0 】

ステップ 2 : N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 化合物 P 4 . 1 ) の調製

## 【化 15】



方法 A : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 20 . 0 g、118 . 2 mmol )、トリエチルアミン ( 24 . 6 ml、17 . 9 g、177 . 3 mmol ) および 4 - ジメチルアミノピリジン ( DMA P、0 . 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 250 ml ) 中の 0 ~ 5 の溶液に、( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 25 . 6 g、130 . 0 mmol ) の THF ( 25 ml ) 中の溶液を 1 . 5 時間かけて添加した。反応混合物を室温で合計 3 時間攪拌し、その間に、( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 5 . 4 g ) およびトリエチルアミン ( 7 ml ) でさらに処理した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、層を分離し、水性相を酢酸エチルで 2 回抽出し、組み合わせた有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。固体状の残渣をジエチルエーテル ( 500 ml ) 中に懸濁させ、一晚室温で攪拌し、ろ過し、乾燥させた。収率 : 白色の固体として 27 . 5 g の N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 化合物 P 4 . 1 )、融点 171 ~ 178 。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 2 . 01 ( br m , 1 H ) , 2 . 11 ( br m , 1 H ) , 2 . 20 ( s , 6 H ) , 2 . 25 ( s , 3 H ) , 2 . 34 ( br m , 1 H ) , 2 . 57 ( br m , 1 H ) , 2 . 83 ( br m , 1 H ) , 3 . 12 ( s , 3 H ) , 3 . 20 ( br m , 1 H ) , 3 . 34 ( br m , 2 H ) , 3 . 50 ( br s , 3 H ) , 3 . 66 ( s , 2 H ) , 6 . 85 ( s , 2 H ) 。

IR ( CN ) : 2231  $\text{cm}^{-1}$  . LC / MS ( ES + ) : 330 ( M + H )<sup>+</sup>

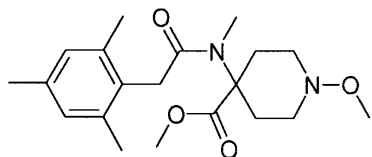
## 【 0391】

方法 B : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 20 . 0 g、118 . 2 mmol ) のピリジン ( 250 ml ) 中の溶液に、( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 25 . 6 g、130 . 0 mmol ) を 0 で滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間および室温で一晩攪拌し、氷水に注ぎ、水性 2 N HCl 溶液で pH 7 に酸性化した。得られた濃い沈殿物をろ過し、冷水で洗浄し、ジクロロメタン中に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。固体状の残渣をヘキサン中に懸濁させ、室温で攪拌し、ろ過し、乾燥させた。収率 : 薄い黄色の固体として 32 . 7 g の N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 化合物 P 4 . 1 )、融点 175 ~ 177 。この材料のスペクトルデータは、調製例 4、ステップ 2、方法 A で上述したものと同等であった。

## 【 0392】

ステップ 3 : 1 - メトキシ - 4 - { メチル - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 4 . 2 ) の調製

## 【化 16】



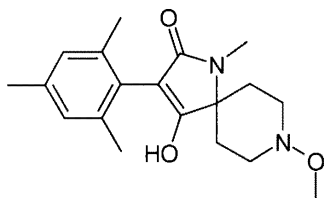
N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 106 . 0 g 、 0 . 322 mol ) のメタノール ( 222 ml ) 中の 15 ~ 20 の懸濁液に、濃硫酸 ( 85 . 7 ml 、 157 . 8 g 、 1 . 609 mol ) を 75 分間かけて滴下し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を氷 ( 1 kg ) 上に注ぎ、1 時間撹拌し、次いで、pH 5 ~ 5 . 5 に 30 % 水性水酸化ナトリウムで注意深く中和した ( 外部氷冷 ) 。粘性のペースト状の混合物を水 ( 1000 ml ) で希釈し、ろ過した。固体状の残渣を水およびヘキサンで洗浄し、空気乾燥させ、さらに、減圧下に 40 で 2 時間五酸化リンで乾燥させた。無機不純物 ( 硫酸ナトリウム ) を取り除くために、固体材料をジクロロメタン ( 600 ml ) で希釈し、水で洗浄し ( 2 x 300 ml ) 、水性相をジクロロメタンで 1 回抽出し、組み合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。収率：白色の固体として 85 . 4 g の 1 - メトキシ - 4 - { メチル - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 4 . 2 ) 、融点 133 ~ 135 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 92 ( br m , 1 H ) , 2 . 04 ( br m , 1 H ) , 2 . 16 ( s , 6 H ) , 2 . 23 ( s , 3 H ) , 2 . 27 - 2 . 49 ( br m , 2 H ) , 2 . 82 ( br m , 2 H ) , 3 . 14 ( br m , 2 H ) , 3 . 22 ( br s , 3 H ) , 3 . 52 ( s , 3 H ) , 3 . 62 ( br s , 5 H ) , 6 . 82 ( s , 2 H ) 。  
LC / MS ( ES + ) : 363 ( M + H )  $^+$

## 【 0393 】

ステップ 4 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 . 2 ) の調製

## 【化 17】



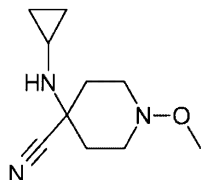
1 - メトキシ - 4 - { メチル - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 85 . 0 g 、 234 . 5 mmol ) のジメチルホルムアミド ( 800 ml ) 中の 0 の溶液に、ナトリウムメトキシド ( 38 . 0 g 、 703 . 5 mmol ) を 4 回にわけて添加し、0 で 30 分間、次いで、室温で 1 時間撹拌を継続した。反応混合物を氷および飽和水性塩化アンモニウム上に注ぎ、濃縮 HCl で pH 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残渣を減圧中で乾

燥させた。収率：固体として72.7gの4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(表題の化合物P2.2)。この粗材料のスペクトルデータは、調製例1、ステップ1で上述したものと同等であった。

【0394】

実施例5：4-シクロプロピルアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニトリル(化合物P5.2)の調製

【化18】



シクロプロピルアミン(1.4ml、1.14g、20.0mmol)のメタノール(20ml)中の0.5Mの溶液に、1N塩酸(20ml、20.0mmol)を滴下し、混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、1-メトキシ-ピペリジン-4-オン[Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74に準拠して調製した](2.58g、20.0mmol)、続いて10分間後に、水(10ml)中のシアン化カリウム(1.3g、20.0mmol)を0.5Mで滴下した。反応混合物を室温に温め、一晩撹拌し、水およびジエチルエーテルで希釈し、層を分離し、水性相をジエチルエーテルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。収率：油として3.19gの4-シクロプロピルアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニトリル(表題の化合物P5.2)。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.42 (br m, 2H), 0.56 (m, 2H), 1.57-2.30 (brシグナル, 合計5H), 2.31 (m, 1H), 2.63-3.41 (brシグナル, 合計4H), 3.51 (br s, 3H)。

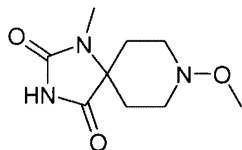
$\text{IR (CN)}$  : 2223  $\text{cm}^{-1}$  .  $\text{LC/MS (ES}^+)$  : 196 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

【0395】

実施例6：1-メトキシ-4-メチルアミノ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P5.4)の調製

ステップ1：8-メトキシ-1-メチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(化合物P5.6)の調製

【化19】



1-メトキシ-4-メチルアミノ-ピペリジン-4-カルボニトリル(化合物P5.1)(10.0g、59.09mmol)のジクロロメタン(180ml)中の溶液に、クロロスルホニルイソシアネート(5.14ml、8.36g、59.05mmol)を20~30℃で15分間かけて滴下した。黄色がかった懸濁液を室温で30分間撹拌し、濃

10

20

30

40

50

縮して薄い黄色の固体を生成した。この材料を水性 1 N 塩酸 ( 1 8 0 m l ) 中に溶解し、還流で 1 時間加熱し、0 に冷却し、水性 4 N NaOH 溶液で pH 5 . 5 に酸性化した。水性相を酢酸エチルで抽出し ( 4 x )、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘプタン 1 : 1 ) により精製した。収率：固体として 3 . 8 6 g の 8 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( 化合物 P 5 . 6 )。

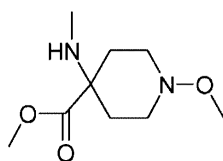
$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 3 3 - 2 . 4 1 ( b r シグナル, 合計 4 H ) , 2 . 8 6 ( b r s , 3 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 4 2 ( b r シグナル, 合計 4 H ) , 3 . 5 2 ( b r s , 3 H ) , 7 . 7 6 ( b r s , 1 H )。

LC / MS ( ES + ) : 2 1 4 ( M + H )  $^+$

【 0 3 9 6 】

ステップ 2 : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 表題の化合物 P 5 . 4 ) の調製

【 化 2 0 】



8 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( 3 . 3 6 g , 1 5 . 7 6 m m o l ) の水 ( 1 0 0 m l ) 中の懸濁液に、水酸化ナトリウム ( 0 . 6 3 g , 1 5 . 7 5 m m o l ) を添加し、混合物を、LC - MS 分析により完了したと判定されるまで、マイクロ波装置で 1 9 0 で 3 0 分間、2 0 0 で 1 時間、および、さらに 2 1 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を、HCl 水溶液で pH 3 に酸性化し ( 氷冷却 )、減圧中で濃縮し、固体状の残渣を温かいメタノール ( 4 0 ) 中にとり、ろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣を 4 0 で一晩五酸化リンで乾燥させた。収率：2 . 0 8 g の 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩。

LC / MS ( ES + ) : 1 8 9 ( M + H )  $^+$  の遊離塩基。

【 0 3 9 7 】

1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 ( 2 . 0 8 g , 9 . 2 6 m m o l ) のメタノール ( 2 0 m l ) 中の 0 ~ 5 の懸濁液に、塩化チオニル ( 2 . 4 1 m l , 3 . 9 7 g , 3 3 . 4 0 m m o l ) を添加し、反応混合物を還流で 7 日間加熱した。冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を氷水で希釈し、水性重炭酸ナトリウムで中和した。水性相を酢酸エチルで抽出し ( 4 x )、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 勾配酢酸エチル 酢酸エチル / メタノール 2 0 : 1 ) により精製した。収率：油として 7 6 m g の 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 表題の化合物 P 5 . 4 )。

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 4 6 - 2 . 3 3 ( b r シグナル, 合計 5 H ) , 2 . 2 2 ( b r s , 3 H ) , 2 . 5 1 - 3 . 3 1 ( b r シグナル, 合計 4 H ) , 3 . 5 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 2 ( b r s , 3 H )。

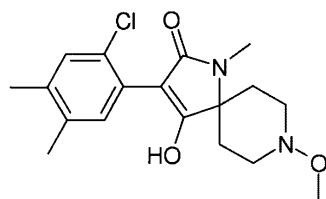
IR ( COOMe ) : 1 7 2 6  $\text{cm}^{-1}$  . LC / MS ( ES + ) : 2 0 3 ( M + H )  $^+$

【 0 3 9 8 】

実施例 7 : 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化

## 化合物 P 2 . 2 6 ) の調製

## 【化 2 1】



10

2 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - フェニル ) - N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - アセトアミド ( 化合物 P 4 . 2 7 ) ( 1 . 1 5 g 、 3 . 2 9 m m o l ) のメタノール ( 約 3 m l ) 中の 1 0 の溶液に、濃硫酸 ( 0 . 8 7 6 m l 、 1 6 . 4 3 m m o l ) を滴下し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃硫酸 ( 0 . 8 7 6 m l 、 1 6 . 4 3 m m o l ) でさらに処理し、80 で一晩攪拌した後、追加の濃硫酸 ( 0 . 8 7 6 m l 、 1 6 . 4 3 m m o l ) を添加し、90 でさらに一晩攪拌を継続した。混合物を氷上に注ぎ、pH 5 ~ 6 に 3 0 % 水性水酸化ナトリウムで注意深く中和し、得られた沈殿物をろ過し、乾燥させて、ベージュ色の固体として生成物の第 1 の作物を得た ( 2 2 5 m g ) 。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ) で精製して、さらに 4 6 2 m g の生成物を黄色がかった固体として得た。収率 : 固体として 6 8 7 m g の 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 . 2 6 ) 、融点 1 9 1 ~ 1 9 2 。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3 - \text{Cl}_3$  ) : 1 . 4 9 - 2 . 5 7 ( b r シグナル , 合計 4 H ) , 2 . 2 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 1 ( s , 3 H ) , 2 . 7 9 - 3 . 4 6 ( b r シグナル , 合計 4 H ) , 3 . 0 0 ( b r s , 3 H ) , 3 . 5 2 ( b r s , 3 H ) , 4 . 4 0 ( b r s , 1 H ) , 6 . 8 7 ( s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) 。

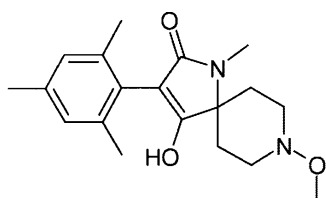
LC / MS ( ES + ) : 3 5 1 / 3 5 3 ( M + H )  $^+$

## 【 0 3 9 9 】

30

実施例 8 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 . 2 ) の代替的な調製

## 【化 2 2】



40

4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン [ 国際公開第 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレットに準拠して調製した出発材料 ( SM ) ] ( 5 0 0 m g 、 1 . 5 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 0 m l ) 中の 0 の溶液に、ヘキサン中の 1 . 0 M リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド溶液 ( 3 . 3 2 m l 、 3 . 3 2 m m o l ) を 1 5 分間かけて滴下した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、10 分間かけて滴下してヨウ化メチル ( 0 . 0 9 9 m l 、 2 2 5 m g 、 1 . 5 9 m m o l ) で処理し、さらに、0 で 3 0 分間およ

50

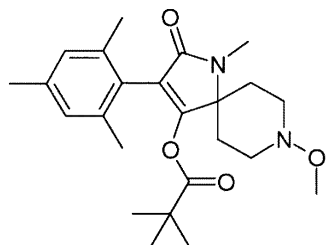
び室温で1時間撈拌した。反応混合物を冷たい飽和水性塩化アンモニウムで失活させ、*t*-ブチルメチルエーテルで抽出し(3×)、組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣(210mg)をヘキサン中に懸濁させ、室温で10分間撈拌し、ろ過し、乾燥させた。収率：ベージュ色の固体としての出発材料(SM)と4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(表題の化合物P2.2)との171mgの不純物を含まない混合物。粗材料の<sup>1</sup>H-NMRおよびLC-MS分析は、約1:2.5比のこの混合物のSM/化合物P2.2を示していた。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD、選択したシグナルのみ): 6.86(s, 2H, H<sub>arom</sub> SM), 6.89(s, 2H, H<sub>arom</sub>化合物P2.2); 両方のシグナルは1:2.6の比。SMに対して、LC/MS(ES+): 317(M+H)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub>=1.40min。化合物P2.2に対して、LC/MS(ES+): 331(M+H)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub>=1.46min。220nmでのUVピーク面積を考慮して、両方のシグナルは1:2.5の比であった。

#### 【0400】

実施例9: 2,2-ジメチル-プロピオン酸8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イルエステル(化合物P1.31)の調製

#### 【化23】



4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(化合物P2.2)(350mg、1.06mmol)およびトリエチルアミン(0.221ml、1.607mg、1.59mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)中の0の溶液に、塩化ピバロイル(0.143ml、140.1mg、1.16mmol)を滴下した。懸濁液を0で2時間撈拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ(酢酸エチル)により精製した。収率：無色のガムとして344mgの2,2-ジメチル-プロピオン酸8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イルエステル(化合物P1.31)。

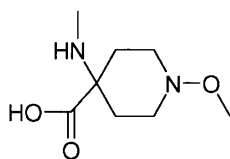
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.02(br s, 9H), 1.46-2.51(br シグナル, 合計4H), 2.14(s, 6H), 2.23(s, 3H), 2.70-3.46(br シグナル, 合計4H), 2.95(br s, 3H), 3.54(s, 3H), 6.82(s, 2H)。

LC/MS(ES+): 415(M+H)<sup>+</sup>

#### 【0401】

実施例10: 4-{[2-(2,5-ジメチル-フェニル)-アセチル]-メチル-アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P4.46)の調製

ステップ 1 : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (化合物 P 5 . 7) の調製  
【化 2 4】



10

1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (化合物 P 5 . 1) (3.0 g、17.73 mmol) を 0 で 2 回に分けて濃硫酸 (30 ml) に添加した。20 分間攪拌した後、黄色の溶液が得られ、これを室温で一晩保持した。反応混合物を注意深く氷水 (60 ml) で希釈し、還流で 4 時間加熱し、次いで、氷 (50 g) 上に注ぎ、冷却しながら pH 7 ~ 8 に 25 % 水性アンモニアで中和した。反応混合物を蒸発させ、白色の固体状の残渣を温かいメタノール (40 ) (3 x 50 ml) で倍散し、ろ過し、組み合わせたメタノール相を濃縮した。残渣をトルエンで処理して (3 x 50 ml) 一定の重量となるまで水を共沸的に除去し、次いで、テトラヒドロフランで倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率：白色の固体として 2.30 g の 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (化合物 P 5 . 7)、融点 > 250 。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1.73 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.54 (app. d, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.49 (app. d, 3H)。スペクトルデータは、1 : 1 比での 2 種の主な配座異性体を示唆している。

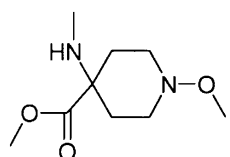
LC/MS (ES+) : 189 (M+H)<sup>+</sup>

【0402】

ステップ 2 : 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 P 5 . 4) の調製

【化 2 5】

30



1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2.0 g、10.63 mmol) のメタノール (50 ml) 中の 0 ~ 10 の懸濁液に、塩化チオニル (2.29 ml、3.76 g、31.57 mmol) を添加し、反応混合物を還流で一晩加熱した。冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を氷水 (20 ml) で希釈し、水性重炭酸ナトリウムで中和した。水性相を酢酸エチル (4 x 25 ml) およびジクロロメタン (4 x 50 ml) で抽出し、組み合わせた有機層を水性重炭酸ナトリウム (15 ml) および塩水 (15 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。収率：粘性のオレンジ色の油として 0.76 g の 1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 P 5 . 4)。この粗材料のスペクトルデータは、調製例 6、ステップ 2 で上述したものと同等であった。

40

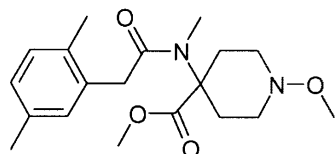
LC/MS (ES+) : 203 (M+H)<sup>+</sup>

【0403】

50



ステップ3：4 - { [ 2 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - メチル - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 表題の化合物 P 4 . 4 6 ) の調製  
【化 2 6】



10

1 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 9 m m o l ) のピリジン ( 5 m l ) 中の溶液に、( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 2 4 0 m g 、 1 . 3 1 m m o l ) を 0 で滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間および室温で 6 時間攪拌し、氷水上に注ぎ、水性 2 N H C l 溶液で p H 7 に酸性化し、酢酸エチル ( 5 0 m l ) で希釈した。層を分離し、水性相を酢酸エチル ( 3 × 2 5 m l ) で抽出し、組み合わせた有機相を水 ( 3 × 1 5 m l ) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1 ) により精製した。収率：無色のガムとして 1 7 0 m g の 4 - { [ 2 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - メチル - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 表題の化合物 P 4 . 4 6 ) 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 9 9 ( b r m , 2 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) , 2 . 3 6 ( b r m , 2 H ) , 2 . 7 9 ( b r m , 1 H ) , 2 . 9 3 ( b r m , 1 H ) , 3 . 0 6 ( a p p a r . d , 3 H ) , 3 . 2 1 ( b r m , 2 H ) , 3 . 5 0 ( s , 3 H ) , 3 . 6 7 ( s , 3 H ) , 3 . 6 8 ( b r s , 2 H ) , 6 . 9 1 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 5 ( d , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , 1 H ) 。

LC / MS ( ES + ) : 3 4 9 ( M + H )  $^+$

30

【 0 4 0 4 】

表 P 1 からの式 I の化合物、表 P 2 からの式 I I の化合物、ならびに、表 P 3、P 4 および P 5 に列挙されている中間体は同様の手法により調製されることが可能である。以下の LC - MS 方法のいずれか 1 つを用いて化合物を特徴付けた。

方法 A

MS : W a t e r s 製 Z Q M a s s S p e c t r o m e t e r ( 単一四重極質量分析計 ) ; イオン化方法 : エレクトロスプレー ; 極性 : 陽イオン / 陰イオン ; 毛管 ( k V ) 3 . 0 0 、コーン ( V ) 3 0 . 0 0 、抽出器 ( V ) 2 . 0 0 、供給元温度 ( ) 1 0 0 、溶解温度 ( ) 2 5 0 、コーンガス流 ( L / H r ) 5 0 、脱溶媒ガス流 ( L / H r ) 4 0 0 ; 質量範囲 : 1 5 0 ~ 1 0 0 0 または 1 0 0 ~ 9 0 0 D a 。

40

【 0 4 0 5 】

LC : A g i l e n t 製 H P 1 1 0 0 H P L C : 溶剤脱ガス器、クオートナリポンプ ( Z C Q ) / バイナリポンプ ( Z D Q ) 、カラム内区画とダイオード - アレイ検出器とを加熱した。カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i C 1 8 、3  $\mu$  m 粒径、1 1 0 オングストローム、3 0 × 3 m m 、温度 : 6 0 ; D A D 波長範囲 ( n m ) : 2 0 0 ~ 5 0 0 ; 溶剤勾配 : A = 水 + 0 . 0 5 % v / v H C O O H 、B = アセトニトリル / メタノール ( 4 : 1 、v / v ) + 0 . 0 4 % v / v H C O O H 。

【 0 4 0 6 】

【表 1 2】

時間 (分)	A%	B%	流れ (ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

10

## 【 0 4 0 7 】

## 方法 B

MS: Waters 製 ZMD Mass Spectrometer (単一四重極質量分析計); イオン化方法: エレクトロスプレー; 極性: 陽イオン/陰イオン; 毛管 (kV) 3.80、コーン (V) 30.00、抽出器 (V) 3.00、供給元温度 ( ) 150、溶解温度 ( ) 350、コーンガス流 (L/Hr) OFF、脱溶媒ガス流 (L/Hr) 600; 質量範囲: 150 ~ 1000 (Low Mass 用に 100 ~ 1500) または 100 ~ 900 Da。

## 【 0 4 0 8 】

LC: Agilent 製 HP 1100 HPLC: 溶剤脱ガス器、バイナリポンプ、カラム内区画とダイオード - アレイ検出器とを加熱した。カラム: Phenomenex Gemini C18、3 μm 粒径、110 オングストローム、30 × 3 mm、温度: 60; DAD 波長範囲 (nm): 200 ~ 500; 溶剤勾配: A = 水 + 0.05 % v/v HCOOH、B = アセトニトリル/メタノール (4:1、v:v) + 0.04 % v/v HCOOH。

## 【 0 4 0 9 】

【表 1 3】

時間 (分)	A%	B%	流れ (ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

30

## 【 0 4 1 0 】

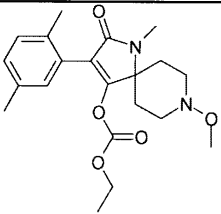
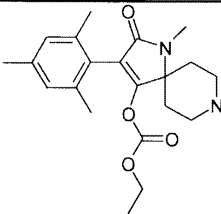
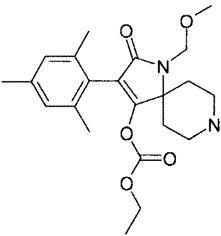
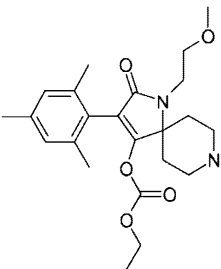
表 P 1、表 P 2、表 P 3、表 P 4 および表 P 5 に列挙されているとおり、各化合物について得た特徴値は、保持時間 (「 $R_t$ 」、分で記録) および分子イオンであった。

## 【 0 4 1 1 】

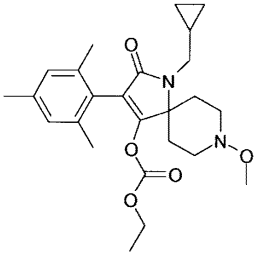
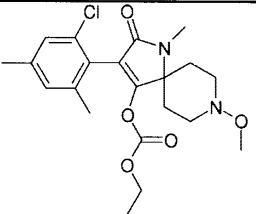
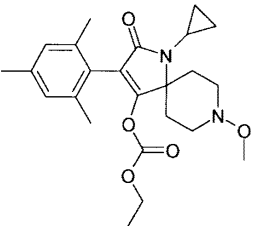
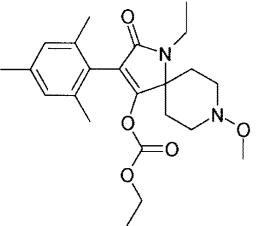
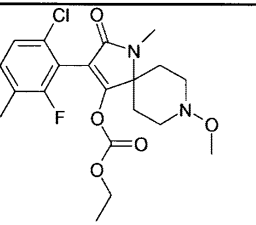
40

【表 1 4】

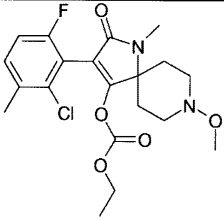
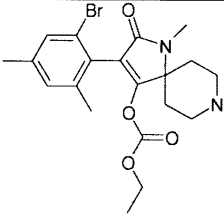
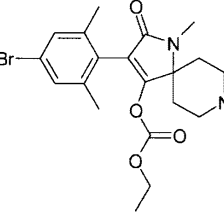
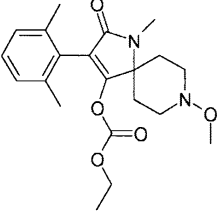
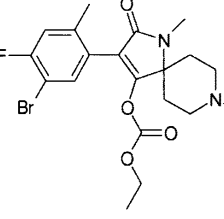
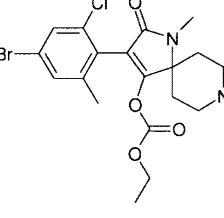
表 P1:式 I の化合物の物理データ:

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.1		96-110°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P1.2	 実施例 1、ステップ 2	134-136°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P1.3		ガム	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD、選択したシグナルのみ): 1.03 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.14 (s, 6H、メシチル CH <sub>3</sub> ), 2.26 (s, 3H、メシチル CH <sub>3</sub> ), 3.34 (br s, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3.55 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 4.01 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6.89 (s, 2H, H <sub>arom</sub> )
P1.4		固体	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分

【表 15】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.5		ガム	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.38 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.54 (br m, 1H), 1.88 (br m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.48 (br m, 1H), 2.66 (br m, 1H), 2.83 (br m, 1H), 3.18 (br m, 1H), 3.30 (br m, 2H), 3.41 (br m, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 6.87 (s, 2H) LC/MS (ES+): 443 (M+H) <sup>+</sup> ; $R_t$ = 2.06 分
P1.6		164-167°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.82 分
P1.7		ガム	LC/MS: 429 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.93 分
P1.8		101-103°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.91 分
P1.9		固体	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.75 分

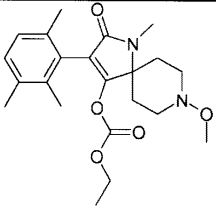
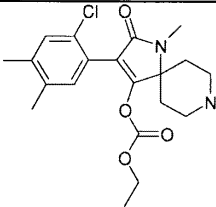
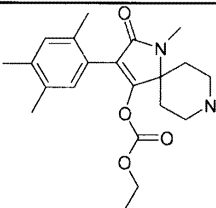
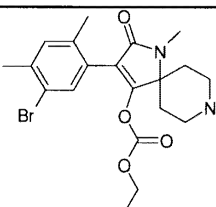
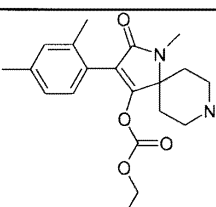
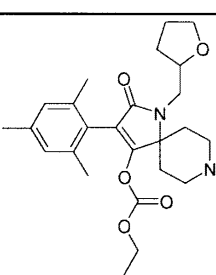
【表 16】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.10		47-50°C	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.73 分
P1.11		163-167°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.83 分
P1.12		126-127°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P1.13		106-109°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.74 分
P1.14		ガム	LC/MS: 471/473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P1.15		87-89°C	LC/MS: 473/475/477 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.80 分

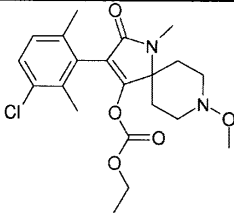
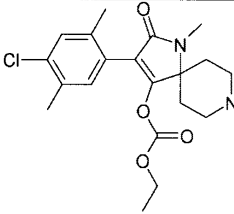
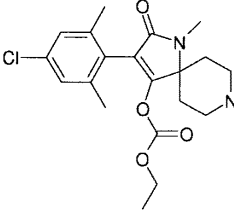
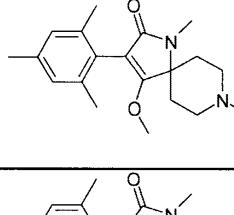
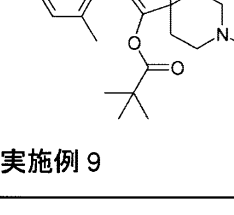
【表 17】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.16		ガム	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1.17		ガム	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P1.18		ガム	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1.19		固体	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分
P1.20		158-159°C	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 選択したシグナルのみ): 1.16 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.20 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 2.22 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 2.94 (br s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ; ピペリジニル Hs と重畳したシグナル), 3.56 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 4.09 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7.07 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7.35 (s, 1H, H <sub>arom</sub> )

【表 18】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.21		ゴム	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P1.22		149-150°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1.23		ゴム	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.83 分
P1.24		固体	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 分
P1.25		固体	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分
P1.26		ゴム	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分

【表 19】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1.27		ガム	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分
P1.28		ガム	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分
P1.29		130-132°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分
P1.30			LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分
P1.31	 実施例 9	ガム	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.00 分

10

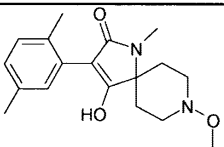
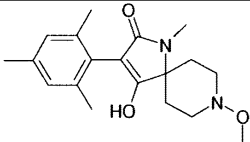
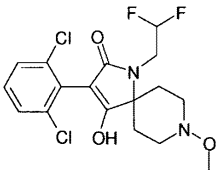
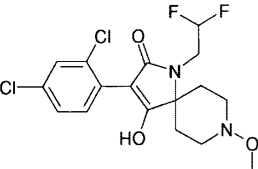
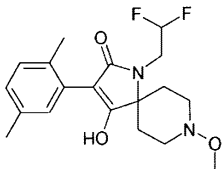
20

30

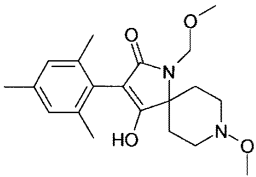
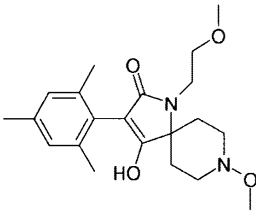
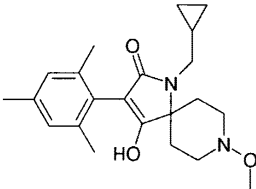
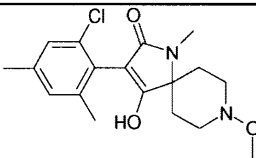
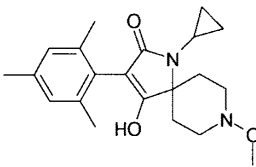
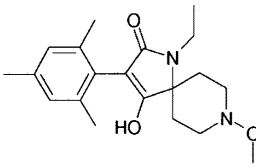
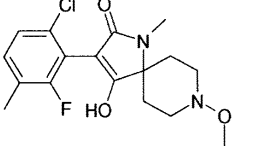


## 【表 2 0】

表 P2: 式 II の化合物の物理データ:

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2.1		121-123°C	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.49 分
P2.2	 実施例 1、ステップ 1 実施例 2、ステップ 3 実施例 4、ステップ 4	241-243°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.44 分
P2.3		固体	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.75 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 6.30 (br s, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 1H)
P2.4		固体	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> 、 選択したシグナルのみ): 3.57 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5.85 (m, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6.52 (br s, 1H) , 7.27-7.35 (m, 2H, H <sub>arom</sub> ), 7.49 (d, 1H, H <sub>arom</sub> )
P2.5		固体	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> 、 選択したシグナルのみ): 2.18 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 2.31 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 3.39 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5.78 (m, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6.19 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7.08 (d, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7.12 (d, 1H, H <sub>arom</sub> )

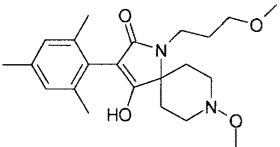
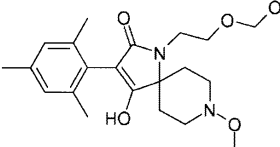
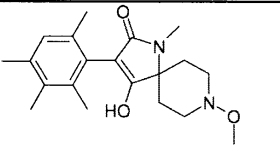
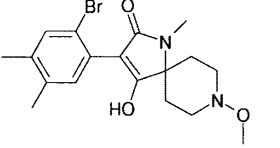
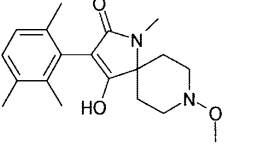
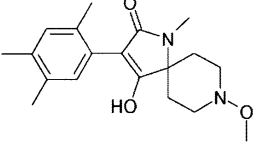
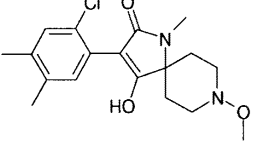
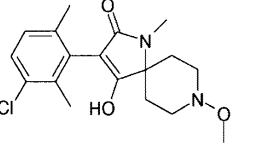
【表 2 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2.6		205-207°C	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.47 分
P2.7		固体	LC/MS: 375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2.8	 実施例 3、ステップ 2	223-225°C	LC/MS: 371 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.76 分
P2.9		>240°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.48 分
P2.10		208-211°C	LC/MS: 357 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.61 分
P2.11		218-221°C	LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2.12		固体	LC/MS: 355/357 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.52 分

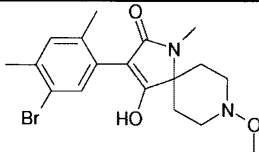
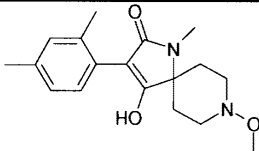
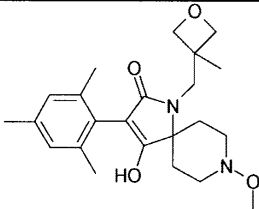
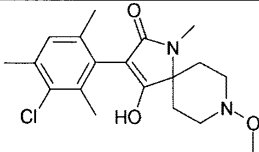
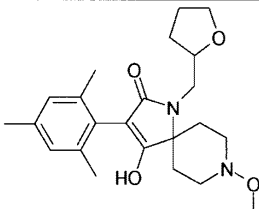
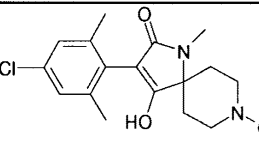
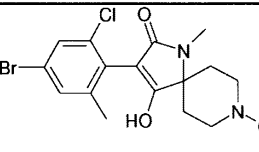
【表 2 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2.13		54-57°C	LC/MS: 355/357 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.49 分
P2.14		固体	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.48 分
P2.15		191-195°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2.16		234-235°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分
P2.17		202-204°C	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.36 分
P2.18		ガム	LC/MS: 399/401 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分
P2.19		80-82°C	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD、選択したシグナルのみ): 2.12 (s, 6H、メシチル CH <sub>3</sub> ), 2.27 (s, 3H、メシチル CH <sub>3</sub> ), 3.37 (s, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3.47 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe), 3.55 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3.65 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe), 6.91 (s, 2H, H <sub>arom</sub> )

【表 2 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2.20		79-81°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2.21		181-183°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2.22		固体	LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P2.23		191-193°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分
P2.24		192-194°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.41 分
P2.25		183-186°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.56 分
P2.26	 実施例 7	191-192°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2.27		138-142°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.49 分

【表 2 4】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2.28		182-183°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2.29		固体	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.47 分
P2.30		180-182°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.50 分
P2.31		ガム	LC/MS: 365/367 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分
P2.32		211-213°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2.33		固体	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.50 分
P2.34		>200°C	LC/MS: 415/417/419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分

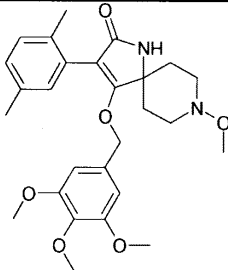
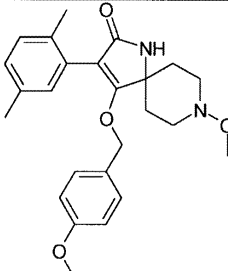
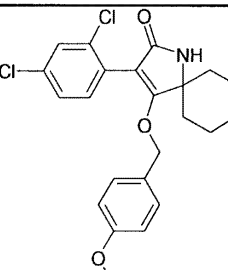
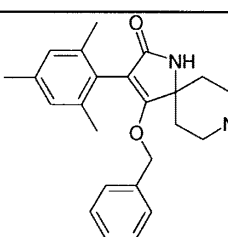
【0 4 2 2】

表 P 3 からの式 X I I I または X I V の中間体は同様の手法により調製されることが可能である。

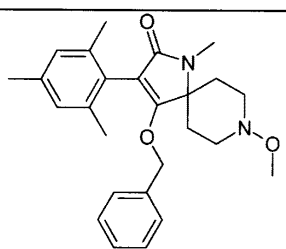
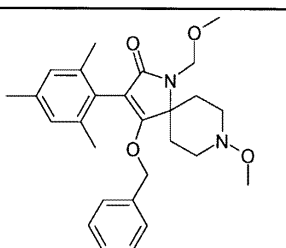
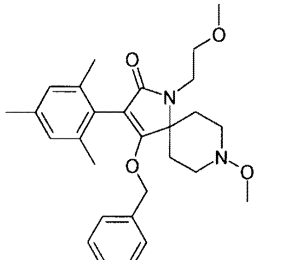
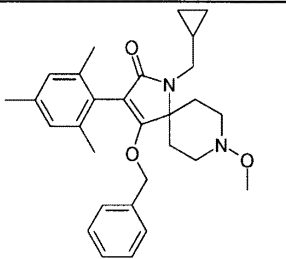
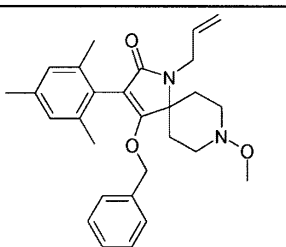
【0 4 2 3】

## 【表 2 5】

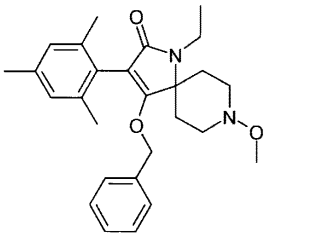
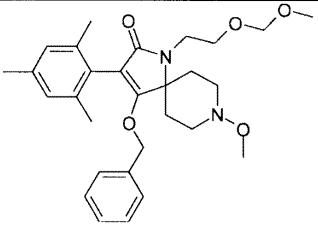
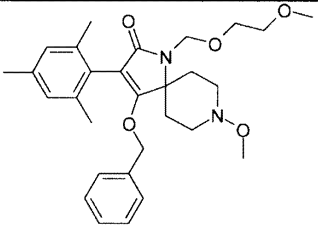
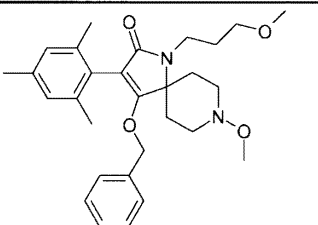
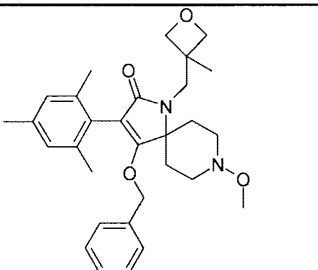
表 P3:式 XIII または XIV の中間体の物理データ:

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3.1		128-131°C	国際公開第 09/049851 号 パンフレットに記載
P3.2		180-183°C	国際公開第 09/049851 号 パンフレットに記載
P3.3		111-113°C	国際公開第 09/049851 号 パンフレットに記載
P3.4	 実施例 2、ステップ 1	184-186°C	LC/MS: 407 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.02 分

【表 2 6】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3.5	 <p>実施例 2、ステップ 2</p>	139-141°C	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.04 分
P3.6		固体	LC/MS: 451 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.08 分
P3.7		固体	LC/MS: 465 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P3.8	 <p>実施例 3、ステップ 1</p>	119-121°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.19 分
P3.9		134-136°C	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.14 分

【表 27】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3.10		固体	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.07 分
P3.11		90-92°C	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.06 分
P3.12		68-70°C	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P3.13		固体	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.07 分
P3.14			LC/MS: 491 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.04 分

【0426】

表 P 4 からの式 I V または X I の中間体は同様の手法により調製されることが可能である。

【0427】

10

20

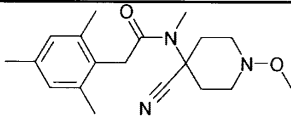
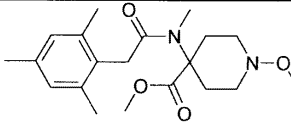
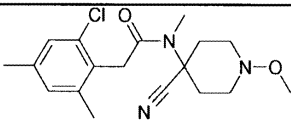
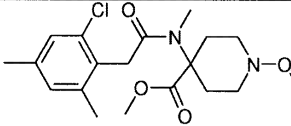
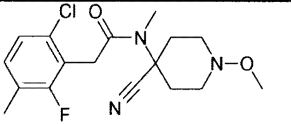
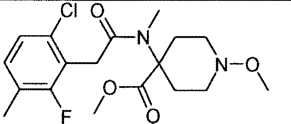
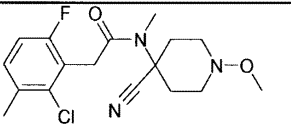
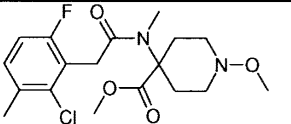
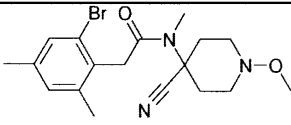
30

40



【表 28】

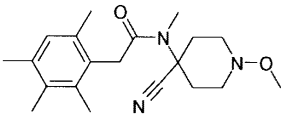
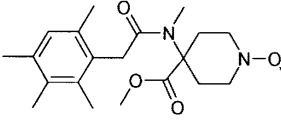
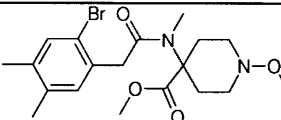
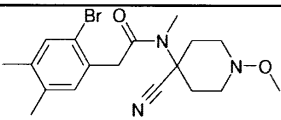
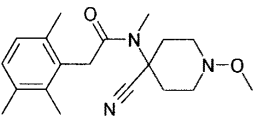
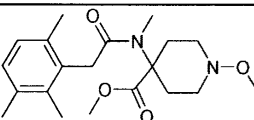
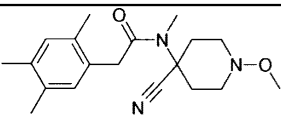
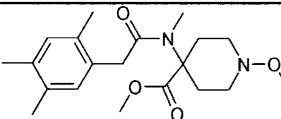
表 P4:式 IV または XI の中間体の物理データ:

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.1	 実施例 4、ステップ 2	175-177°C	LC/MS: 330 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.2	 実施例 4、ステップ 3	133-135°C	LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 分
P4.3			LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.4			LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 分
P4.5			LC/MS: 354/356 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P4.6			LC/MS: 387/389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.73 分
P4.7			LC/MS: 354/356 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 分
P4.8			LC/MS: 387/389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P4.9			LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分

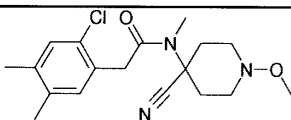
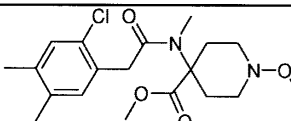
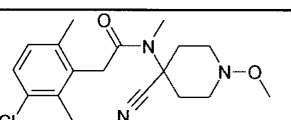
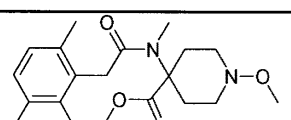
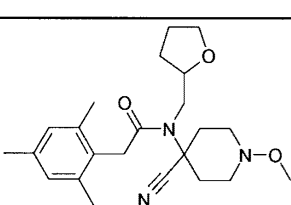
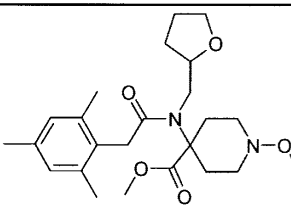
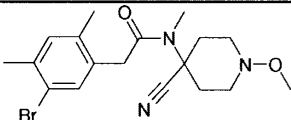
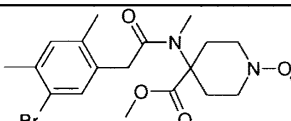
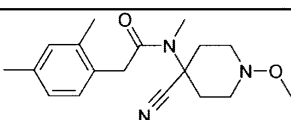
【表 2 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.10			LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P4.11			LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.12			LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.13		固体	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.14		固体	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.80 分
P4.15		171-174°C	LC/MS: 316 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P4.16		139-141°C	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P4.17		ガム	LC/MS: 398/400 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P4.18		固体	LC/MS: 431/433 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.75 分

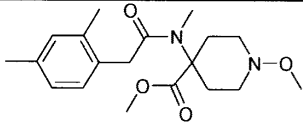
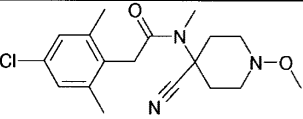
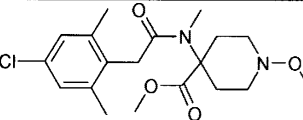
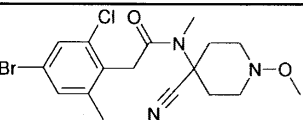
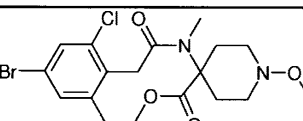
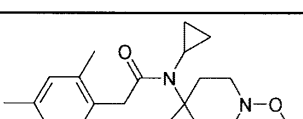
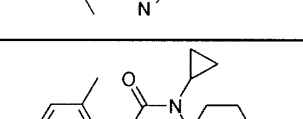
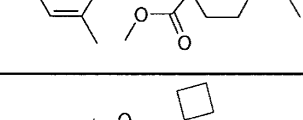
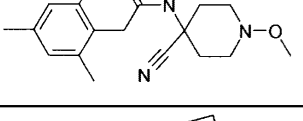
【表 3 0】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.19			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ 、選択したシグナルのみ): 3.15 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.50 (br s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3.75 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> CO), 6.89 (s, 1H, H <sub>arom</sub> )
P4.20			LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P4.21		ガム	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P4.22		123-126°C	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P4.23			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ 、選択したシグナルのみ): 2.13 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 2.22 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 2.25 (s, 3H, フェニル CH <sub>3</sub> ), 3.14 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.51 (br s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3.73 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> CO)
P4.24			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ 、選択したシグナルのみ): 3.52 (br s, 3H, NOCH <sub>3</sub> )
P4.25			LC/MS: 330 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.26			LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分

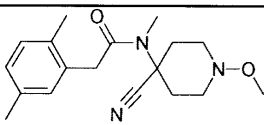
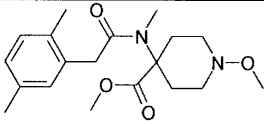
【表 3 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.27		固体	LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分
P4.28			
P4.29			
P4.30			
P4.31		134-136°C	LC/MS: 400 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P4.32		132-134°C	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P4.33		144-146°C	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P4.34		ガム	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分
P4.35		固体	LC/MS: 316 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分

【表 3 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.36		固体	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P4.37		188-192°C	LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.75 分
P4.38		150-152°C	LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分
P4.39		固体	LC/MS: 414/416/418 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P4.40		ガム	LC/MS: 447/449/451 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P4.41			LC/MS: 356 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P4.42			LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P4.43		ガム	LC/MS: 370 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.99 分
P4.44			

【表 3 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4.45			
P4.46	 実施例 10、ステップ 3	ガム	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分

10

## 【0 4 3 3】

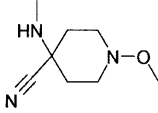
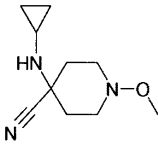
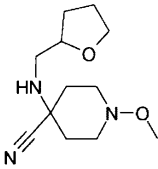
表 P 5 からの式 V、VII、VIII または IX の中間体は同様の手法により調製されることが可能である。

## 【0 4 3 4】

【表 3 4】

20

表 P5:式 V、VII、VIII または IX の中間体の物理データ:

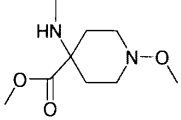
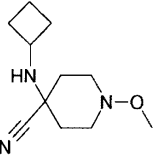
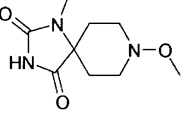
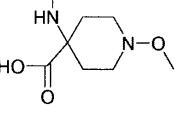
化合物番号	構造	融点	MS/NMR/IR
P5.1	 実施例 4、ステップ 1	液体	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.36 (br s, 1H), 1.62-2.22 (br シグナル、合計 4H), 2.51 (s, 3H), 2.63-3.41 (br シグナル、合計 4H), 3.51 (s, 3H) LC/MS (ES+): 170 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.25 分
P5.2	 実施例 5		LC/MS: 196 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.14 分 IR (CN): ν 2223 cm <sup>-1</sup>
P5.3		油	LC/MS: 240 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.18 分

30

40

## 【0 4 3 5】

【表 3 5】

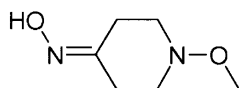
化合物番号	構造	融点	MS/NMR/IR
P5.4	 実施例 6、ステップ 2 実施例 10、ステップ 2	油	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.46-2.33 (br シグナル、合計 5H), 2.22 (br s, 3H), 2.51-3.31 (br シグナル、合計 4H), 3.51 (s, 3H), 3.72 (br s, 3H) LC/MS (ES+): 203 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.20 分
P5.5			LC/MS: 210 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.10 分 IR (CN): ν 2222 cm <sup>-1</sup>
P5.6	 実施例 6、ステップ 1	固体	LC/MS: 214 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 0.75 分
P5.7	 実施例 10、ステップ 1	> 250°C	<sup>1</sup> H-NMR (D <sub>2</sub> O): 1.73 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.54 (appar. d, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.49 (appar. d, 3H) LC/MS (ES+): 189 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.21 分

## 【0436】

実施例 11: 炭酸 3 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 - メトキシ - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 4 - イル エステルエチルエステル (化合物 P 1 i i . 2) の調製

ステップ 1: 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オンオキシムの調製

## 【化 27】



1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン [Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867 - 74 に準拠して調製した] (258 g、2.0 mol) およびトリエチルアミン (305.2 ml、221.9 g、4.4 mol

10

20

30

40

50

のメタノール (3000 ml) 中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (277.6 g、4.0 mol) を添加し、反応混合物を還流で 1.5 時間加熱した。溶剤を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルで希釈し、懸濁液をろ過した。ろ液を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。収率：無色の粘性の油として 286.25 g の 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オンオキシム。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

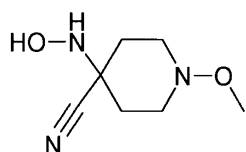
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.2 - 3.45 (br シグナル, 合計 8 H), 3.55 (s, 3 H), 8.65 (br s, 1 H)。

LC/MS (ES+) : 145 (M+H)<sup>+</sup>

【0437】

ステップ 2 : 4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (化合物 P4ii.1) の調製

【化 28】



1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オンオキシム (240 g、1.66 mol) およびリン酸二水素カリウム (792.9 g、5.83 mol) の水 (200 ml) 中の 0 ~ 5 の懸濁液に、シアン化カリウム (195.1 g、3.0 mol) の水 (200 ml) 中の溶液を滴下した (注意!)。反応混合物を室温で一晩攪拌し (ストップ付きフラスコ)、さらなる分量のリン酸二水素カリウム (79.3 g、0.58 mol) で処理し、さらに、室温でさらに一晩攪拌した。混合物を窒素でフラッシングし、半固体をろ過により除去し、酢酸エチル中に溶解させた。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出し、すべての有機層を組み合わせ、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣を冷たいジエチルエーテルで倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率：黄褐色の固体として 230.8 g の 4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル、融点 130 ~ 131 °C。

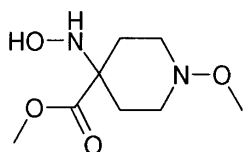
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.55 - 2.35 (br シグナル, 合計 4 H), 2.60 - 3.45 (br シグナル, 合計 4 H), 3.52 (s, 3 H), 5.19 (br s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H)。

IR (CN) : 2227.8  $\text{cm}^{-1}$ 。LC/MS (ES+) : 172 (M+H)<sup>+</sup>

【0438】

ステップ 3 : 4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 4ii.2) の調製

【化 29】



4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (230 g、1.34 mol) のジクロロメタン (2400 ml) 中の懸濁液に室温で、濃硫酸 (35



8 ml、658.8 g、6.72 mol)を滴下し、反応混合物を40℃で1時間撹拌した。メタノール(925.1 ml、731.7 g、22.8 mol)を40℃で滴下し、混合物を40℃で4時間撹拌した。ジクロロメタンを留出し、反応混合物を60℃で24時間加熱させた。反応混合物を氷(3 kg)上に注ぎ、先ず濃縮水性水酸化ナトリウムを注意して添加し、続いて、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加して中和した。水性相を塩化ナトリウムで飽和させ、t-ブチルメチルエーテル(10×300 ml)で抽出し、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物の第1の作物を得た(163.8 g)。水性層を酢酸エチルでさらに抽出してさらに35 gの粗生成物を得た。収率：赤茶色の粘性の油として198.8 gの4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

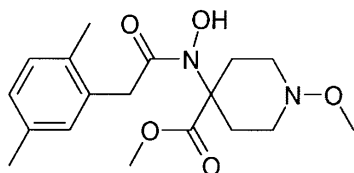
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 - 2.40 (br シグナル, 合計4 H), 2.76 (br m, 2 H), 3.01 - 3.32 (br m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.58 (br s, 2 H)。

IR (COOMe): 1731.3  $\text{cm}^{-1}$ . LC/MS (ES+): 205 (M+H)<sup>+</sup>

#### 【0439】

ステップ4: 4-{[2-(2,5-ジメチル-フェニル)-アセチル]-ヒドロキシ-アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P3ii.1)の調製

#### 【化30】



4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(50 g、244.8 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)中の0.5%の溶液に、炭酸水素ナトリウム(34.96 g、416.2 mmol)、続いて、(2,5-ジメチル-フェニル)-アセチルクロリド[(2,5-ジメチル-フェニル)-酢酸をジクロロメタン中の塩化オキサリルで標準状態で処理することにより調製した](44.72 g、244.8 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)中の溶液を滴下した。反応混合物を0℃で1時間および室温で2時間撹拌した。溶剤を蒸発させ、残渣を水および酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水性相を酢酸エチル(6×250 ml)で抽出し、組み合わせた有機層を水性炭酸水素ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。粗生成物を冷たいジエチルエーテル/ヘキサン1:1溶液で倍散し、ろ過し、乾燥させて、白色の固体として36.4 gを得た。母液を濃縮し、シリカゲルによるクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン1:1)で精製して、さらに4.2 gの生成物を得た。収率：40.6 gの4-{[2-(2,5-ジメチル-フェニル)-アセチル]-ヒドロキシ-アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P3ii.1)、融点137~139℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.99 - 3.32 (br シグナル, 合計8 H), 2.23 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 6.43 (br s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H)。

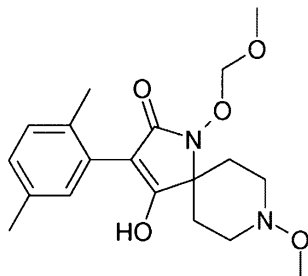
LC/MS (ES+): 351 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 4 4 0 】

ステップ5：3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 2 ) の調製

[ 2ステップ ( ヒドロキサム酸 O - アルキル化および環化 ) 、ワンポット法 ]

【 化 3 1 】



10

4 - { [ 2 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - ヒドロキシ - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 35 g 、 100 . 0 mmol ) のジメチルホルムアミド ( 300 ml ) 中の 0 の溶液に、水素化ナトリウム ( 5 . 02 g 、 鉱油中の 55 % w / w 分散体、 115 . 0 mmol ) を 5 回に分けて添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、クロロメチルメチルエーテル ( 8 . 96 ml 、 9 . 5 g 、 118 . 0 mmol ) を滴下して処理し、さらに、 0 で 1 時間および室温で 1 . 5 時間攪拌した。 0 で再冷却した混合物にナトリウムメトキシド ( 8 . 1 g 、 150 mmol ) を一度に添加し、攪拌を室温で 2 . 5 時間継続した。反応混合物を氷水上に注ぎ ( 500 ml ) 、 HCl 水溶液で pH 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。原油状生成物を冷たいジエチルエーテル / ヘキサン 1 : 1 溶液で倍散し、ろ過し、乾燥させて、白色の固体として 15 . 8 g を得た。母液を濃縮し、シリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン 2 : 1 ) で精製して、さらに 2 . 1 g の生成物を得た。収率： 17 . 9 g の 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 2 ) 、融点 136 ~ 138 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 44 - 2 . 72 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 2 . 27 ( s , 3 H ) , 2 . 30 ( s , 3 H ) , 2 . 78 - 3 . 48 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 3 . 59 ( s , 3 H ) , 3 . 64 ( s , 3 H ) , 4 . 41 ( s , 1 H ) , 5 . 12 ( br m , 2 H ) , 6 . 76 ( s , 1 H ) , 7 . 02 ( d , 1 H ) , 7 . 10 ( d , 1 H ) ( ケトエノール互変異性体の混合物、主なジケト形態の同位体のシグナルを示す ) 。

30

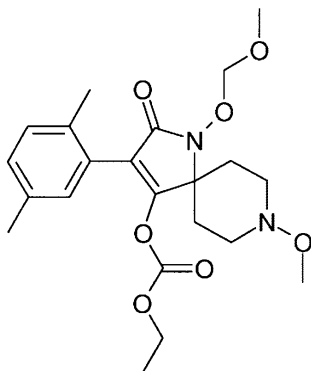
LC / MS ( ES + ) : 363 ( M + H )<sup>+</sup> , LC / MS ( ES - ) : 361 ( M - H )<sup>-</sup>

40

## 【 0 4 4 1 】

ステップ6：炭酸 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 8 - メトキシ - 1 - メトキシ - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステルエチルエステル ( 表題の化合物 P 1 i i . 2 ) の調製

## 【化 3 2】



10

3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 9 . 0 g 、 2 4 . 8 3 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 6 . 9 m l 、 5 . 0 g 、 4 9 . 6 6 m m o l ) および 4 - ジメチルアミノピリジン ( 1 0 0 m g 、 0 . 8 2 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 5 0 m l ) 中の 0 の溶液に、クロロギ酸エチル ( 3 . 0 9 m l 、 3 . 5 g 、 3 2 . 2 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 0 m l ) 中の溶液を滴下した。懸濁液を 0 で 1 時間、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルで希釈し、ろ過して塩を除去した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 × 1 0 0 m l ) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1 ) により精製した。収率：白色の固体として 9 . 6 3 g の炭酸 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 8 - メトキシ - 1 - メトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステルエチルエステル ( 表題の化合物 P 1 i i . 2 ) 、融点 1 0 9 ~ 1 1 1 。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 0 6 ( t , 3 H ) , 1 . 7 5 - 2 . 0 5 ( b r m , 2 H ) , 2 . 2 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 7 ( b r m , 2 H ) , 2 . 8 9 ( b r m , 1 H ) , 3 . 1 5 - 3 . 4 5 ( b r m , 3 H ) , 3 . 5 9 ( s , 3 H ) , 3 . 6 4 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( q , 2 H ) , 5 . 0 7 ( b r s , 2 H ) , 6 . 9 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , 1 H ) 。

30

LC / MS ( ES + ) : 4 3 5 ( M + H )  $^+$

## 【 0 4 4 2 】

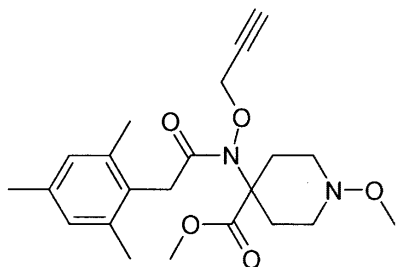
実施例 1 2 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - プロプ - 2 - イニルオキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 8 ) の調製

( 段階的なヒドロキサム酸 O - アルキル化および環化 )

ステップ 1 : 1 - メトキシ - 4 - { プロプ - 2 - イニルオキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 3 i i . 4 ) の調製

40

## 【化 3 3】



10

4 - {ヒドロキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 調製例 1 1、ステップ 4 と同様にして得た化合物 P 3 i i . 3 ) ( 5 0 0 m g、1 . 3 7 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 m l ) 中の 0 の溶液に、水素化ナトリウム ( 6 6 m g、鉍油中の 5 5 % w / w 分散体、1 . 5 1 m m o l ) を 2 回に分けて添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、臭化プロパルギル ( 2 0 2 m g、1 . 6 5 m m o l ) を滴下して処理し、さらに、室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルで希釈し、ろ過して塩を除去した。ろ液を塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2 ) により精製した。収率：無色のガムとして 3 2 1 m g の 1 - メトキシ - 4 - { プロブ - 2 - イニルオキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 3 i i . 4 ) 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 9 0 - 3 . 3 4 ( b r シグナル , 合計 8 H ) , 2 . 2 1 ( s , 6 H ) , 2 . 2 4 ( s , 3 H ) , 2 . 6 8 ( t , 1 H ) , 3 . 5 3 ( s , 3 H ) , 3 . 6 8 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 ( d , 1 H ) , 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 4 . 6 5 - 4 . 8 9 ( b r m , 2 H ) , 6 . 8 4 ( s , 2 H ) 。

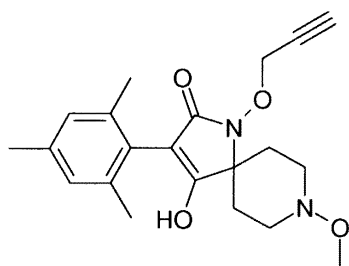
LC / MS ( ES + ) : 4 0 3 ( M + H )  $^+$

## 【 0 4 4 3 】

30

ステップ 2 : 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - プロブ - 2 - イニルオキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 i i . 8 ) の調製

## 【化 3 4】



40

1 - メトキシ - 4 - { プロブ - 2 - イニルオキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 1 5 0 m g、0 . 4 1 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 2 m l ) 中の 0 の溶液に、ナトリウムメトキシド ( 3 3 m g、0 . 6 2 m m o l ) を一度に添加し、室温で 4 時間攪拌を継続した。反応混合物を氷水上に注ぎ、H C l 水溶液で p H 5 ~ 6 に酸性化し、塩化ナト

50

リウムで飽和させ、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ（酢酸エチル／ヘキサン 2 : 1）により精製した。収率：黄褐色の固体として 14 mg の 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - プロプ - 2 - イニルオキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン（表題の化合物 P 2 i i . 8 ）。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 9 7 - 2 . 0 8 ( m , 2 H ) , 2 . 1 0 ( s , 6 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 2 ( m , 2 H ) , 3 . 0 4 ( b r s , 1 H ) , 3 . 2 0 ( m , 2 H ) , 3 . 3 8 ( m , 2 H ) , 3 . 5 4 ( s , 3 H ) , 4 . 7 6 ( b r s , 2 H ) , 6 . 8 9 ( s , 2 H ) 。

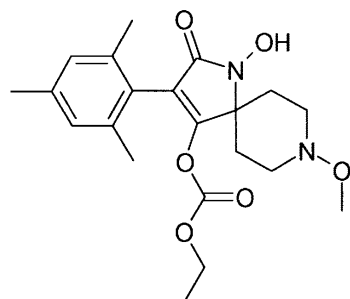
LC / MS ( ES + ) : 3 7 1 ( M + H )  $^{+}$

【 0 4 4 4 】

実施例 1 3 : 炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルオキシ ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 9 ) の調製

ステップ 1 : 炭酸エチルエステル 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 1 1 ) の調製

【 化 3 5 】



炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 調製例 1 1、ステップ 6 と同様にして得た化合物 P 1 i i . 7 ) ( 1 . 0 g、2 . 2 3 m m o l ) のプロモトリメチルシラン ( 4 . 3 3 m l、5 . 1 2 g、3 3 . 4 4 m m o l ) 中の溶液に、アルゴン雰囲気下で、3 分子ふるい ( 0 . 5 g ) を添加し、反応混合物を 7 5 で一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、ろ過し、ろ液を蒸発させ、残渣を冷たいジエチルエーテルで倍散し、ろ過し、乾燥させた。粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィ（勾配ジクロロメタン ジクロロメタン / メタノール 2 0 : 1 1 0 : 1 ）により精製した。収率：白色の固体として 5 8 0 m g の炭酸エチルエステル 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 1 1 )、融点 1 5 4 ~ 1 5 5 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 0 3 ( t , 3 H ) , 2 . 0 3 ( b r m , 2 H ) , 2 . 1 3 ( s , 6 H ) , 2 . 2 2 ( b r m , 2 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 9 4 ( b r m , 1 H ) , 3 . 2 8 ( b r m , 2 H ) , 3 . 4 4 ( b r m , 1 H ) , 3 . 5 4 ( s , 3 H ) , 4 . 0 0 ( q , 2 H ) , 6 . 8 7 ( s , 2 H ) 。

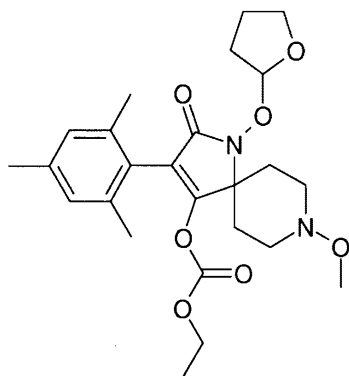
LC / MS ( ES + ) : 4 0 5 ( M + H )  $^{+}$

【 0 4 4 5 】

ステップ 2 : 炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( テトラヒドロ - フラ

ン - 2 - イルオキシ) - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル(表題の化合物 P 1 i i . 9) の調製

【化 3 6】



10

炭酸エチルエステル 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカ - 3 - エン - 4 - イル  
エステル(150 mg、0.37 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液に、アルゴン雰囲気下で、2, 3 - ジヒドロ - フラン(56  $\mu$ l、52 mg、0.74 mmol)および触媒量の p - トルエンスルホン酸一水和物(2 mg)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン 2 : 1)により精製した。収率：無色のガムとして114 mgの炭酸エチルエステル 8 -  
メトキシ - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルオキシ) - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカ - 3 - エン - 4 -  
イルエステル(表題の化合物 P 1 i i . 9)。

20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.02 (t, 3H), 1.70 - 2.22 (br シグナル, 合計 6H), 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 - 2.68 (br m, 2H), 2.86 (br m, 1H), 3.20 (br m, 1H), 3.39 (br m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.18 (q, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.88 (s, 2H)。

30

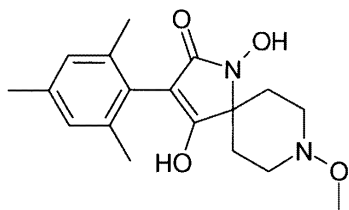
LC / MS (ES+) : 475 (M + H)<sup>+</sup>

【0446】

実施例 14 : 1, 4 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカ - 3 - エン - 2 - オン(化合物 P 2 i i . 4) の調製

40

## 【化 3 7】



10

4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 調製例 1 1、ステップ 5 と同様にして得た化合物 P 2 i i . 6 ) ( 5 0 0 m g、1 . 3 3 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中の溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、3 分子ふるい ( 0 . 5 g ) を添加し、続いて、プロモトリメチルシラン ( 1 . 7 2 m l、2 . 0 3 g、1 3 . 2 8 m m o l ) を滴下し、反応混合物を 0 で 1 時間および室温で 4 8 時間撹拌した。混合物を冷水に注ぎ、水層を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタンで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ) により精製した。収率：白色の固体として 4 0 m g の 1 , 4 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 i i . 4 )、融点 1 5 2 ~ 1 5 4 。

20

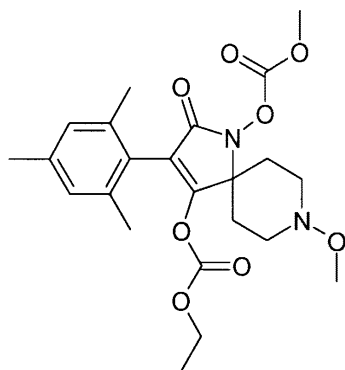
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 8 2 - 2 . 5 8 ( b r シグナル , 合計 4 H ) , 2 . 1 2 ( s , 6 H ) , 2 . 2 7 ( s , 3 H ) , 2 . 9 3 - 3 . 4 6 ( b r シグナル , 合計 4 H ) , 3 . 5 7 ( b r s , 3 H ) , 6 . 8 9 ( s , 2 H ) , 9 . 9 7 ( b r s , 1 H ) 。  
LC / MS ( ES + ) : 3 3 3 ( M + H )  $^+$

## 【 0 4 4 7 】

実施例 1 5 : 炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メトキシカルボニルオキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 1 3 ) の調製

30

## 【化 3 8】



40

炭酸エチルエステル 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 調製例 1 3、ステップ 1 ; 化合物 P 1 i i . 1 1 ) ( 1 4 0 m g、0 . 3 3 m m o l )、トリエチルアミン ( 9 3  $\mu$  l、6 8 m g、0 . 6 7 m m o l ) および 4 - ジメ

50

チルアミノピリジン (2 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 中の 0 の溶液に、クロロギ酸メチル (33  $\mu$ l、41 mg、0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 中の溶液を滴下した。懸濁液を 0 で 1 時間および室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルで希釈し、ろ過して塩を除去した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 15 ml) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 2) により精製した。収率：無色のガムとして 30 mg の炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - メトキシカルボニルオキシ - 2 - オキシ - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル (表題の化合物 P 1 i i . 13)。

10

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.06 (t, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.20 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.75 - 3.16 (br m, 合計 2H), 3.34 (br m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (q, 2H), 6.85 (s, 2H)。

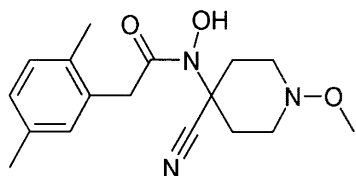
LC/MS (ES+) : 463 (M+H)<sup>+</sup>

【0448】

実施例 16 : 4 - { [2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - アセチル] - ヒドロキシ - アミノ} - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 P 3 i i . 1) の代替的な調製

ステップ 1 : N - (4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド (化合物 P 3 i i . 2) の調製  
【化 39】

20



30

4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (調製例 11、ステップ 2) (4.0 g、23.4 mmol) および炭酸水素ナトリウム (3.0 g、35.7 mmol) の酢酸エチル (35 ml) および水 (25 ml) 中の 0 の溶液に、(2, 5 - ジメチル - フェニル) - アセチルクロリド (4.2 g、23.0 mmol) の酢酸エチル (35 ml) 中の溶液を 1 時間かけて滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間および室温で 2 時間撹拌した。二相系の層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出し (3 x)、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ (勾配酢酸エチル/ヘキサン 1 : 2 1 : 1 2 : 1) により精製した。収率：白色の固体として 1.55 g の N - (4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド (化合物 P 3 i i . 2)、融点 153 ~ 156 。

40

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.11 (br m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (br m, 2H), 2.77 (br m, 1H), 3.10 (br m, 2H), 3.31 (br m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.83 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 1H)。

IR (CN) : 2238.0 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES+) : 318 (M+H)<sup>+</sup>

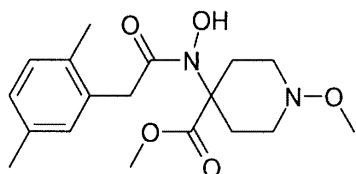
【0449】

ステップ 2 : 4 - { [2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - アセチル] - ヒドロキシ -

50



アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(表題の化合物 P 3 i i . 1) の調製  
【化 4 0】



10

N-(4-シアノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-2-(2,5-ジメチル-フェニル)-N-ヒドロキシ-アセトアミド(1.5 g、4.73 mmol)のメタノール(15 ml)中の0 の溶液に、濃硫酸(1.26 ml、2.3 g、23.64 mmol)をゆっくりと滴下し、反応混合物を還流で40時間攪拌した。混合物を氷(50 g)上に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で注意深く中和し、酢酸エチルで抽出した(5×)。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン2:1)により精製して、136 mg のオフホワイトの固体を得た。この材料をt-ブチルメチルエーテル/ヘキサン1:4溶液(2-3 ml)で倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率:白色の固体として82 mg の4-{[2-(2,5-ジメチル-フェニル)-アセチル]-ヒドロキシ-アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(表題の化合物 P 3 i i . 1)、融点140~142。スペクトルデータは、調製例11、ステップ4で上述したものと同等であった。

20

#### 【0450】

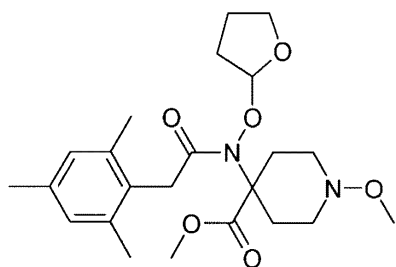
実施例17:4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(化合物 P 2 i i . 18)の調製

(段階的なヒドロキサム酸O-テトラヒドロフラニル化および環化)

30

ステップ1:1-メトキシ-4-{(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ}-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物 P 3 i i . 6)の調製

#### 【化 4 1】



40

4-{ヒドロキシ-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ}-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(調製例11、ステップ4と同様にして得た化合物 P 3 i i . 3)(70 g、192.1 mmol)のジクロロメタン(1500 ml)中の溶液に、アルゴン雰囲気下で、2,3-ジヒドロ-フラン(29.1 ml、26.9 g、384.1 mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン

50

酸-水和物 (1.94 g、19.2 mmol) を添加した。反応混合物を還流で7時間攪拌し、ろ過し、濃縮した。残渣をヘキサンで倍散し、ろ過し、固体を減圧中で乾燥させた。収率：固体として70.0 gの1-メトキシ-4-{(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ}-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P3ii.6)、融点107~109。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

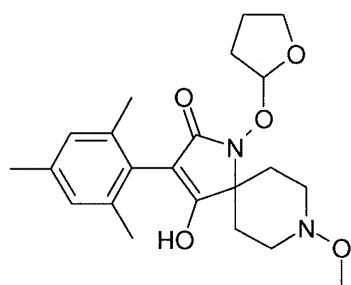
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.79 - 2.36 (brシグナル, 合計6H), 2.15 (br s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.26 (br m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 5.68 (br m, 1H), 6.80 (s, 2H)。

LC/MS (ES+) : 435 (M+H)<sup>+</sup>

【0451】

ステップ2 : 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(表題の化合物P2ii.18)の調製

【化42】



1-メトキシ-4-{(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ}-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(70 g、161.1 mmol)のジメチルホルムアミド(350 ml)中の10の溶液に、ナトリウムメトキシド(26.9 g、483.3 mmol)を4回に分けて添加し、10で30分間、次いで、室温で2時間攪拌を継続した。反応混合物を冷たい飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、酢酸エチルで完全に抽出した(6 x 100 ml)。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、減圧中で乾燥させた。残渣をヘキサンで倍散し、ろ過し、固体を乾燥させた。収率：黄褐色の固体として51.0 gの4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシ)-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(表題の化合物P2ii.18)、融点144~146。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.75 - 2.19 (brシグナル, 合計6H), 2.11 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.28 - 2.55 (m, 2H), 3.13 - 3.30 (m, 2H), 3.30 - 3.48 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.87 (s, 2H)。

LC/MS (ES+) : 403 (M+H)<sup>+</sup>

【0452】

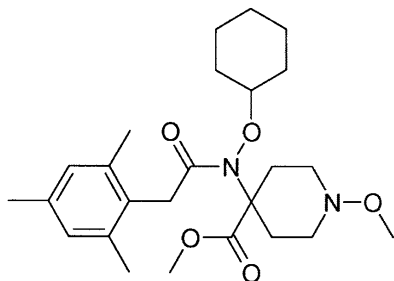
実施例18 : 1-シクロヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2

- オン (化合物 P 2 i i . 2 6 ) の調製

(光延および環化を介した段階的なヒドロキサム酸 O - アルキル化)

ステップ 1 : 4 - { シクロヘキシルオキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 P 3 i i . 8 ) の調製

【化 4 3】



10

トリフェニルホスフィン ( 0 . 8 1 g 、 3 . 0 9 m m o l ) の T H F ( 2 0 m l ) 中の  
0 の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 0 . 6 4 m l 、 0 . 6 6 g 、 3  
. 1 0 m m o l ) を滴下し、得られた沈殿物を 0 で 3 0 分間攪拌した。4 - { ヒドロキ  
シ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ  
シ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (調製例 1 1、ステップ 4 と同様に  
得た化合物 P 3 i i . 3 ) ( 1 . 0 g 、 2 . 7 4 m m o l ) をさらに一度に添加し、続い  
て、シクロヘキサノール ( 0 . 3 3 m l 、 0 . 3 1 g 、 3 . 1 0 m m o l ) の T H F ( 2  
m l ) 中の溶液を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧中で濃縮した  
。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ (酢酸エチル / シクロヘキサン 1 : 3 ) によ  
り精製した。収率：無色のガムとして 6 9 0 m g の 4 - { シクロヘキシルオキシ - [ 2 -  
( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリ  
ジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (化合物 P 3 i i . 8 ) 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 1 7 - 1 . 5 9 ( b r シグナル , 合計 7 H ) , 1 . 6 8  
( m , 1 H ) , 1 . 9 1 ( m , 2 H ) , 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 ( b r s , 6  
H ) , 2 . 2 1 ( s , 3 H ) , 2 . 3 2 ( m , 2 H ) , 2 . 4 4 ( m , 1 H ) , 2 . 6 9  
( m , 1 H ) , 3 . 0 9 ( m , 1 H ) , 3 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 5 1 ( s , 3 H ) ,  
3 . 6 1 ( s , 3 H ) , 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 9 2 - 4 . 1 2 ( m , 2 H ) , 6 .  
8 0 ( s , 2 H ) 。

L C / M S ( E S + ) : 4 4 7 ( M + H ) +

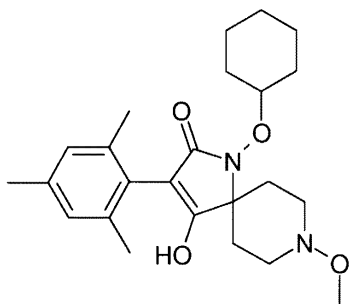
【 0 4 5 3 】

ステップ 2 : 1 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4  
, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2  
- オン (表題の化合物 P 2 i i . 2 6 ) の調製

30

40

## 【化 4 4】



10

4 - {シクロヘキシルオキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 6 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 中の 0 の溶液に、ナトリウムメトキシド ( 2 1 7 m g 、 4 . 0 2 m m o l ) を一度に添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を冷たい飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、酢酸エチルで完全に抽出した ( 4 × 2 5 m l ) 。組み合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 : 1 ) により精製した。収率：わずかに黄褐色のフォームとして 3 2 9 m g の 1 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 表題の化合物 P 2 i i . 2 6 ) 。ヘキサンでの倍散により融点 1 1 5 ~ 1 1 8 の白色の固体を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 2 0 - 1 . 3 8 ( m , 3 H ) , 1 . 4 7 ( m , 2 H ) , 1 . 5 8 ( m , 1 H ) , 1 . 8 5 ( m , 4 H ) , 2 . 0 6 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 ( s , 6 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 3 9 ( m , 2 H ) , 3 . 1 2 - 3 . 2 9 ( m , 2 H ) , 3 . 3 0 - 3 . 4 8 ( m , 2 H ) , 3 . 5 5 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( m , 1 H ) , 6 . 9 0 ( s , 2 H ) 。

30

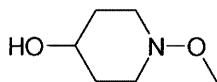
LC / MS ( ES + ) : 4 1 5 ( M + H )  $^+$ 。

## 【 0 4 5 4 】

実施例 19 : 1 - メトキシ - 4 - { ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 3 i i . 2 6 ) の調製

ステップ 1 : 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オールの調製

## 【化 4 5】



40

1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン [ Journal of Organic Chemistry ( 1 9 6 1 ) , 2 6 , 1 8 6 7 - 7 4 に準拠して調製した ] ( 1 5 . 0 g 、 1 1 6 . 1 m m o l ) のエタノール ( 4 3 0 m l ) 中の溶液に、ナトリウムボロハイドライド 9 6 % ( 2 . 2 9 g 、 5 8 . 1 m m o l ) を数回に分けて添加した。反応混合物を室温で 5 時間撹拌し、その体積が半減するまで蒸発させ、冷たい飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、酢酸エチルで完全に抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナト

50

リウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ（酢酸エチル）により精製した。収率：液体として 10.9 g の 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オール。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 - 2.06 (br シグナル, 合計 5 H), 2.34 - 3.40 (br シグナル, 合計 4 H), 3.53 (s, 3 H), 3.59 - 3.96 (br シグナル, 合計 1 H)。

LC / MS (ES+) : 132 (M + H)<sup>+</sup>

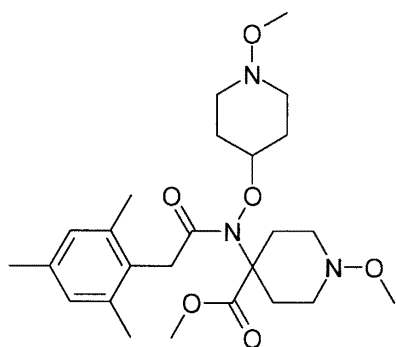
【0455】

ステップ 2 : 1 - メトキシ - 4 - { ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 -

10

カルボン酸メチルエステル（表題の化合物 P 3 i i . 2 6 ）の調製

【化 4 6】



20

トリフェニルホスフィン（1.11 g、4.23 mmol）の THF（20 ml）中の 0 の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.83 ml、0.85 g、4.24 mmol）を滴下し、得られた沈殿物を 0 で 30 分間撹拌した。4 - { ヒドロキシ - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル（調製例 11、ステップ 4 と同様にして得た化合物 P 3 i i . 3）（1.3 g、3.57 mmol）をさらに一度に添加し、続いて、1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オール（0.53 g、4.04 mmol）の THF（6 ml）中の溶液を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、減圧中で濃縮した。残渣をヘキサンで倍散し、ろ過して不溶性トリフェニルホスフィンオキシドの一部を除去した。ろ液を蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ（勾配酢酸エチル / ヘプタン 3 : 7 酢酸エチル）により精製した。収率：無色のガムとして 861 mg の純粋な 1 - メトキシ - 4 - { ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - [ 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - アセチル ] - アミノ } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル（表題の化合物 P 3 i i . 2 6 ）、続いて、トリフェニルホスフィンオキシドでわずかに汚染されていた化合物 P 3 i i . 2 6 の第 2 の画分（701 mg）

30

40

$^1\text{H}$  - NMR (CD<sub>3</sub>OD, selected シグナル only) : 2.19 (s, 6 H, mesityl CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3 H, mesityl CH<sub>3</sub>), 3.52 (br s, 3 H, NOCH<sub>3</sub>), 3.54 (br s, 3 H, NOCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 6.82 (s, 2 H, mesityl H<sub>arom</sub>)。

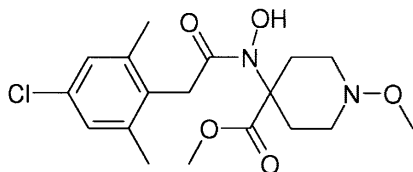
LC / MS (ES+) : 478 (M + H)<sup>+</sup>

【0456】

実施例 20 : 炭酸 3 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - 1 - エトキシカルボニルオキシ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステルエチルエステル（化合物 P 1 i i . 115）の調製

50

ステップ 1 : 4 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - ヒドロキシ - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 3 i i . 3 4 ) の調製  
【化 4 7】



10

( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 2 . 9 0 g 、 1 3 . 4 m m o l ) の T H F ( 2 5 m l ) 中の溶液に、炭酸水素ナトリウム ( 1 . 9 0 g 、 2 2 . 7 m m o l ) を 0 で添加し、続いて、4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 調製例 1 1 、ステップ 3 ; T H F ( 2 5 m l ) 中に溶解した化合物 P 4 i i . 2 ) ( 2 . 7 3 g 、 1 3 . 4 m m o l ) を滴下した。反応混合物を 0 で 3 0 分間、次いで、さらに 3 0 分間室温で撹拌した。T L C および L C / M S により反応の完了が示された後、反応混合物をろ過し、残渣 ( N a C l ) を T H F で洗淨した。ろ液を乾燥するまで濃縮し、少量のエーテル / ヘキサン混合物 ( 1 : 1 ) と共に数回撹拌して副生成物を除去した。最後に、化合物をエーテルで洗淨して、純粋な 4 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - ヒドロキシ - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 化合物 P 3 i i . 3 4 ) を白色の固体として得た。収率 : 3 . 7 g 、融点 2 2 8 ~ 2 3 1 。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) : 1 . 7 7 - 1 . 9 1 ( b r m , 1 H ) , 1 . 9 1 - 2 . 0 5 ( b r m , 1 H ) , 2 . 1 3 ( s , 6 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 4 2 ( b r m , 1 H ) , 2 . 4 5 - 2 . 5 5 ( b r m , 1 H ; c o v e r e d b y D M S O s o l v e n t p e a k ) , 2 . 6 2 - 2 . 8 0 ( b r m , 2 H ) , 3 . 0 5 - 3 . 2 1 ( b r m , 2 H ) , 3 . 4 0 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 ( s , 3 H ) , 3 . 7 0 - 3 . 8 5 ( b r m , 2 H ) , 7 . 0 5 ( s , 2 H ) 。

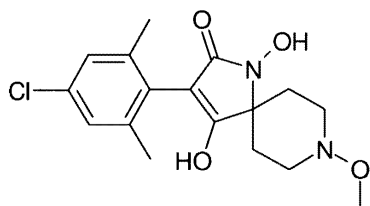
30

L C / M S ( E S + ) : 3 8 5 / 3 8 7 ( M + H )  $^{+}$

【 0 4 5 7 】

ステップ 2 : 3 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 1 0 3 ) の調製

【化 4 8】



40

4 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - アセチル ] - ヒドロキシ - アミノ } - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 0 . 4 0 g 、 1 . 0 4 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 3 m l ) 中の 0 の懸濁液に、カリウム t

50

10

10

10

10

10

10



40

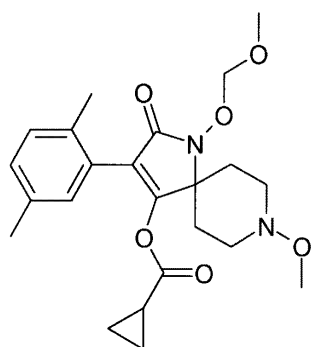
40

40

50

## 【 0 4 5 9 】

実施例 2 1 : シクロプロパンカルボン酸 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 2 - オキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 4 ) の調製  
【化 5 0】



10

3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 2 ) ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 1 5 3 m l 、 1 1 1 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンのテトラヒドロフラン ( 6 m l ) 中の 0 の溶液に、シクロプロパンカルボン酸塩化物 ( 0 . 0 6 6 m l 、 7 5 m g 、 0 . 7 2 m m o l ) を滴下した。懸濁液を 0 で 1 0 分間および室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルで希釈し、ろ過して塩を除去した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2 ) により精製して、2 0 0 m g の油状の生成物を得た。この材料をジエチルエーテルで倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率：白色の固体として 1 9 0 m g のシクロプロパンカルボン酸 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 2 - オキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 表題の化合物 P 1 i i . 4 ) 、融点 1 1 4 ~ 1 1 6 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0 . 7 5 - 0 . 9 2 ( b r m , 4 H ) , 1 . 6 3 ( b r m , 1 H ) , 1 . 7 2 - 2 . 0 3 ( b r m , 2 H ) , 2 . 1 9 ( s , 3 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 7 ( b r m , 2 H ) , 2 . 8 8 ( b r m , 1 H ) , 3 . 1 6 - 3 . 4 5 ( b r m , 3 H ) , 3 . 5 6 ( s , 3 H ) , 3 . 6 4 ( s , 3 H ) , 5 . 0 7 ( b r s , 2 H ) , 6 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , 1 H ) 。

LC / MS ( ES + ) : 4 3 1 ( M + H )  $^+$

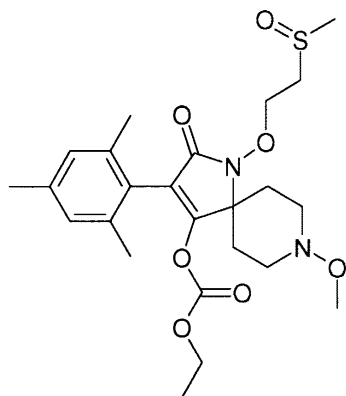
## 【 0 4 6 0 】

実施例 2 2 : 炭酸エチルエステル 1 - ( 2 - メタンスルフィニル - エトキシ ) - 8 - メトキシ - 2 - オキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 1 1 1 ) の調製

40



## 【化 5 1】



10

炭酸エチルエステル 8 - メトキシ - 1 - ( 2 - メチルスルファニル - エトキシ ) - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 化合物 P 1 i i . 1 1 0 ) ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中の 0 の溶液に、3 - クロロ安息香酸 ( 2 1 0 m g 、 M C P B A 約 7 0 % 、 0 . 8 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、飽和水性メタ重亜硫酸ナトリウムに注ぎ、層を分離した。水性相をジクロロメタンで抽出し ( 3 × ) 、組み合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / メタノール 2 0 : 1 ) により精製した。収率：無色のガムとして 2 2 0 m g の炭酸エチルエステル 1 - ( 2 - メタンスルフィニル - エトキシ ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエステル ( 表題の化合物 P 1 i i . 1 1 1 ) 。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 1 . 0 3 ( t , 3 H ) , 2 . 0 5 ( b r m , 2 H ) , 2 . 1 3 ( s , 3 H ) , 2 . 1 4 ( s , 3 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) , 2 . 3 3 ( m , 2 H ) , 2 . 7 5 ( s , 3 H ) , 2 . 9 6 ( b r m , 1 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 4 6 ( b r m , 合計 5 H ) , 3 . 5 5 ( s , 3 H ) , 4 . 0 1 ( q , 2 H ) , 4 . 5 9 ( m , 2 H ) , 6 . 8 9 ( s , 2 H ) 。

30

LC / MS ( ES + ) : 4 9 5 ( M + H )  $^+$

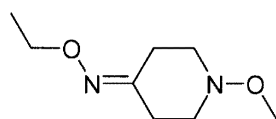
## 【 0 4 6 1 】

実施例 2 3 : 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - エトキシ - アセトアミド ( 化合物 P 3 i i . 4 9 ) の調製

ステップ 1 : 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン O - エチル - オキシムの調製

## 【化 5 2】

40



メタノール ( 3 0 0 m l ) 中の 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン ( 2 0 g 、 1 5 4 . 8 5 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 4 7 . 4 m l 、 3 4 . 5 g 、 3 4 0 . 6 6 m m o

50

1) および O - エチル - 塩酸ヒドロキシルアミン ( 30 . 2 g、309 . 69 mmol ) から手法「実施例 11、ステップ 1」に従って入手した。収率：無色で粘性の液体として 22 . 02 g の 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン O - エチル - オキシム。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 25 ( t , 3 H ) , 2 . 20 - 3 . 40 ( br シグナル , 合計 8 H ) , 3 . 55 ( s , 3 H ) , 4 . 07 ( q , 2 H ) 。

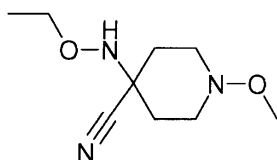
LC / MS ( ES + ) : 173 ( M + H )<sup>+</sup>

【 0462 】

ステップ 2 : 4 - エトキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 化合物 P4ii.3 ) の調製

【 化 53 】

10



手法「実施例 11、ステップ 2」に従って、0 ~ 5 の水 ( 50 ml ) 中の 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - オン O - エチル - オキシム ( 10 g、58 . 06 mmol )、リン酸二水素カリウム ( 31 . 6 g、232 . 20 mmol ) から、これにシアン化カリウム ( 6 . 81 g、104 . 58 mmol ) の水 ( 50 ml ) 中の溶液を添加して得た。反応混合物を室温で 2 日間攪拌し [ 間に他の分量のリン酸二水素カリウム ( 7 . 9 g ) およびシアン化カリウム ( 1 . 9 g ) で処理した ]、および、40 で 4 日間攪拌した [ ここでも、間に他の分量のリン酸二水素カリウム ( 7 . 9 g ) およびシアン化カリウム ( 1 . 9 g ) で処理した ]。混合物を窒素でフラッシングし、水性層を塩化ナトリウムで飽和させ、ジエチルエーテルで抽出した ( 4 x 150 ml )。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 : 2 ) により精製した。収率：薄い黄色の油として 5 . 1 g の 4 - エトキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 化合物 P4ii.3 ) 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 19 ( t , 3 H ) , 1 . 59 - 2 . 29 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 2 . 64 - 3 . 43 ( br シグナル , 合計 4 H ) , 3 . 52 ( s , 3 H ) , 3 . 80 ( q , 2 H ) , 5 . 37 ( br s , 1 H ) 。

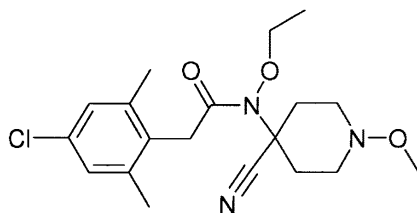
IR ( CN ) : 2235 . 3  $\text{cm}^{-1}$  . LC / MS ( ES + ) : 200 ( M + H )<sup>+</sup>

【 0463 】

ステップ 3 : 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - エトキシ - アセトアミド ( 表題の化合物 P3ii.49 ) の調製

40

## 【化 5 4】



10

4 - エトキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ( 2 . 0 g 、 10 . 04 mmol ) 、 トリエチルアミン ( 3 . 49 ml 、 2 . 54 g 、 25 . 09 mmol ) および触媒量の 4 - ジメチルアミノ - ピリジンのテトラヒドロフラン ( 10 ml ) 中の 0 の溶液に、 ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - アセチルクロリド ( 2 . 18 g 、 10 . 04 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 1 ml ) 中の溶液を滴下した。懸濁液を 0 で 15 分間および室温で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルおよび水で希釈し、層を分離した。水性相を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。粗材料をジイソプロピルエーテルで倍散し、ろ過し、ろ液を濃縮した。油状の残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1 ) により精製した。収率：静置させると固化した無色の油として 1 . 53 g の 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - N - ( 4 - シアノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - エトキシ - アセトアミド ( 表題の化合物 P 3 i i . 49 ) 、 融点 100 ~ 103 。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 36 ( t , 3 H ) , 2 . 00 - 3 . 44 ( br シグナル , 合計 8 H ) , 2 . 24 ( s , 6 H ) , 3 . 51 ( br s , 3 H ) , 3 . 63 ( br d , 1 H ) , 4 . 04 ( br d , 1 H ) , 4 . 13 ( br q , 2 H ) , 7 . 04 ( s , 2 H ) 。

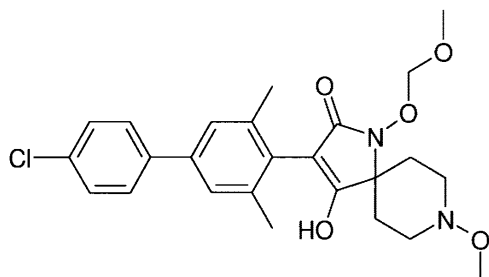
IR ( CN ) : 2243 . 4  $\text{cm}^{-1}$  . LC / MS ( ES + ) : 380 / 382 ( M + H )  $^+$

30

## 【 0 4 6 4 】

実施例 24 : 3 - ( 4 ' - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 15 ) の調製

## 【化 5 5】



40

3 - ( 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - メトキシメトキシ - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン ( 化合物 P 2 i i . 14 ) ( 500 mg 、 1 . 13 mmol ) のジメトキシエタン ( 22 ml )

50

1) 中の懸濁液に、窒素雰囲気下で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(65 mg、0.056 mmol)を添加し、混合物を室温で15分間撹拌した。水(4.3 ml)、4-クロロフェニルボロン酸(213 mg、1.36 mmol)および炭酸ナトリウム(410 mg、3.87 mmol)をさらに添加した後、混合物を還流で3時間加熱した。反応混合物を室温で1N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3×)。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘプタン5:3)により精製して150 mgのゴム状の生成物を得た。この材料をメタノールで倍散し、ろ過し、乾燥させた。

収率：白色の固体として90 mgの3-(4'-クロロ-3,5-ジメチル-ピフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メトキシメトキシ-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(化合物P2ii.15)、融点128 (dec)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 選択したシグナルのみ): 2.27(br s, 6H, メチルCH<sub>3</sub>), 3.60(br s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62(br s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.05(s, 2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.26(s, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39(d, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.49(d, 2H, H<sub>arom</sub>)。

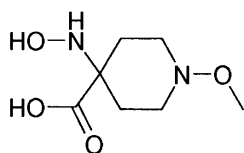
LC/MS(ES<sup>+</sup>): 473/475(M+H)<sup>+</sup>

【0465】

実施例25: 4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物P4ii.2)の代替的な調製

ステップ1: 4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸(化合物P4ii.4)の調製

【化56】



4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニトリル(化合物P4ii.1)(1.5 g、8.76 mmol)を0で2回に分けて濃硫酸(15 ml)に添加した。20分間撹拌した後、黄色の溶液が得られ、これを室温で2日間保持した。反応混合物を氷水(30 ml)で希釈し、還流で4時間加熱し、次いで、氷(25 g)上に注ぎ、冷却しながらpH7~8に25%水性アンモニアで中和した。反応混合物を蒸発させ、白色の固体状の残渣を温かいメタノール(40)(3×50 ml)で倍散し、ろ過し、組み合わせたメタノール相を濃縮した。残渣をトルエンで処理して(3×50 ml)一定の重量となるまで水を共沸的に除去し、次いで、テトラヒドロフランで倍散し、ろ過し、乾燥させた。収率：白色の固体として1.58 gの4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸(化合物P4ii.4)、融点180 (dec)。

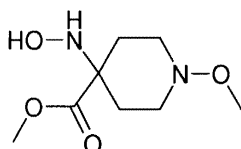
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): 1.54-2.29(brシグナル, 合計4H), 2.82(br m, 2H), 3.07-3.26(brシグナル, 合計2H), 3.49(s, 3H)。

LC/MS(ES<sup>+</sup>): 191(M+H)<sup>+</sup>

【0466】

ステップ2: 4-ヒドロキシアミノ-1-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(表題の化合物P4ii.2)の調製

## 【化 5 7】



4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 . 0 g、5 . 26 mmol ) のメタノール ( 25 ml ) 中の 0 ~ 10 の懸濁液に、塩化チオニル ( 1 . 14 ml、1 . 88 g、15 . 77 mmol ) を添加し、反応混合物を還流で 48 時間加熱した。冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を氷水 ( 20 ml ) で希釈し、水性重炭酸ナトリウムで中和した。水性相をジエチルエーテルで抽出し ( 3 × 25 ml )、組み合わせた有機層を水性重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させた。収率：粘性の黄色がかった油として 0 . 53 g の 4 - ヒドロキシアミノ - 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 表題の化合物 P 4 i i . 2 )。この材料は、調製「実施例 11、ステップ 3」で上述されている化合物と同等であった。LC / MS ( ES + ) : 205 ( M + H ) +

## 【 0 4 6 7】

表 P 1 i i からの式 I の化合物、表 P 2 i i からの化合物、および、表 P 3 i i および P 4 i i に列挙されている中間体は、同様の手法により調製されることが可能である。以下の LC - MS 方法のいずれか 1 つを用いて化合物を特徴付けた。

## 方法 A

MS : Waters 製 ZQ Mass Spectrometer ( 単一四重極質量分析計 ) ; イオン化方法 : エレクトロスプレー ; 極性 : 陽イオン / 陰イオン ; 毛管 ( kV ) 3 . 00、コーン ( V ) 30 . 00、抽出器 ( V ) 2 . 00、供給元温度 ( ) 100、溶解温度 ( ) 250、コーンガス流 ( L / Hr ) 50、脱溶媒ガス流 ( L / Hr ) 400 ; 質量範囲 : 150 ~ 1000 または 100 ~ 900 Da。

## 【 0 4 6 8】

LC : Agilent 製 HP 1100 HPLC : 溶剤脱ガス器、クォータナリポンプ ( ZCQ ) / バイナリポンプ ( ZDQ )、カラム内区画とダイオード - アレイ検出器とを加熱した。カラム : Phenomenex Gemini C18、3 μm 粒径、110 オングストローム、30 × 3 mm、温度 : 60 ; DAD 波長範囲 ( nm ) : 200 ~ 500 ; 溶剤勾配 : A = 水 + 0 . 05 % v / v HCOOH、B = アセトニトリル / メタノール ( 4 : 1、v / v ) + 0 . 04 % v / v HCOOH。

## 【 0 4 6 9】

## 【表 3 6】

時間 (分)	A%	B%	流れ (ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

## 【 0 4 7 0】

## 方法 B

10

20

30

40

50

MS: Waters 製 ZMD Mass Spectrometer (単一四重極質量分析計); イオン化方法: エレクトロスプレー; 極性: 陽イオン/陰イオン; 毛管 (kV) 3.80、コーン (V) 30.00、抽出器 (V) 3.00、供給元温度 ( ) 150、溶解温度 ( ) 350、コーンガス流 (L/Hr) OFF、脱溶媒ガス流 (L/Hr) 600; 質量範囲: 150 ~ 1000 (Low Mass 用に 100 ~ 1500) または 100 ~ 900 Da。

【0471】

LC: Agilent 製 HP 1100 HPLC: 溶剤脱ガス器、バイナリポンプ、カラム内区画とダイオード-アレイ検出器とを加熱した。カラム: Phenomenex Gemini C18、3 µm 粒径、110 オングストローム、30 × 3 mm、温度: 60; DAD 波長範囲 (nm): 200 ~ 500; 溶剤勾配: A = 水 + 0.05 % v/v HCOOH、B = アセトニトリル/メタノール (4:1、v:v) + 0.04 % v/v HCOOH。

10

【0472】

【表 37】

時間 (分)	A%	B%	流れ (ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

20

【0473】

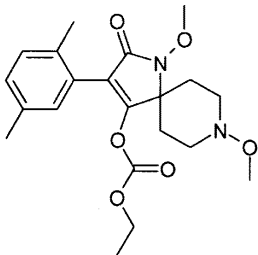
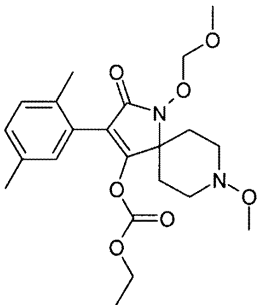
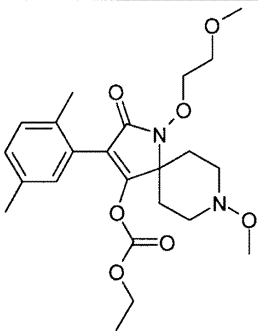
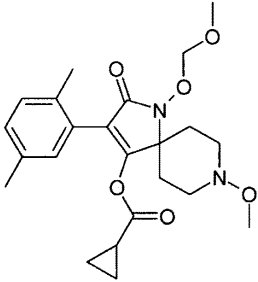
表 P1ii、表 P2ii、表 P3ii および表 P4ii に列挙されているとおり、各化合物について得た特徴値は、保持時間 (「R<sub>t</sub>」、分で記録) および分子イオンであった。

【0474】

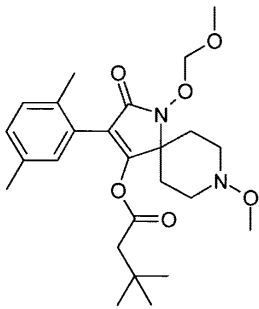
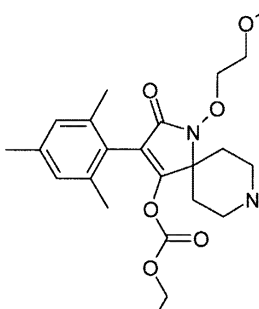
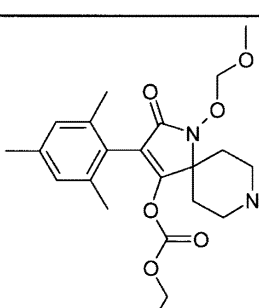
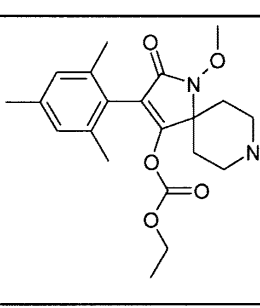
30

【表 3 8】

表 P1ii:式 I の化合物の物理データ:

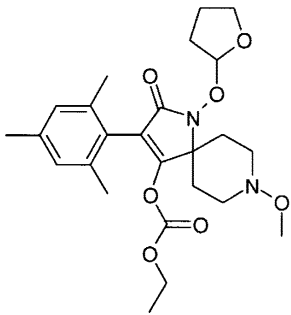
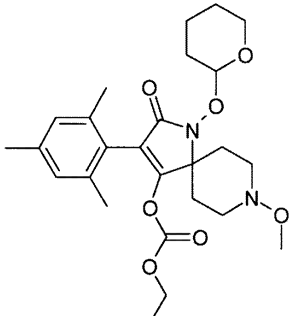
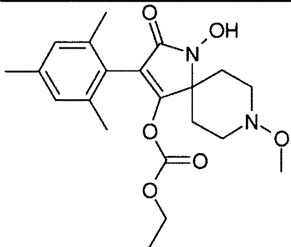
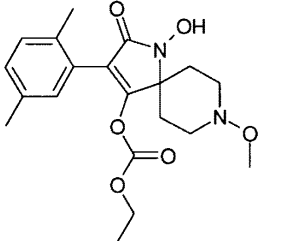
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.1		ガム	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 分
P1ii.2	 実施例 11、ステップ 6	109-111°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.90 分
P1ii.3		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1ii.4	 実施例 21	114-116°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分

【表 3 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.5		93-95°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.12 分
P1ii.6		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.7		109-111°C	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.8		96-97°C	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分



【表 4 0】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.9	 <p>実施例 13、ステップ 2</p>	100-102°C	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.10		130-132°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P1ii.11	 <p>実施例 13、ステップ 1</p>	154-155°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 分
P1ii.12		78-81°C	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分

【 0 4 7 7 】

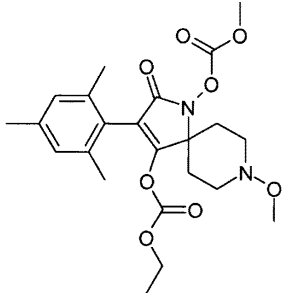
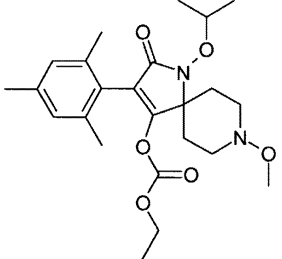
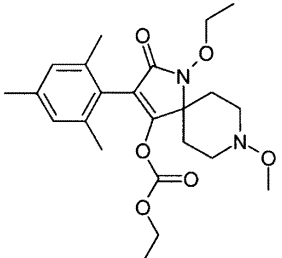
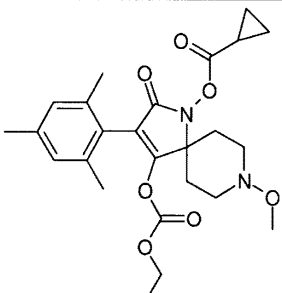
10

20

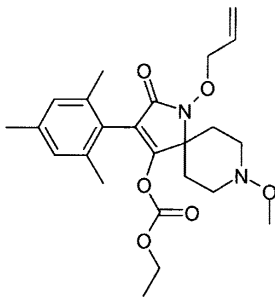
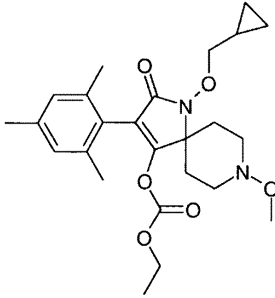
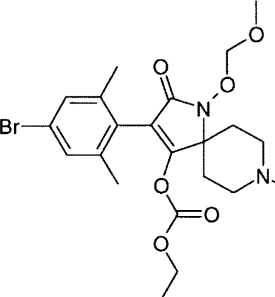
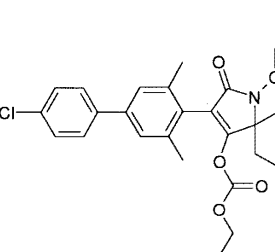
30

40

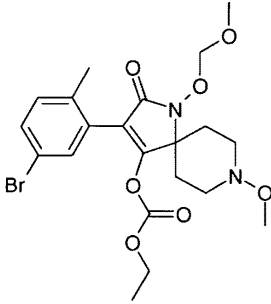
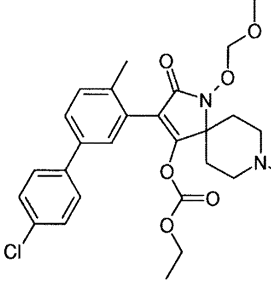
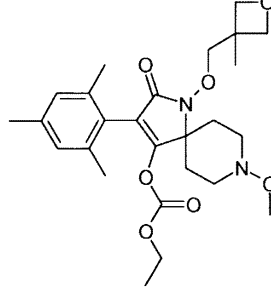
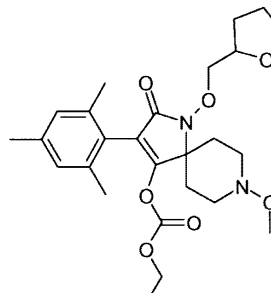
【表 4 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.13	 <p>実施例 15</p>	ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P1ii.14		ガム	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.07 分
P1ii.15		84-86°C	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P1ii.16		ガム	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分

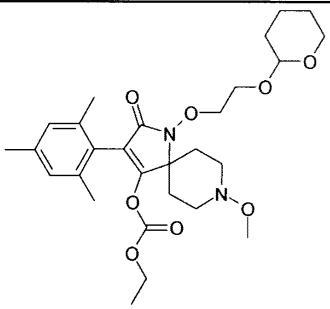
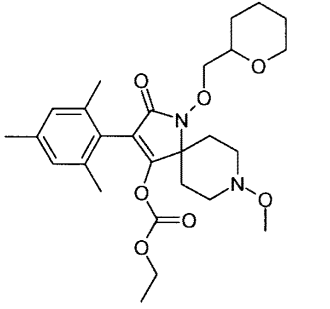
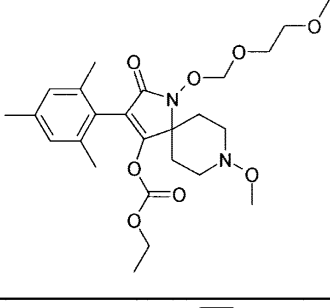
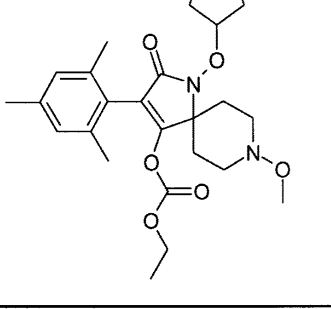
【表 4 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.17		ガム	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.04 分
P1ii.18		ガム	LC/MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.09 分
P1ii.19		83-85°C	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P1ii.20		110-113°C	LC/MS: 545/547 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.20 分

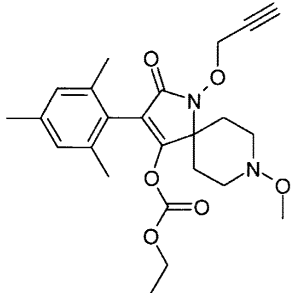
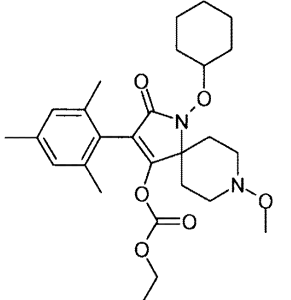
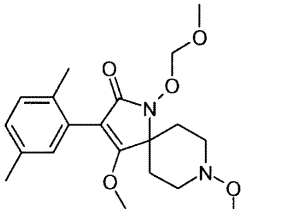
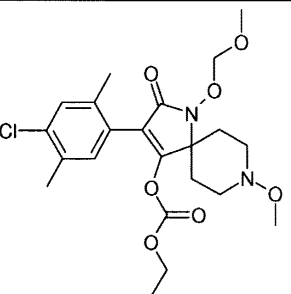
【表 4 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.21		118-121°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分
P1ii.22		ガム	LC/MS: 531/533 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.15 分
P1ii.23		132-134°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.99 分
P1ii.24		53-55°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.04 分

【表 4 4】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.25		ガム	LC/MS: 533 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.12 分
P1ii.26		74-76°C	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.10 分
P1ii.27		57-59°C	LC/MS: 493 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分
P1ii.28		ガム	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.17 分

【表 4 5】

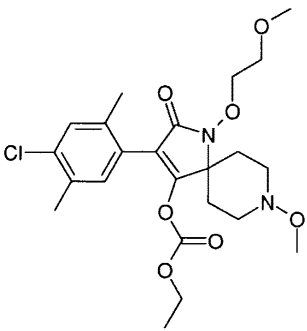
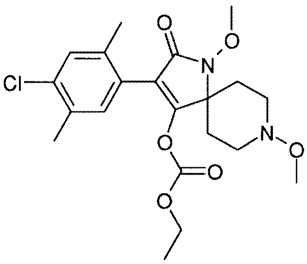
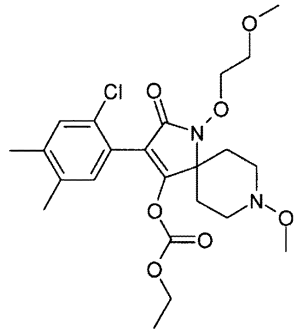
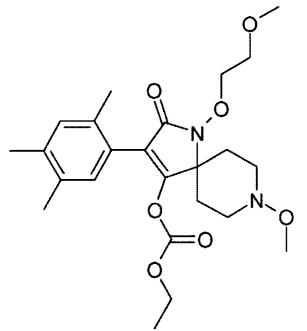
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.29		ガム	LC/MS: 443 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.99 分
P1ii.30		ガム	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.19 分
P1ii.31		91-93°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 分
P1ii.32		ガム	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分

10

20

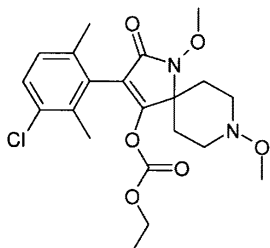
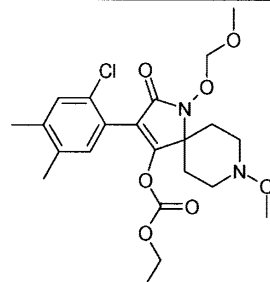
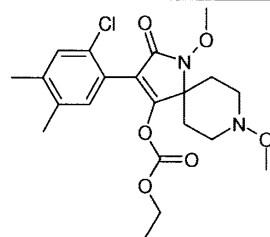
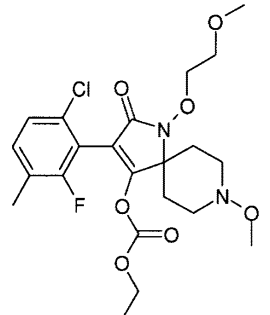
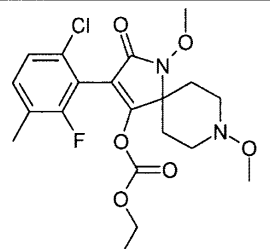
30

【表 4 6】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.33		ガム	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.93 分
P1ii.34		ガム	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1ii.35		固体	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P1ii.36		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分

【 0 4 8 3 】

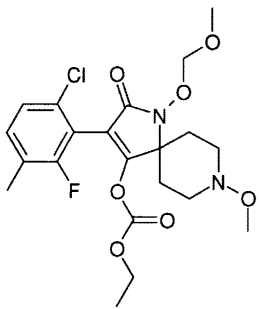
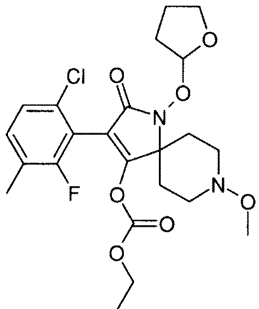
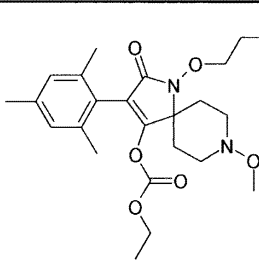
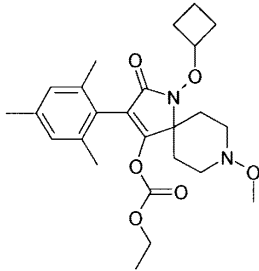
【表 4 7】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.37		ガム	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1ii.38		固体	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.90 分
P1ii.39		ガム	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分
P1ii.40		ガム	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分
P1ii.41		固体	LC/MS: 443/445 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分

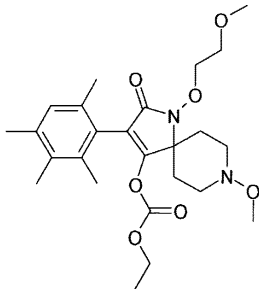
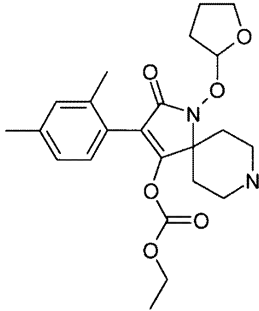
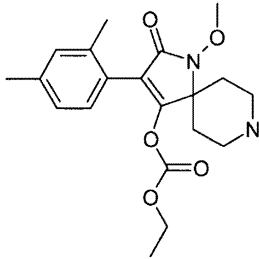
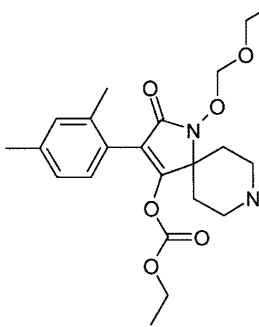
【 0 4 8 4 】



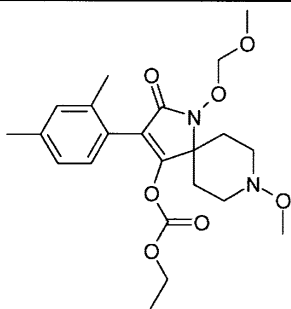
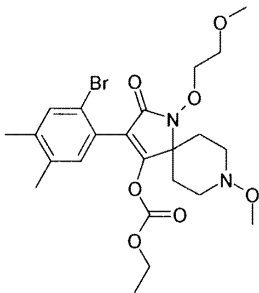
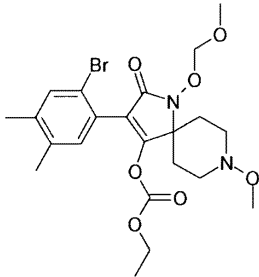
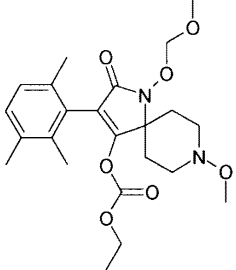
【表 4 8】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.42		119-123°C	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.85 分
P1ii.43		135-137°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P1ii.44		122-125°C	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.45		ガム	LC/MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.07 分

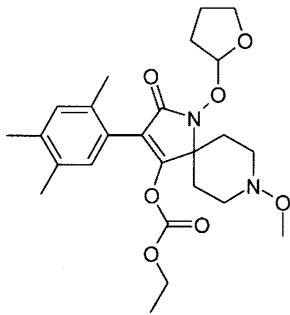
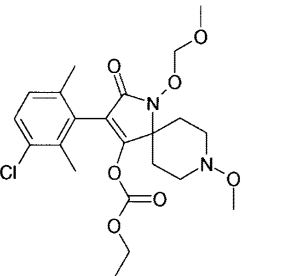
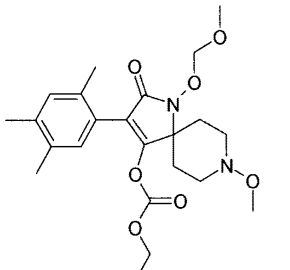
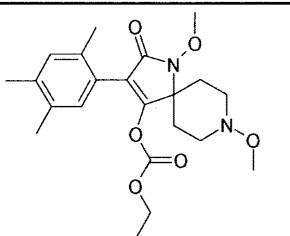
【表 4 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.46		ガム	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.47		ガム	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分
P1ii.48		ガム	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.83 分
P1ii.49		粉末	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分

【表 5 0】

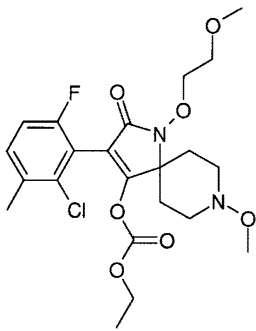
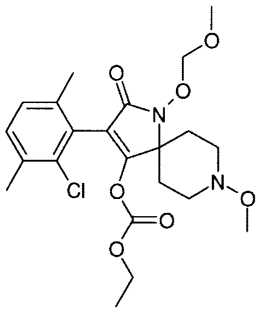
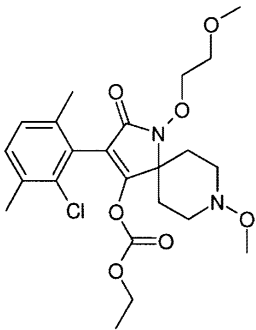
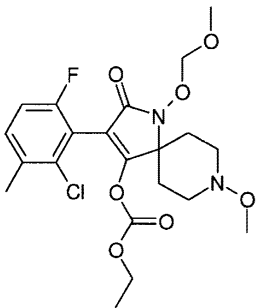
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.50		128-130°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P1ii.51		ガム	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.17 (t, 3H), 2.02-2.31 (br m、 合計 4H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.91-3.47 (br m、合計 4H), 3.43 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.72 (br m, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.35 (br m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)
P1ii.52		ガム	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分
P1ii.53		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.90 分

【表 5 1】

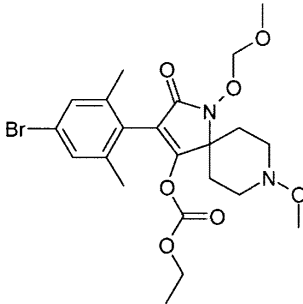
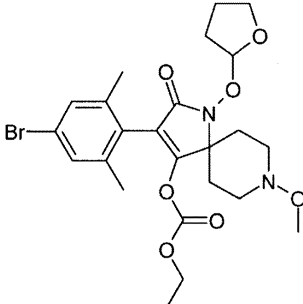
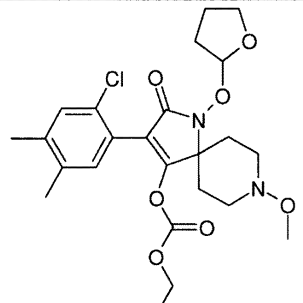
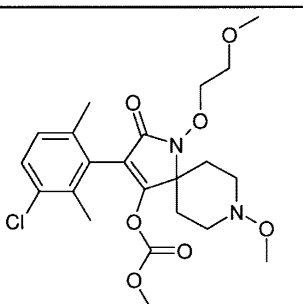
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.54		ガム	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分
P1ii.55		ガム	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分
P1ii.56		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 分
P1ii.57		ガム	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.90 分

【 0 4 8 8 】

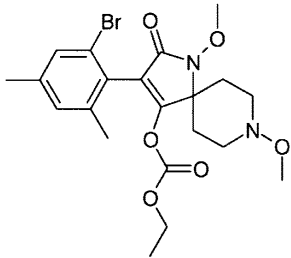
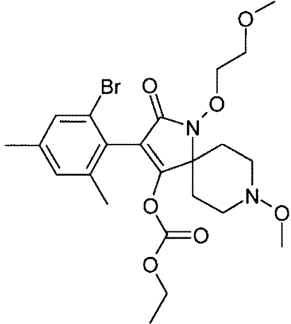
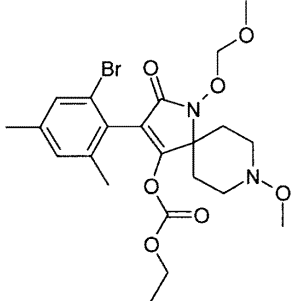
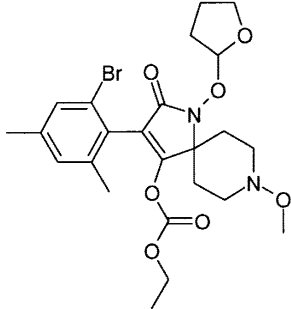
【表 5 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.58		ガム	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分
P1ii.59		ガム	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P1ii.60		ガム	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分
P1ii.61		116-119°C	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.80 分

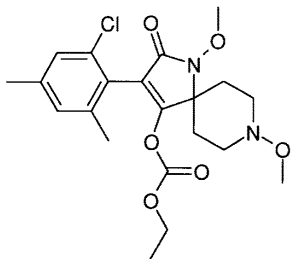
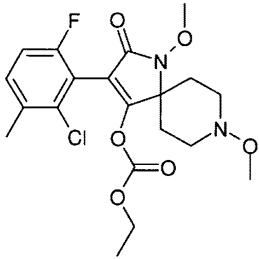
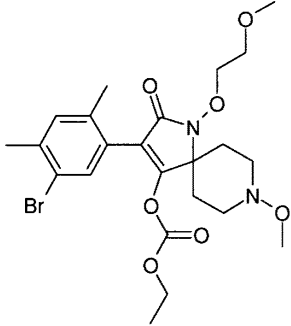
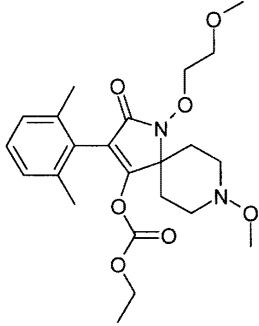
【表 5 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.62		ガム	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.01 分
P1ii.63		ガム	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.01 分
P1ii.64		ガム	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.65		ガム	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分

【表 5 4】

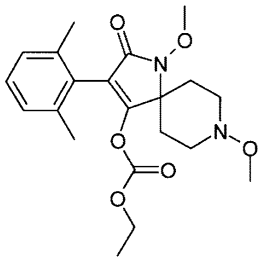
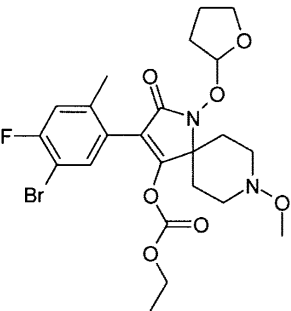
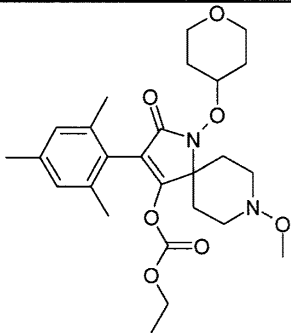
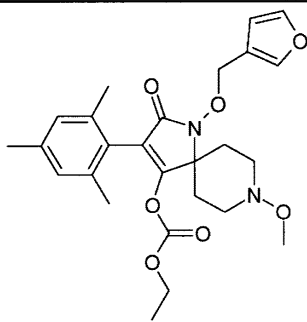
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.66		90-94°C	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P1ii.67		ガム	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分
P1ii.68		ガム	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P1ii.69		ガム	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分

【表 5 5】

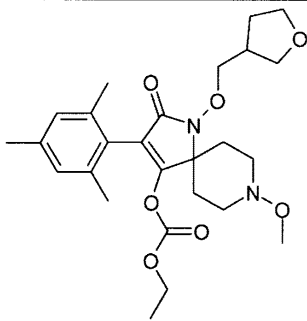
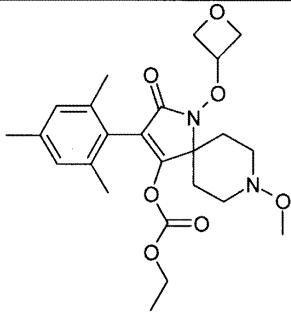
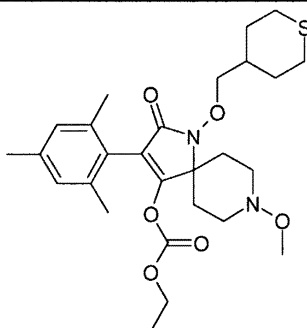
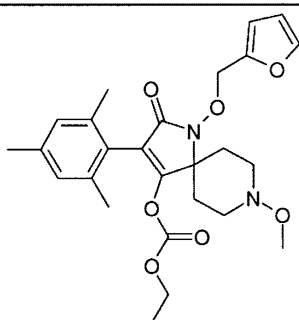
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.70		ガム	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 分
P1ii.71		ガム	LC/MS: 443/445 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 分
P1ii.72		ガム	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.73		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 分



【表 5 6】

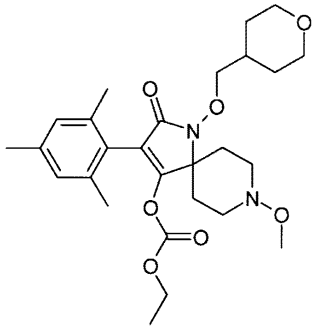
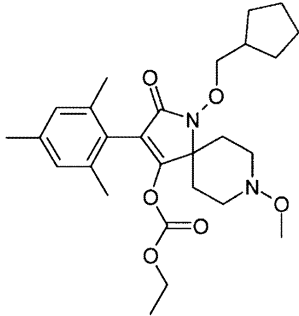
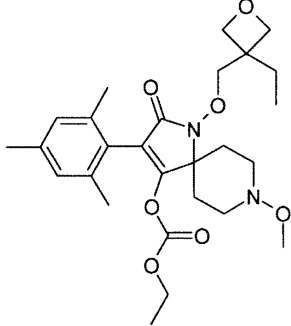
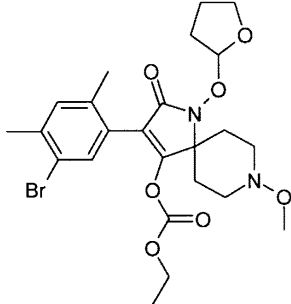
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.74		ガム	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P1ii.75		ガム	LC/MS: 543/545 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.76		ガム	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.93 分
P1ii.77		ガム	LC/MS: 485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.02 分

【表 5 7】

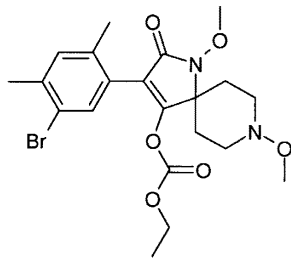
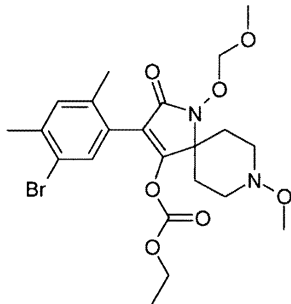
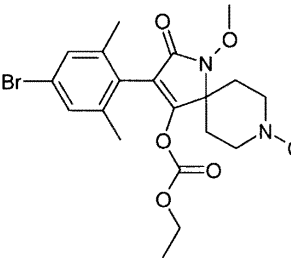
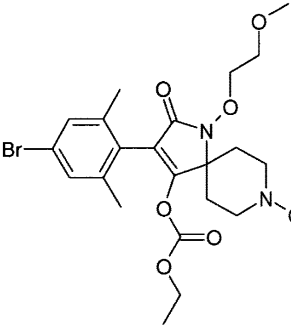
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.78		ガム	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.79		ガム	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分
P1ii.80		ガム	LC/MS: 519 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.14 分
P1ii.81		ガム	LC/MS: 485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分

【 0 4 9 4 】

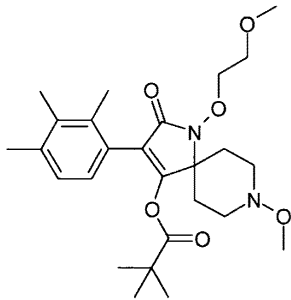
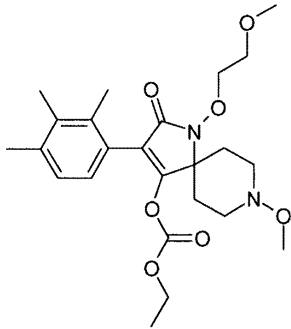
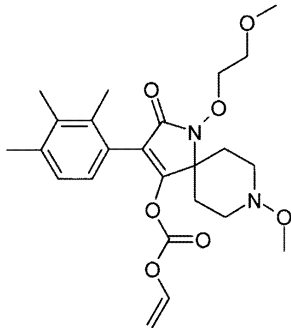
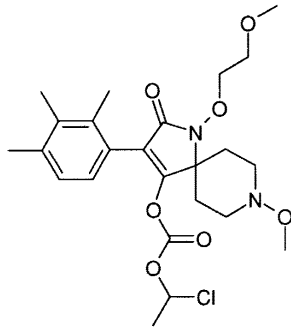
【表 5 8】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.82		ガム	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P1ii.83		ガム	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.23 分
P1ii.84		105-107°C	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P1ii.85		ガム	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分

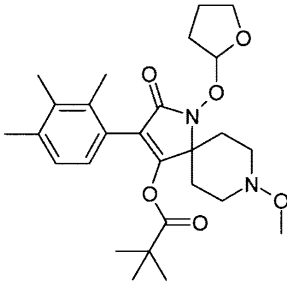
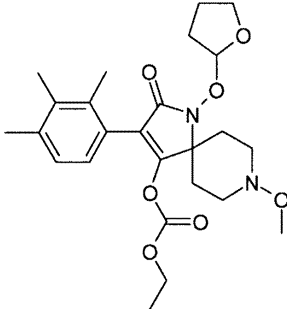
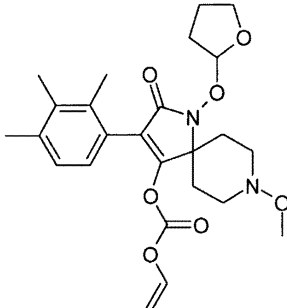
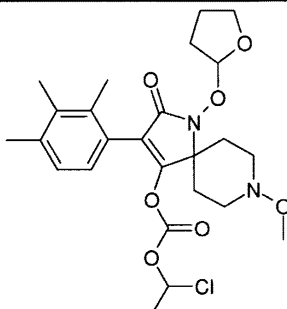
【表 5 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.86		ガム	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分
P1ii.87		ガム	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.88		113-116°C	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.96 分
P1ii.89		ガム	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分

【表 6 0】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.90		ガム	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P1ii.91		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P1ii.92		固体	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.93		ガム	LC/MS: 497/499 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分

【表 6 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.94		ガム	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.12 分
P1ii.95		ガム	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.96		ガム	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.00 分
P1ii.97		ガム	LC/MS: 509/511 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.02 分

【 0 4 9 8 】

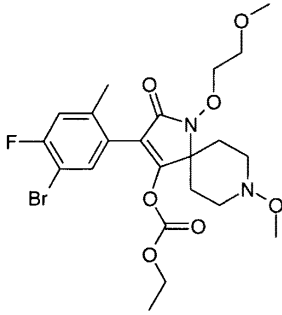
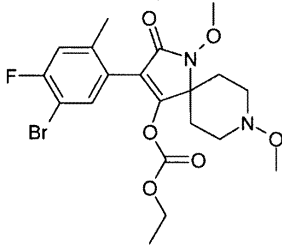
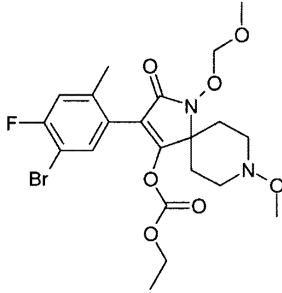
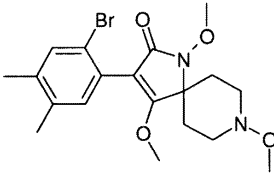
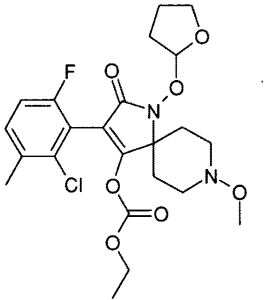
10

20

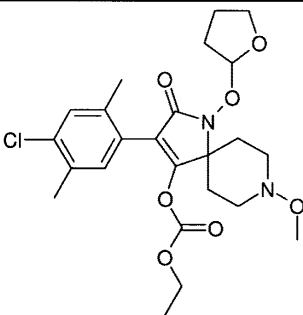
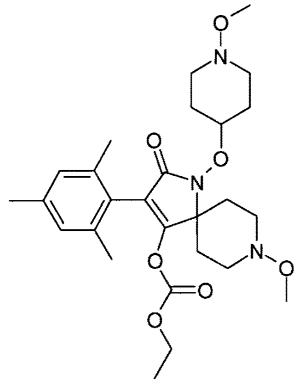
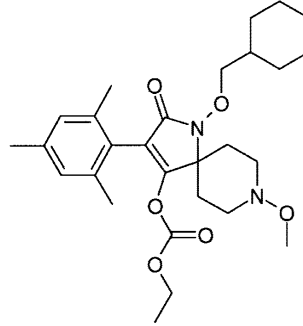
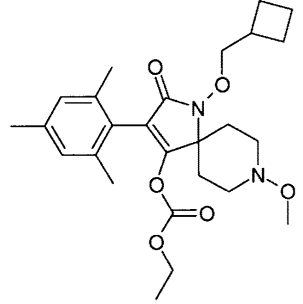
30

40

【表 6 2】

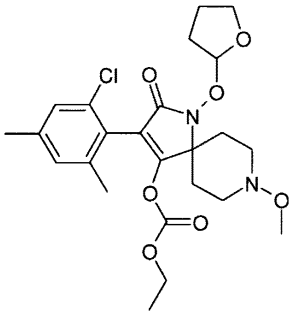
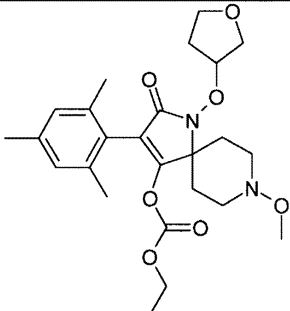
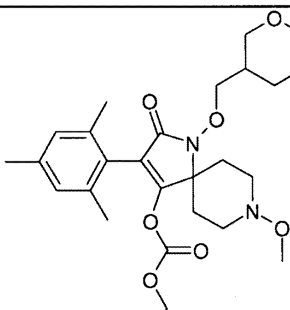
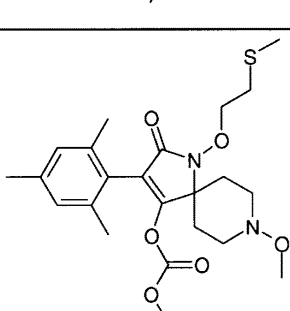
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.98		ガム	LC/MS: 531/533 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分
P1ii.99		ガム	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.93 分
P1ii.100		ガム	LC/MS: 517/519 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分
P1ii.101		ガム	LC/MS: 425/427 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.83 分
P1ii.102		134-138°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.90 分

【表 6 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.103		ガム	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P1ii.104		ガム	LC/MS: 518 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.105		ガム	LC/MS: 501 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.26 分
P1ii.106		ガム	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.15 分

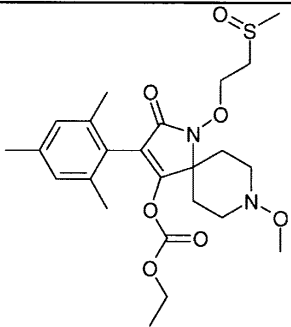
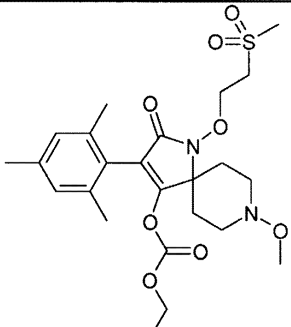
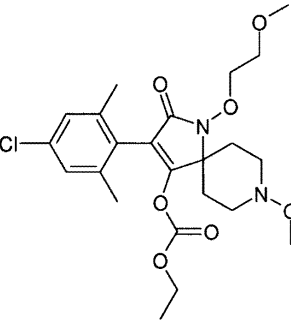
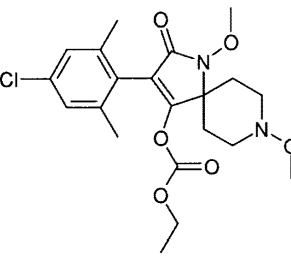


【表 6 4】

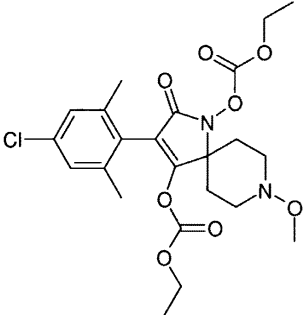
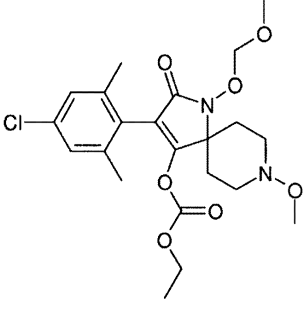
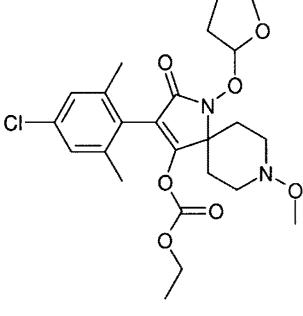
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.107		ガム	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P1ii.108		ガム	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分
P1ii.109		ガム	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.04 分
P1ii.110		ガム	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分

【 0 5 0 1 】

【表 6 5】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.111	 <p>実施例 22</p>	ガム	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.74 分
P1ii.112			
P1ii.113		ガム	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分
P1ii.114		122-125°C	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分

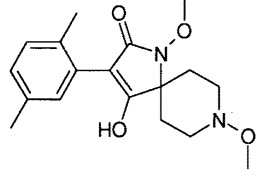
【表 6 6】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P1ii.115	 <p>実施例 20、ステップ 3</p>	ガム	LC/MS: 497/499 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.02 分
P1ii.116		ガム	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P1ii.117		ガム	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.02 分

【 0 5 0 3 】

【表 6 7】

表 P2ii:式 II の化合物の物理データ

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.1		ガム	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分

【 0 5 0 4 】

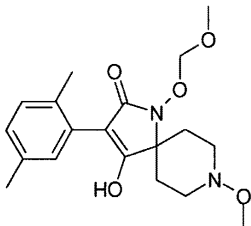
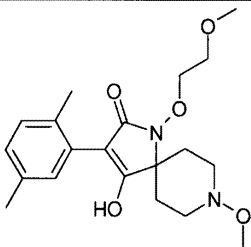
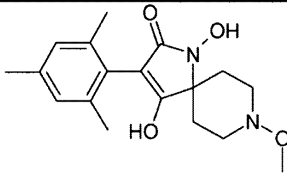
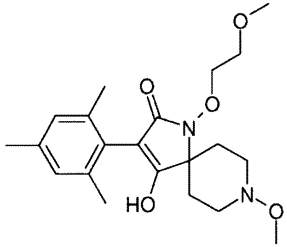
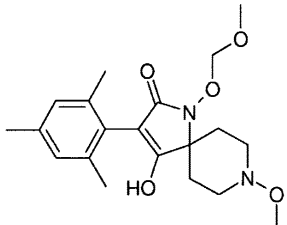
10

20

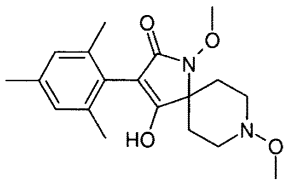
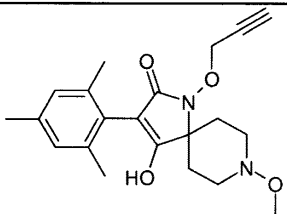
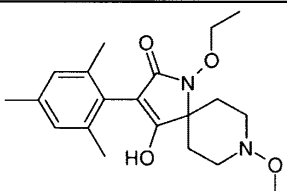
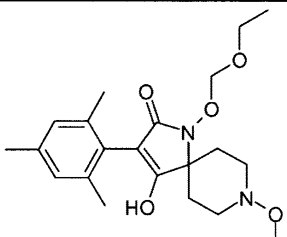
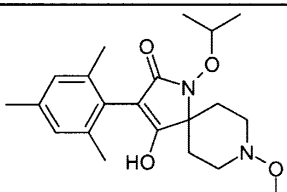
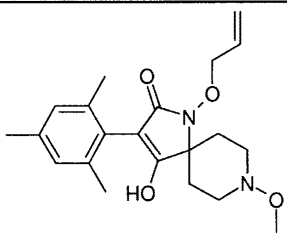
30

40

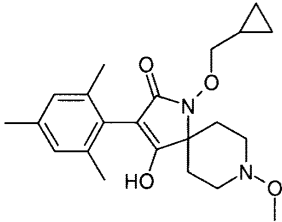
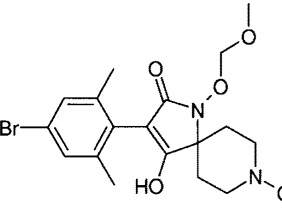
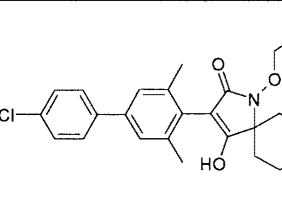
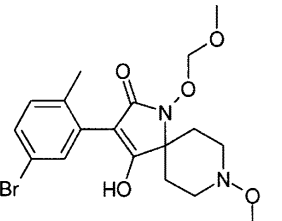
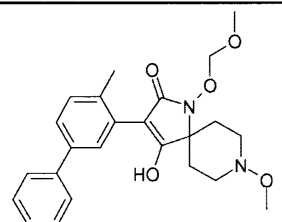
【表 6 8】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.2	 <p>実施例 11、ステップ 5</p>	136-138°C	LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P2ii.3		ガム	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2ii.4	 <p>実施例 14</p>	152-154°C	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.40 分
P2ii.5		139-142°C	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.61 分
P2ii.6		163-165°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分

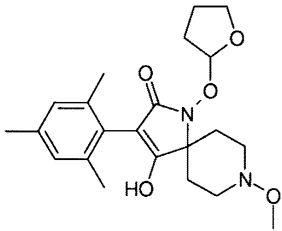
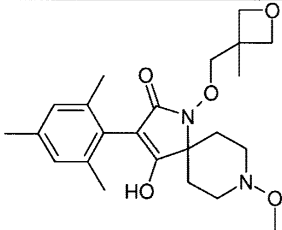
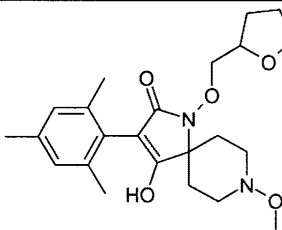
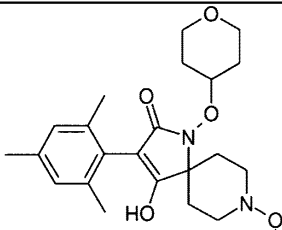
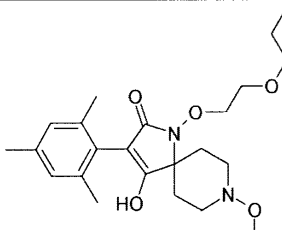
【表 6 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.7		70°C (dec)	LC/MS: 347 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2ii.8	 実施例 12、ステップ 2	167-169°C	LC/MS: 371 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.9		168-170°C	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P2ii.10		ガム	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P2ii.11		153-156°C	LC/MS: 375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P2ii.12		162-164°C	LC/MS: 373 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.73 分

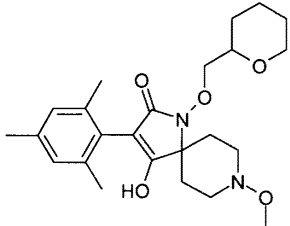
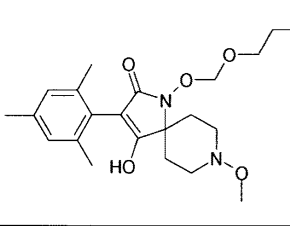
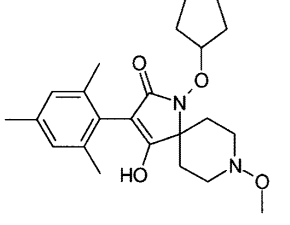
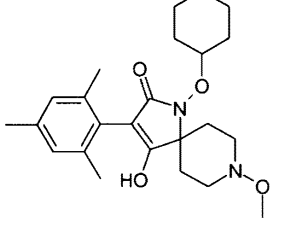
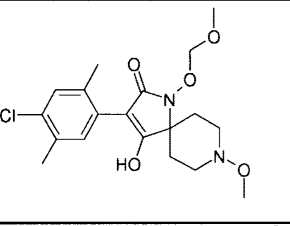
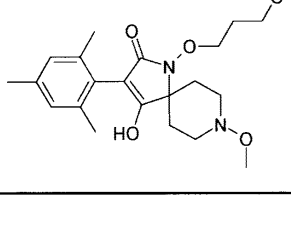
【表 7 0】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.13		150-153°C	LC/MS: 387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P2ii.14		190-191°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.15	 実施例 24	128°C (dec)	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P2ii.16		ガム	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.17		68-71°C	LC/MS: 459/461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.93 分

【表 7 1】

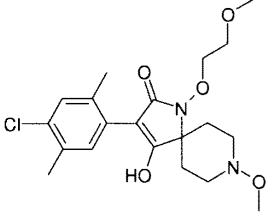
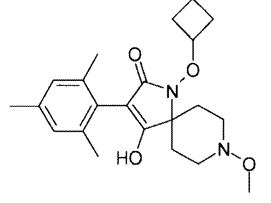
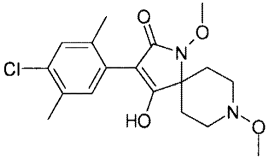
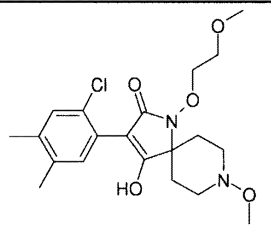
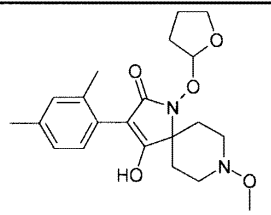
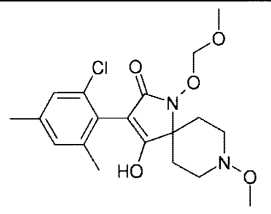
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.18	 <p>実施例 17、ステップ 2</p>	144-146°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.19		108-111°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.68 分
P2ii.20		ガム	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.72 分
P2ii.21		124-126°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.22		135-137°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 分

【表 7 2】

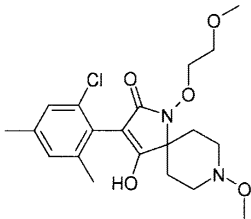
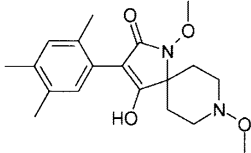
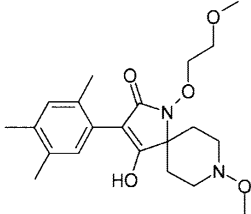
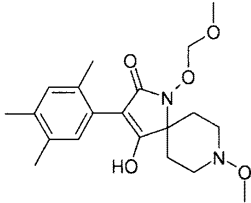
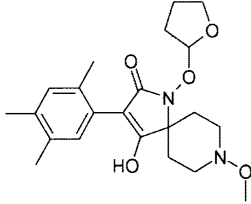
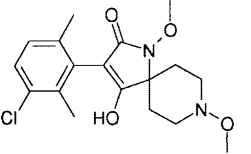
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.23		90-93°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.81 分
P2ii.24		98-100°C	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.25		144-147°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.92 分
P2ii.26	 実施例 18、ステップ 2	115-118°C	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P2ii.27		139-143°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P2ii.28		128-130°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.69 分



【表 7 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.29		49-54°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.68 分
P2ii.30		ガム	LC/MS: 387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.82 分
P2ii.31		92-95°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.32		固体	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.33		固体	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.34		79-82°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分

【表 7 4】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.35		161-163°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P2ii.36		ガム	LC/MS: 347 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分
P2ii.37		ガム	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.65 分
P2ii.38		ガム	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2ii.39		ガム	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.72 分
P2ii.40		ガム	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分

【 0 5 1 1 】

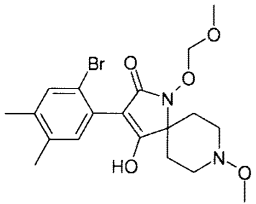
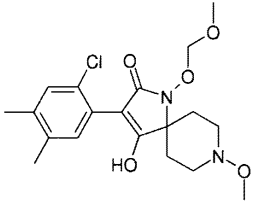
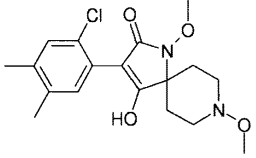
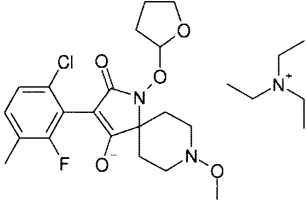
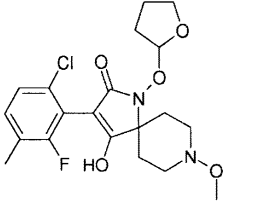
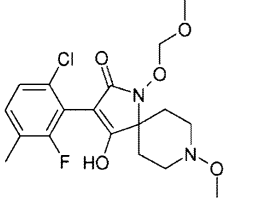
10

20

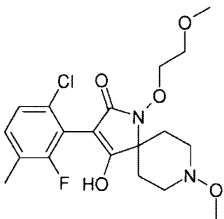
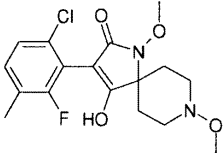
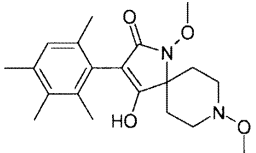
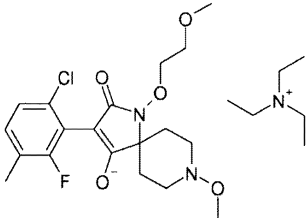
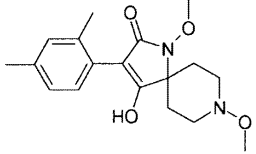
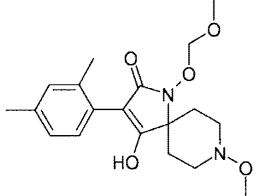
30

40

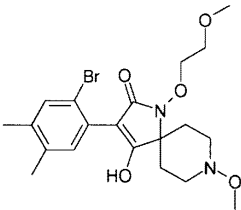
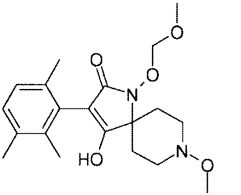
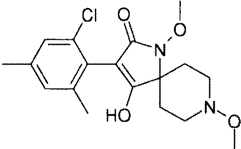
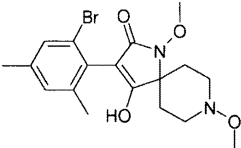
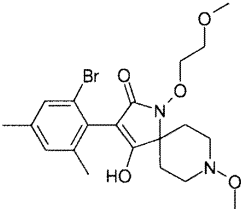
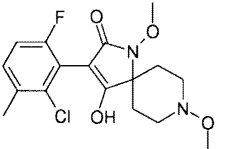
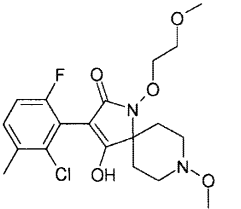
【表 7 5】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.41		固体	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.42		固体	LC/MS: 395/397 (M-H) <sup>-</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.43		固体	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.44		ガム	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD、選択したシグナルのみ): 1.29 (t, 9H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.23 (d, <sup>4</sup> J(H,F) = 1.9Hz, 3H, メシチル CH <sub>3</sub> ), 3.17 (q, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3.54 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5.62 (br m, 1H, テトラヒドロフラン CH)
P2ii.45		固体	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.46		固体	LC/MS: 401/403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分

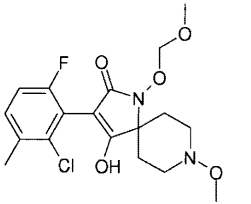
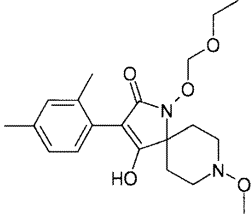
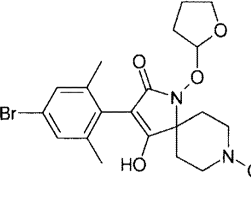
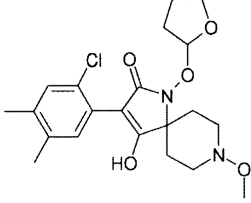
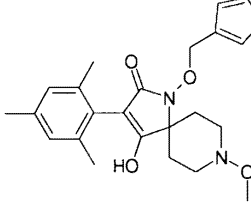
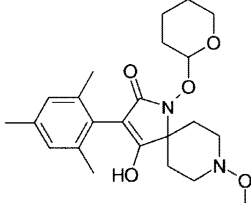
【表 7 6】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.47		ガム	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.57 分
P2ii.48		固体	LC/MS: 371/373 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P2ii.49		ガム	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.50		ガム	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD、選択したシグナルのみ): 1.29 (t, 9H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.22 (d, <sup>4</sup> J(H,F) = 2.2Hz, 3H, メシチル CH <sub>3</sub> ), 3.17 (q, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3.39 (s, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3.54 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> )
P2ii.51		粉末	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.53 分
P2ii.52		133-136°C	

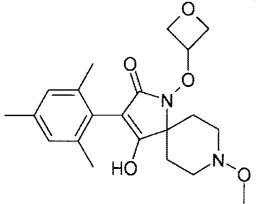
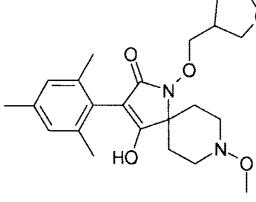
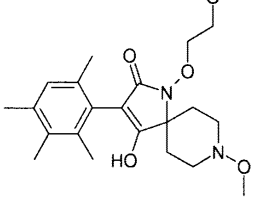
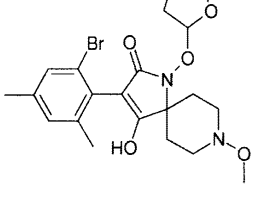
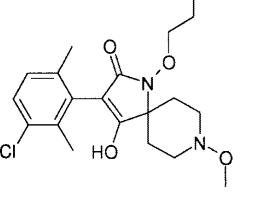
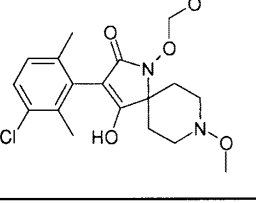
【表 7 7】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.53		固体	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P2ii.54		ガム	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.57 分
P2ii.55		176-180°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P2ii.56		185-190°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.56 分
P2ii.57		148-153°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分
P2ii.58		83-86°C	LC/MS: 371/373 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.52 分
P2ii.59		55-57°C	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.53 分

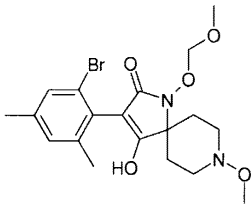
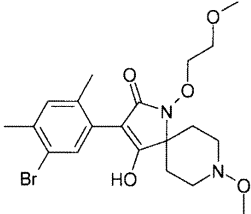
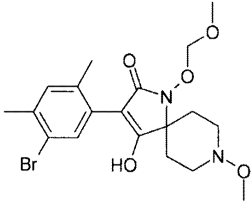
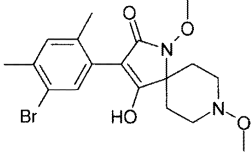
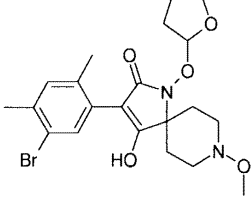
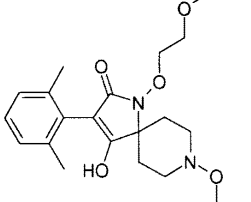
【表 7 8】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.60		155-158°C	LC/MS: 401/403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.51 分
P2ii.61		粉末	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.62		91-92°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P2ii.63		84-85°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P2ii.64		154-157°C	LC/MS: 413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分
P2ii.65		103-106°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 分

【表 7 9】

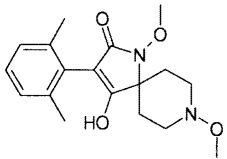
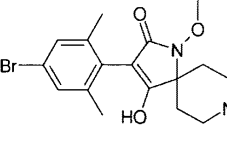
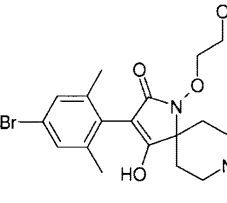
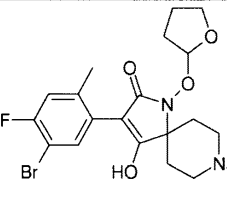
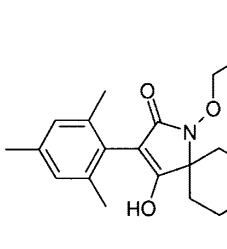
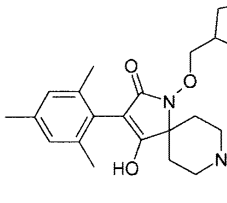
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.66		88-91°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.54 分
P2ii.67		69-72°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.68		ガム	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.65 分
P2ii.69		ガム	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.70		ガム	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.61 分
P2ii.71		ガム	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.60 分

【表 80】

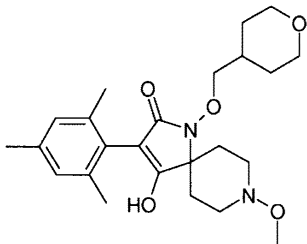
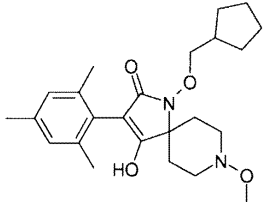
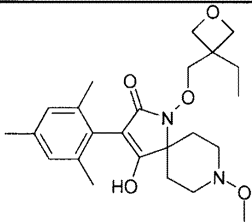
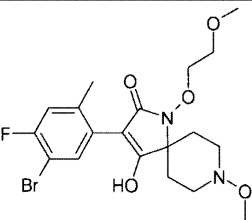
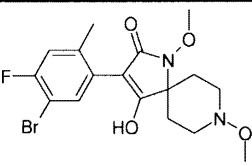
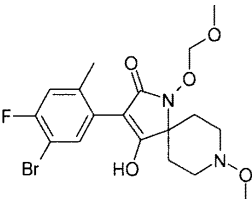
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.72		167-171°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2ii.73		63-64°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.72 分
P2ii.74		79-80°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 分
P2ii.75		86-87°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.69 分
P2ii.76		96-97°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 分
P2ii.77		141-144°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.49 分



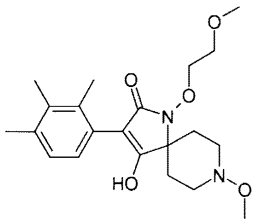
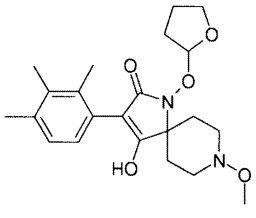
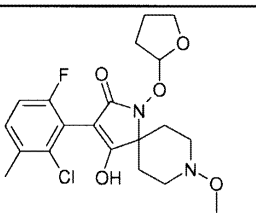
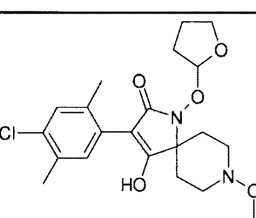
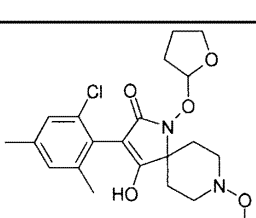
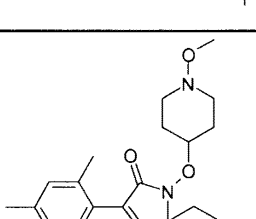
【表 8 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.78		153-155°C	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.44 分
P2ii.79		188-191°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.80		163-167°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P2ii.81		ガム	LC/MS: 471/473 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 分
P2ii.82		95-98°C	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P2ii.83		155-157°C	LC/MS: 413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.75 分

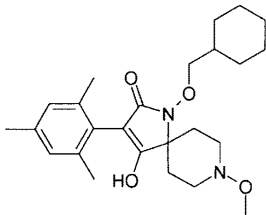
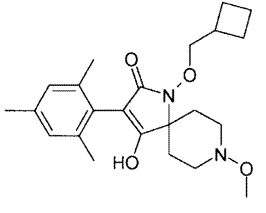
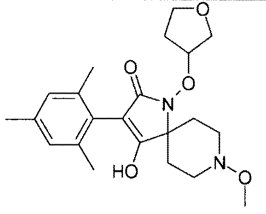
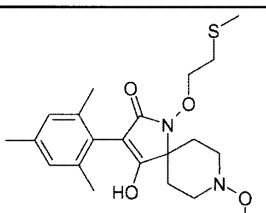
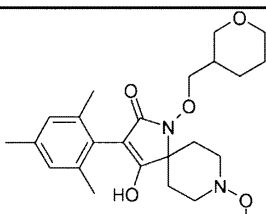
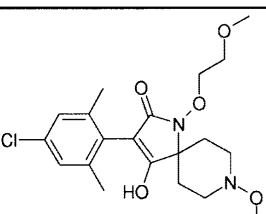
【表 8 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.84		100-103°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 分
P2ii.85		74-77°C	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P2ii.86		88-91°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.87		71-74°C	LC/MS: 459/461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P2ii.88		固体	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.89		64-67°C	LC/MS: 445/447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.65 分

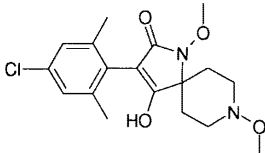
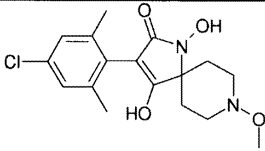
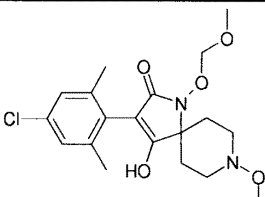
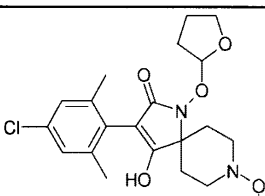
【表 8 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.90		固体	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P2ii.91		泡	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.68 分
P2ii.92		86-89°C	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.61 分
P2ii.93		88-91°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.74 分
P2ii.94		84-88°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分
P2ii.95		固体	LC/MS: 446 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分

【表 8 4】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.96		169-172°C	LC/MS: 429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P2ii.97		113-115°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P2ii.98		135-138°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.57 分
P2ii.99		113-115°C	LC/MS: 407 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.72 分
P2ii.100		98-101°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.72 分
P2ii.101		161-164°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.63 分

【表 8 5】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P2ii.102		88-92°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.58 分
P2ii.103	 実施例 20、ステップ 2	固体	LC/MS: 353/355 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.37 分
P2ii.104		176-178°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.64 分
P2ii.105		137-139°C	LC/MS: 421/423 (M-H) <sup>-</sup> R <sub>t</sub> = 1.69 分

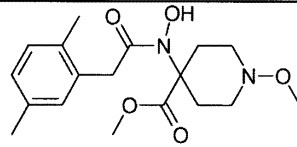
【 0 5 2 2 】

表 P 3 i i からの中間体は同様の手法により調製されることが可能である。

【 0 5 2 3 】

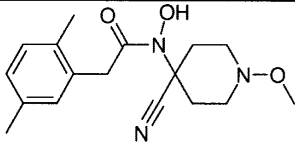
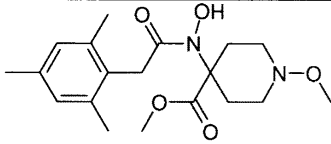
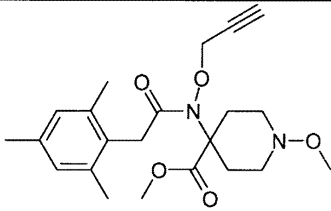
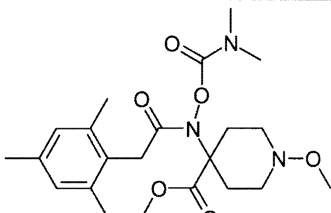
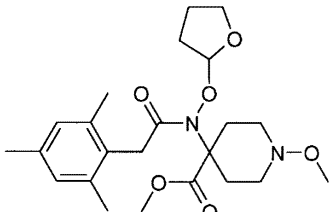
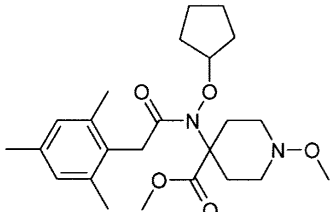
【表 8 6】

表 P3ii:中間体の物理データ

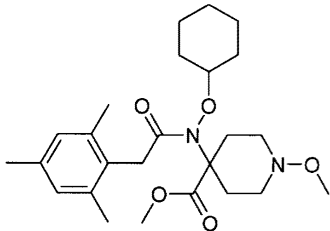
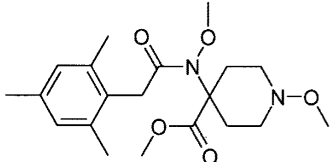
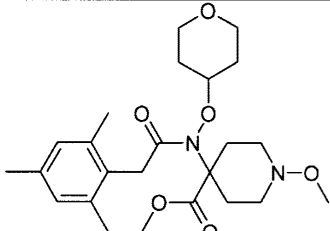
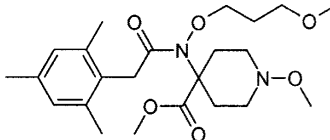
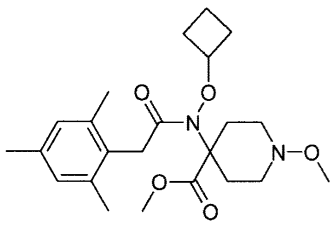
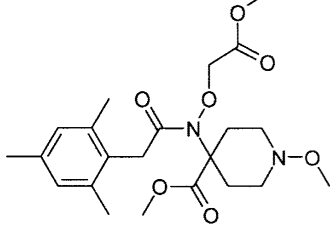
化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.1	 実施例 11、ステップ 4 実施例 16、ステップ 2	140-142°C	LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分

【 0 5 2 4 】

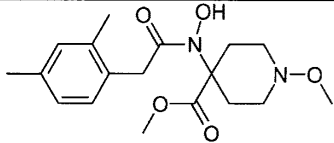
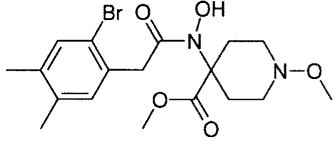
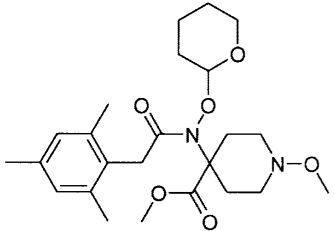
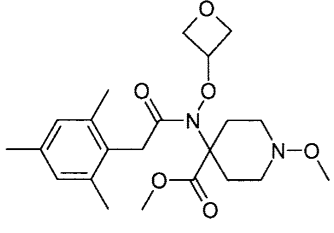
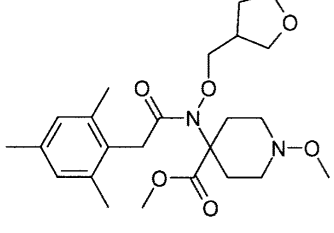
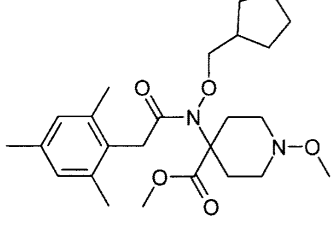
【表 8 7】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.2	 <p>実施例 16、ステップ 1</p>	153-156°C	LC/MS: 318 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分
P3ii.3		199-200°C	LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.68 分
P3ii.4	 <p>実施例 12、ステップ 1</p>	108-110°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P3ii.5		ガム	LC/MS: 436 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P3ii.6	 <p>実施例 17、ステップ 1</p>	107-109°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P3ii.7		ガム	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.19 分

【表 8 8】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.8	 <p>実施例 18、ステップ 1</p>	ガム	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.23 分
P3ii.9		ガム	LC/MS: 379 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P3ii.10		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.89 分
P3ii.11		55-57°C	LC/MS: 437 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.95 分
P3ii.12		ガム	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.09 分
P3ii.13		ガム	LC/MS: 437 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分

【表 8 9】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.14		固体	LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分
P3ii.15		166-167°C	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P3ii.16		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.08 分
P3ii.17		ガム	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.80 分
P3ii.18		ガム	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 分
P3ii.19		ガム	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.25 分

【 0 5 2 7 】

10

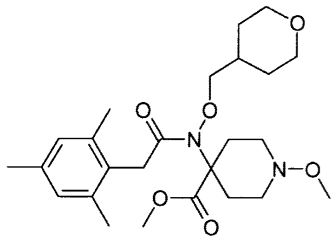
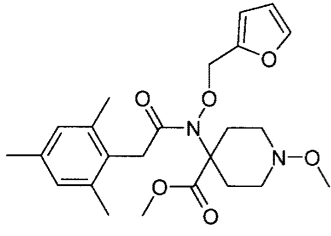
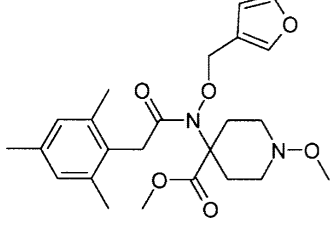
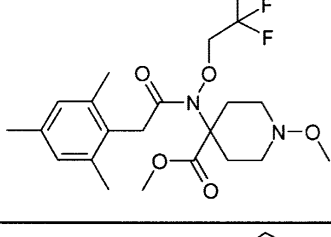
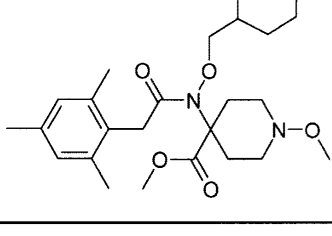
20

30

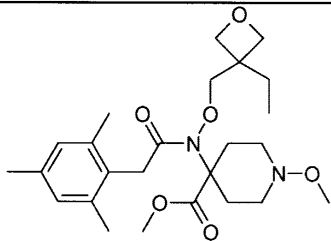
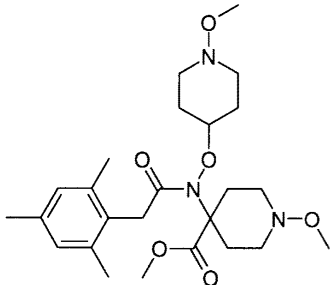
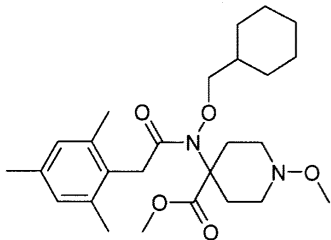
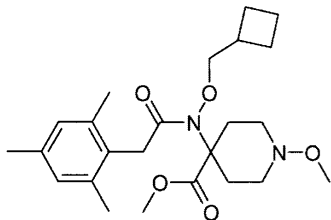
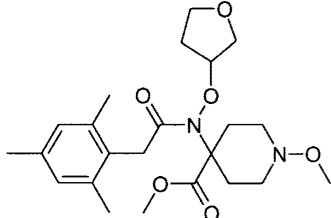
40



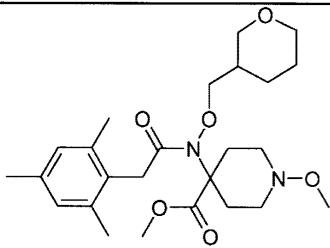
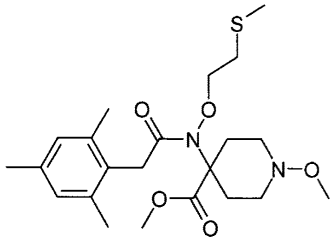
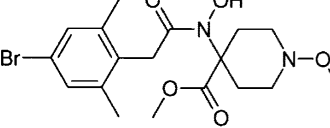
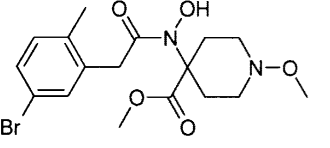
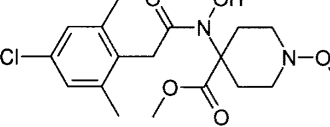
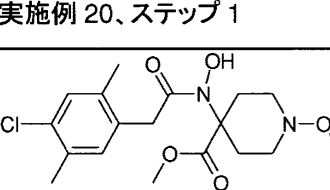
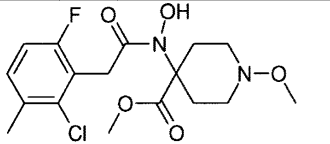
【表 9 0】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.20		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.93 分
P3ii.21		ガム	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.05 分
P3ii.22		ガム	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.98 分
P3ii.23		ガム	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P3ii.24		ガム	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.10 分

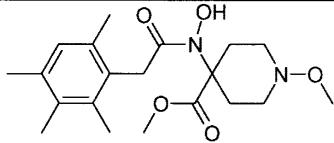
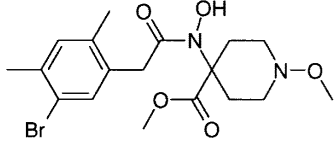
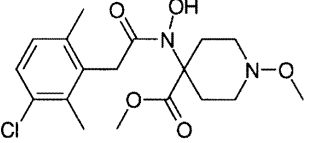
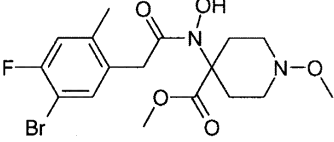
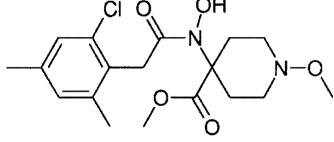
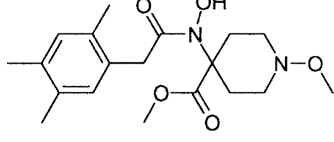
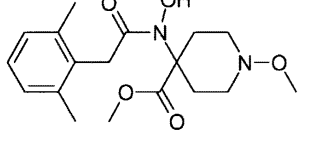
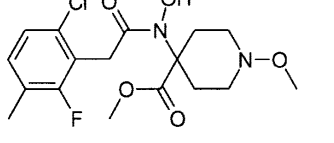
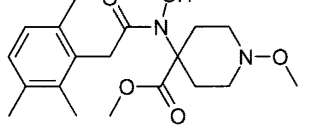
【表 9 1】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.25		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.94 分
P3ii.26	 実施例 19、ステップ 2	ガム	LC/MS: 478 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.97 分
P3ii.27		ガム	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.31 分
P3ii.28		ガム	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.17 分
P3ii.29		115-117°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.85 分

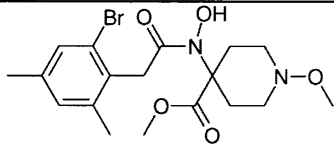
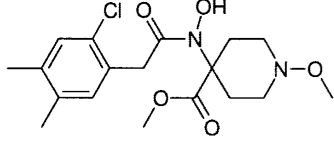
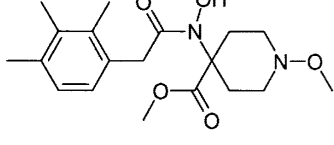
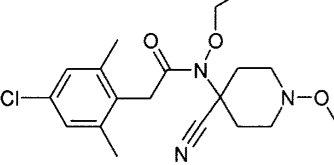
【表 9 2】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.30		ガム	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.01 分
P3ii.31		ガム	LC/MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.03 分
P3ii.32		固体	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.73 分
P3ii.33		固体	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P3ii.34	 実施例 20、ステップ 1	228-231°C	LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P3ii.35			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.86 分
P3ii.36			LC/MS: 389/391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.59 分

【表 9 3】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.37			LC/MS: 379 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.91 分
P3ii.38		162-163°C	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.76 分
P3ii.39			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P3ii.40			LC/MS: 433/435 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.69 分
P3ii.41			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.69 分
P3ii.42			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P3ii.43			LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.55 分
P3ii.44			LC/MS: 389/391 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.62 分
P3ii.45			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.66 分

【表 9 4】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P3ii.46			LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.67 分
P3ii.47			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.71 分
P3ii.48			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.65 分
P3ii.49	 実施例 23、ステップ 3	100-103°C	LC/MS: 380/382 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.99 分

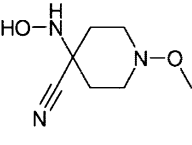
【 0 5 3 2 】

表 P 4 i i からの中間体は同様の手法により調製されることが可能である。

【 0 5 3 3 】

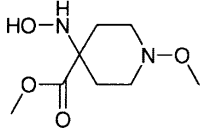
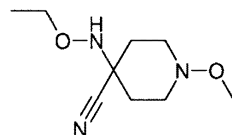
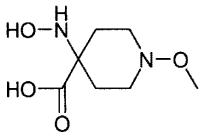
【表 9 5】

表 P4ii:中間体の物理データ

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4ii.1	 実施例 11、ステップ 2	130-131°C	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.55-2.35 (br シグナル、合計 4H), 2.60-3.45 (br シグナル、合計 4H), 3.52 (s, 3H), 5.19 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H) IR (CN): ν 2227.8 cm <sup>-1</sup> LC/MS (ES+): 172 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.31 分

【 0 5 3 4 】

【表 9 6】

化合物番号	構造	融点	MS/NMR
P4ii.2	 <p>実施例 11、ステップ 3</p>	油	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.50-2.40 (br シグナル、合計 4H), 2.76 (br m, 2H), 3.01-3.32 (br m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.58 (br s, 2H) IR (COOMe): v 1731.3 cm <sup>-1</sup> LC/MS (ES+): 205 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.31 分
P4ii.3	 <p>実施例 23、ステップ 2</p>	油	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.19 (t, 3H), 1.59-2.29 (br シグナル、合計 4H), 2.64-3.43 (br シグナル、合計 4H), 3.52 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 5.37 (br s, 1H) IR (CN): v 2235.3 cm <sup>-1</sup> LC/MS (ES+): 200 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 1.21 分
P4ii.4	 <p>実施例 25、ステップ 1</p>	180°C	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD): 1.54-2.29 (br シグナル、合計 4H), 2.82 (br m, 2H), 3.07-3.26 (br シグナル、合計 2H), 3.49 (s, 3H) LC/MS (ES+): 191 (M+H) <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 0.22 分

## 【0535】

Q が i i i である式 I の化合物の例が、国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 9 8 5 1 号パンフレットに開示されている。

## 【0536】

生物学的実施例

実施例 B 1 : ムギクビレアブラムシ ( *Rhopalosiphum padi* ) ( 穀類につくアブラムシ ) に対する作用および作物安全性

実験を 2 つに分け、半分の植物をアブラムシ生物検定に用い、残りの半分はアブラムシで外寄生させずに植物の成長評価用に保持した。

## 【0537】

1 体の複製をポット当たり 4 体のコムギ植物から構成した。播種から 6 日後に、5 体の複製を穀類につくアブラムシの混合個体群で外寄生させた。播種から 9 日後に、すべての

コムギ植物（10体の複製）にそれぞれのテスト溶液をスプレーした。テスト溶液は、配合テスト化合物（25 ppm）、補助剤 Merco（0.1% v/v）および毒性緩和剤クロキントセットを含有していた。適用から6日後に、アブラムシ死亡率および殺草性を評価した。効力はAbbottの式を利用して算出した。殺草性に対する査定は、ポット当たりの壊死により垂れ下がった葉の数を計数することにより行った。さらに、複製当たりの平均植物丈を計測した。

【0538】

【表97】

10

表 B1-1: 穀類につくアブラムシ(ムギクビレアブラムシ(Rhopalosiphum padi))に対する効力(%死亡率)

%死亡率			
比 AI: 毒性緩和剤	表 P1 の Cpd. P1.2	表 P1 の Cpd. P1.29	
	97.4	97.0	
1:2	94.4	96.9	
1:1	93.4	96.6	

20

【0539】

毒性緩和剤クロキントセットとこれらの殺虫剤とのタンク混合はテスト化合物のアブラムシ防除に悪影響をおよぼさなかった。

【0540】

【表98】

表 B1-2: コムギに対する植物安全性、6DAA

平均茎丈(cm)			
比 AI: 毒性緩和剤	対照	表 P1 の Cpd. P1.2	表 P1 の Cpd. P1.29
	24.2	14.8	19.8
1:2	23.8	23.4	20.8
1:1	23.4	22.8	23.0

30

垂れ下がった葉の数(壊死)			
比 AI: 毒性緩和剤	対照	表 P1 の Cpd. P1.2	表 P1 の Cpd. P1.29
	0	3.8	1.3
1:2	0	0	0
1:1	0	0	0

40

【0541】

毒性緩和剤クロキントセットとの組み合わせでは、処理した植物で葉の壊死は生じず、萎縮効果が低減されて正常な高さを有する植物がもたらされた。

【0542】

実施例 B2: トビイロウンカ (Nilaparvata lugens) (トビイロウンカ、BPH) に対する作用および作物安全性

50

実験を2つに分け、半分の植物をウンカ生物検定に用い、残りの半分は昆虫で外寄生せずに植物の成長評価用に保持した。8体の複製（イネ植物を有するポット）にそれぞれのテスト溶液をスプレーした。テスト溶液は、配合テスト化合物および毒性緩和剤クロキントセットおよびN-(2-メトキシベンゾイル)-4-[(メチルアミノカルボニル)アミノ]-ベンゼンスルホンアミドを異なる比で含有していた。4つのポットを適用後直ぐにウンカ若虫で外寄生させた。適用から7日後に、BPH死亡率および植物安全性を評価した。効力はA b b o t tの式を利用して算出した。植物安全性に対する査定を複製当たりの平均植物丈を計測することにより行った。

【0543】

【表99】

10

表 B2-1: トビイロウンカ(トビイロウンカ(*Nilaparvata lugens*))に対する効力(%死亡率)

		関連する%死亡率		
比 AI : 毒性緩和剤		表 P1 の Cpd. P1.2	表 P1 の Cpd P1.29	国際公開第 2009/049851 号 パンフレットの表 1 の Cpd T1.067 であって、式中、 G は $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ である
ppm AI				
クロキントセット	200	90	100	100
	100	80	100	98
	50	62	100	100
	25	37	98	97
	12.5	65	98	98
	15 : 1	93	100	100
	7.5 : 1	78	100	100
	1.25 : 1	57	98	100
	1.9 : 1	30	100	100
	0.9 : 1	5	98	98
毒性緩和剤 2	15 : 1	85	100	100
	7.5 : 1	68	100	100
	1.25 : 1	42	100	98
	1.9 : 1	3	95	100
	0.9 : 1	0	65	100

20

30

毒性緩和剤 2= N-(2-メトキシベンゾイル)-4-[(メチルアミノカルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【0544】

これらの殺虫剤とこれらの毒性緩和剤との異なる混合比でのタンク混合は、テスト化合物のBPH防除に悪影響をおよぼさなかった。

40

【0545】



## 【表 1 0 0】

表 B2-2: イネへの植物安全性

茎丈(4つのレプリカの平均)

			平均植物丈[cm]			国際公開第 2009/049851 号 パンフレットの 表 1 の Cpd T1.067 であって、式中、 G は COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> である	対照
比 AI : 毒性緩和剤	ppm AI	表 P1 の Cpd. P1.2	表 P1 の Cpd P1.29				
	200	17	19	17	29		
	100	18	19	17			
	50	20	25	19			
	25	27	27	23			
	12.5	29	29	29			
クロキントセット	15 : 1	200	18	19	18	28	
	7.5 : 1	100	18	22	18		
	1.25 : 1	50	22	29	19		
	1.9 : 1	25	27	30	20		
	0.9 : 1	12.5	27	28	24		
毒性緩和剤 2	15 : 1	200	18	20	20	30	
	7.5 : 1	100	18	23	20		
	1.25 : 1	50	22	31	20		
	1.9 : 1	25	28	29	20		
	0.9 : 1	12.5	31	30	29		

毒性緩和剤 2= N-(2-メトキシベンゾイル)-4-[(メチルアミノカルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

## 【0 5 4 6】

データは、テスト化合物が植物成長に対して用量に依存した効果を生じさせたことを実証している。テスト化合物と毒性緩和剤とを種々の混合比で組み合わせることにより、従って、低減された萎縮効果が異なる程度でもたらされた。

## 【0 5 4 7】

実施例 B 3 : ムギクビレアブラムシ ( *Rhopalosiphum padi* ) ( 穀類につくアブラムシ ) に対する作用および作物安全性

実験を 2 つに分け、半分の植物をアブラムシ生物検定 ( 1 の A I 割合 ) に用い、残りの半分はアブラムシで外寄生させずに植物の成長評価用に保持した ( 2 の A I 割合 ) 。 1 体の複製をポット当たり 4 体のコムギ植物から構成した。播種から 6 日後に、 5 体の複製を穀類につくアブラムシの混合個体群で外寄生させた。播種から 9 日後に、すべてのコムギ植物 ( 10 体の複製 ) にそれぞれのテスト溶液をスプレーした。テスト溶液は、配合テスト化合物、補助剤 Merco ( 0 . 1 % v / v ) および選択された毒性緩和剤を異なる混合比で含有していた。適用から 7 日後に、アブラムシ死亡率を評価した。

## 【0 5 4 8】

効力を Abbott の式を利用して算出した。殺草性に対する評価を、 1 4 D A A にポット当たりのクロロシス病斑を示す葉の割合を査定することにより行った。

## 【0 5 4 9】

## 【表 1 0 1】

表 B3-1: 7DAA での穀類につくアブラムシ(ムギクビレアブラムシ(Rhopalosiphum padi))に対する効力  
(%死亡率)

AI 割合: 12.5ppm		国際公開第 2009/049851 号 パンフレットの表 1 の Cpd T1.067 で あって、式中、G は COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> である	
比 AI : 毒性緩和剤		表 P1 の Cpd. P1.2	
		98	98
クロキントセットメキシル	1 : 2	94	98
	1 : 4	91	98
	1 : 8	91	99
メフェンピル-ジエチル	1 : 2	97	98
	1 : 4	92	97
	1 : 8	92	97
毒性緩和剤 2	1 : 2	97	98
	1 : 4	95	99
	1 : 8	97	98

10

毒性緩和剤 2= N-(2-メトキシベンゾイル)-4-[(メチルアミノカルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

20

## 【 0 5 5 0】

## 【表 1 0 2】

表 B3-2: コムギへの植物安全性(%殺草性)、14DAA

AI 割合		比 AI : 毒性緩和剤	表 P1 の Cpd. P1.2	国際公開第 2009/049851 号 パンフレットの表 1 の Cpd T1.067 で あって、式中、 G は COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> である
12.5ppm	クロキントセットメキシル	1 : 2	5	66
		1 : 4	0	36
		1 : 8	0	20
	メフェンピル-ジエチル	1 : 2	0	10
		1 : 4	0	30
		1 : 8	0	20
	毒性緩和剤 2	1 : 2	0	20
		1 : 4	0	50
		1 : 8	0	42
	毒性緩和剤 2	1 : 2	0	30
		1 : 4	0	80
		1 : 8	0	20
25ppm	クロキントセットメキシル	1 : 1	12	50
		1 : 2	0	46
		1 : 4	0	34
	メフェンピル-ジエチル	1 : 1	0	50
		1 : 2	0	42
		1 : 4	0	38
	毒性緩和剤 2	1 : 1	0	70
		1 : 2	0	60
		1 : 4	0	60

毒性緩和剤 2 = N-(2-メトキシベンゾイル)-4-[(メチルアミノカルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

## 【 0 5 5 1】

結果は、毒性緩和剤との組み合わせは殺草性を低減させたことを示す。低減の程度は、毒性緩和剤のタイプおよび A I : 毒性緩和剤混合物比に関連している。

## 【 0 5 5 2】

実施例 B 4 : コムギに式 I の化合物と共に種子処理として適用した毒性緩和剤の使用による殺草性の低減

テスト化合物 : S C 0 5 0 として、表 P 1 による化合物 P 1 . 2 ; W P 2 5 として、毒性緩和剤 1 = クロキントセットメキシル、W P 2 5 として、毒性緩和剤 2 = メフェンピル - ジエチル、S C 1 0 0 として、毒性緩和剤 3 = N - ( 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - [ ( メチルアミノカルボニル ) アミノ ] ベンゼンスルホンアミド。

## 【 0 5 5 3】

植物 : コムギ、マカロニコムギ ( T r i t i c i u m d u r u m ) ( イネ科 ) 対ダニ目

種子処理 : ガラスフラスコ中で種子をスラリーと一緒に 3 0 秒間振盪することにより種子を処理した。処理は、フラスコに付着する物質を相殺するために 1 0 % の過量で行った。第 1 のステップにおいて、化合物 P 1 . 2 で種子を処理した。その後、毒性緩和剤で乾燥させた種子を処理した。処理量割合 : 化合物 P 1 . 2 の処理量割合は 0 . 1 m g a . i . / 種子であった。毒性緩和剤の処理量割合は 0 . 5 、 0 . 1 および 0 . 0 2 5 m g

a . i . / 種子であった。土壌：1 g / l 土壌の L a n d o r 1 3 . 1 . 3 . 2 1 で予め施肥した、「灌注土壌」、壤質砂土。

【 0 5 5 4 】

手法：9 c m のポットに 3 3 0 m l の灌注土壌壤質砂土を充填し、種子を土壌表面より約 5 m m 下の土壌中に置いた。

【 0 5 5 5 】

条件：成長期の間、植物を、昼間の間は 2 5 、夜間の間は 2 3 、5 0 ~ 6 0 % r H、1 4 時間の日長、および、2 0 k L u x 未満に天然光が低下した場合には人工照明を用いる温室チャンバ中で無作為な態様で保持した。露出の間、アッセイは 2 2 で保持した。

10

【 0 5 5 6 】

査定：出芽から 1 4 日後、殺草性を記録した。種子安全性結果が表 2 に示されている。

【 0 5 5 7 】

【表 1 0 3 】

表 2: コムギに対する毒性緩和剤を伴う化合物 P2.1 の殺草性(%)

mg 毒性緩和剤/ 種子	1mg 化合物 P1.2 + 毒性緩和剤 1	1mg 化合物 P1.2 + 毒性緩和剤 2	1mg 化合物 P1.2 + 毒性緩和剤 3
0.025	35.7	7.1	28.6
0.1	14.3	14.3	42.9
0.5	7.1	0	64.3

20

対照:毒性緩和剤を伴わない 1mg の化合物 P1.2 の適用は、64.3%の殺草性をもたらす

【 0 5 5 8 】

毒性緩和剤は、すべての 3 種の処理において化合物 P 1 . 2 による悪影響から植物を保護する。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100099759  
弁理士 青木 篤
- (74)代理人 100077517  
弁理士 石田 敬
- (74)代理人 100087871  
弁理士 福本 積
- (74)代理人 100087413  
弁理士 古賀 哲次
- (74)代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100166165  
弁理士 津田 英直
- (72)発明者 アンケ ブーフホルツ  
スイス国, ツェーハー - 4 3 3 2 シュタイン, シャフハウザーシュトラッセ, シンジェンタ ク  
ロップ プロテクション ミュンヒヘン アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 クリストフ グリム  
スイス国, ツェーハー - 4 3 3 2 シュタイン, シャフハウザーシュトラッセ, シンジェンタ ク  
ロップ プロテクション アクチェンゲゼルシャフト

審査官 中島 芳人

- (56)参考文献 国際公開第2010/052161(WO, A1)  
米国特許出願公開第2005/0164883(US, A1)  
国際公開第2009/049851(WO, A1)  
米国特許出願公開第2008/0220973(US, A1)  
特表2012-511541(JP, A)  
特表2013-519643(JP, A)  
特表2012-510448(JP, A)  
国際公開第2010/115780(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A01N

A01P