

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6957504号
(P6957504)

(45) 発行日 令和3年11月2日 (2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月8日 (2021.10.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

A O 1 P 3/00 (2006.01)

A O 1 P 3/00

A O 1 N 43/713 (2006.01)

A O 1 N 43/713

請求項の数 20 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-554001 (P2018-554001)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月12日 (2017.4.12)
 (65) 公表番号 特表2019-513785 (P2019-513785A)
 (43) 公表日 令和1年5月30日 (2019.5.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/051026
 (87) 国際公開番号 W02017/178819
 (87) 国際公開日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 審査請求日 令和2年2月17日 (2020.2.17)
 (31) 優先権主張番号 1606316.6
 (32) 優先日 平成28年4月13日 (2016.4.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1610348.3
 (32) 優先日 平成28年6月14日 (2016.6.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 515270747
 レダグ クロップ プロテクション リ
 ミテッド
 イギリス国 ダブリュエヌ3 5ビーエイ
 ウィガン ウォーターサイド ドライブ
 ウィガン インベストメント センター
 シーティー3 ビルディング アクセレ
 リス内
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 230118913
 弁理士 杉村 光嗣
 (74) 代理人 100195556
 弁理士 柿沼 公二

最終頁に続く

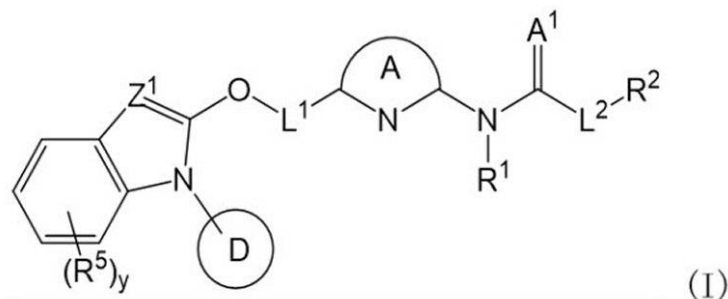
(54) 【発明の名称】 農薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物：

【化1】



式中、環Aは、独立して、示された位置に窒素を有する5もしくは6員ヘテロアリアル環であり、任意に1～3個のR³基でさらに置換されている；

環Dは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリアルおよびフェニルから選択され、任意に1～5個のR⁶基でさらに置換されている；

Z¹は独立してNおよびCR^{4a}から選択され、R^{4a}はHである；

=A¹は、=Oおよび=Sから選択される；

-L¹-は、-C₁-C₃-アルキレン-である；

$-L^2-$ は存在しないか、もしくは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択される；

y は0～4の整数である；

R^1 、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、各存在ごとにHおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される；

R^2 は、独立して以下から選択される： C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニル、 $-CR^7R^7L^3R^8$ 、および $-C_1-C_3$ -アルキレン- R^{2a} ；ここで R^{2a} は、独立して、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される；

$-L^3-$ は、独立して $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択される；

R^3 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 $S R^{10}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル；

R^7 は、独立して、各存在ごとにF、Hおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される；

R^8 は、独立して以下から選択される：H、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニルおよび $-C_1-C_3$ -アルキレン- R^{8a} ；ここで R^{8a} は、独立して、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される；

R^{11} は、独立して、各存在ごとに以下からから選択される：H、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルキル、 $C(O)-C_1-C_4$ -アルキルおよび $S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

ここで、任意の $R^1 \sim R^{11}$ 基 (R^{2a} および R^{8a} を含む) は、アルキル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール (例えば、フェニル) もしくはヘテロアリール基を含み、化学的に可能な場合には、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される1～5個の置換基で任意に置換されていてもよい：オキソ、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、ハロ、ニトロ、シアノ、 NR^aR^a 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aCONR^aR^a$ 、 $NR^aCO_2R^a$ 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^aR^a$ 、 CO_2R^a 、 $C(O)R^a$ 、 $CONR^aR^a$ 、非置換 C_1-C_4 -アルキル、非置換 C_2-C_4 -アルケニル、非置換 C_2-C_4 -アルキニルおよび非置換 C_1-C_4 -ハロアルキル；

ここで R^a は、独立して、各存在ごとにH、非置換 C_1-C_4 -アルキルおよび非置換 C_1-C_4 -ハロアルキルから選択される；

またはその農学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

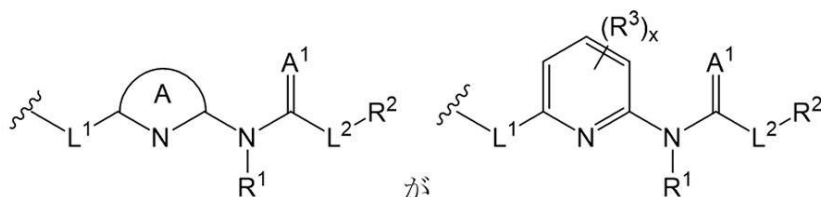
【請求項2】

Z^1 がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記基：

【化2】



が

であり、式中、 x が0～3の

整数である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

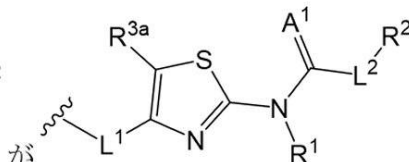
前記基：

10

20

30

40



HおよびR³から選択される、請求項1に記載の化合物。

R¹がHである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

10

-L²-が存在せず、R²が-CR⁷R⁷L³R⁸である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物

○

-L³-が-O-である、請求項6に記載の化合物。

R⁷が全ての存在でHまたはFから選択される、請求項6または7に記載の化合物。

R⁸が独立して以下から選択される、請求項6～8のいずれか一項に記載の化合物：C₁-C₄-アルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルおよび-C₁-C₃-アルキレン-R^{8a}；ここでR^{8a}は、独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。

20

-L²⁻が-O-であり、R²が独立して以下から選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物：C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-アルケニル、C₃-C₆-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、3-6-ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルおよび-C₁-C₃-アルキレン-R^{2a}；ここでR^{2a}は、独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。

30

-L²-が存在せず、R²が独立して以下から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物：C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルおよび-C₁-C₃-アルキレン-R^{2a}；ここでR^{2a}は、独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。

-L¹が-CH₂-である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

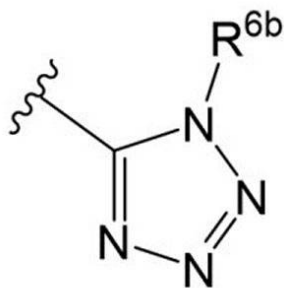
環Dが、1、2、3または4個の窒素原子を前記環中に含む5または6員ヘテロアリアル基である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

40

環Dが、環Dと前記分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R⁶基で置換されていてもよい、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

環 D が

【化 5】



10

であり、式中、 R^{6b} が独立して C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニル、 C_3 - C_4 -アルキニルから選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

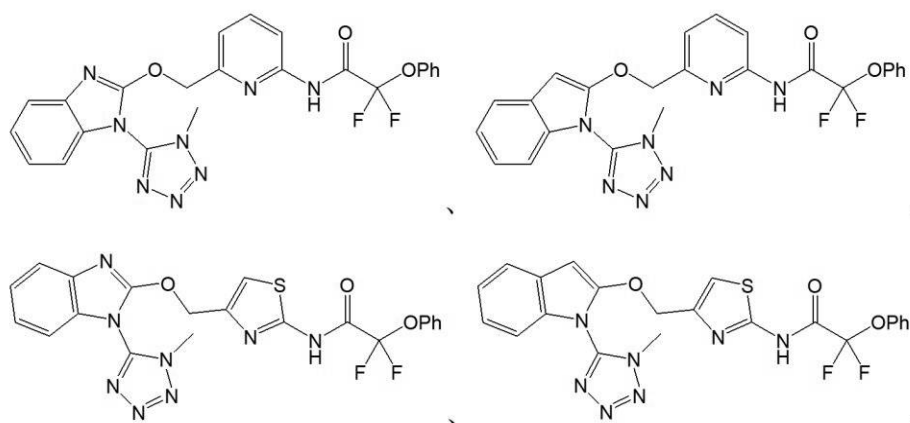
【請求項 1 6】

$=A^1$ が=Oである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

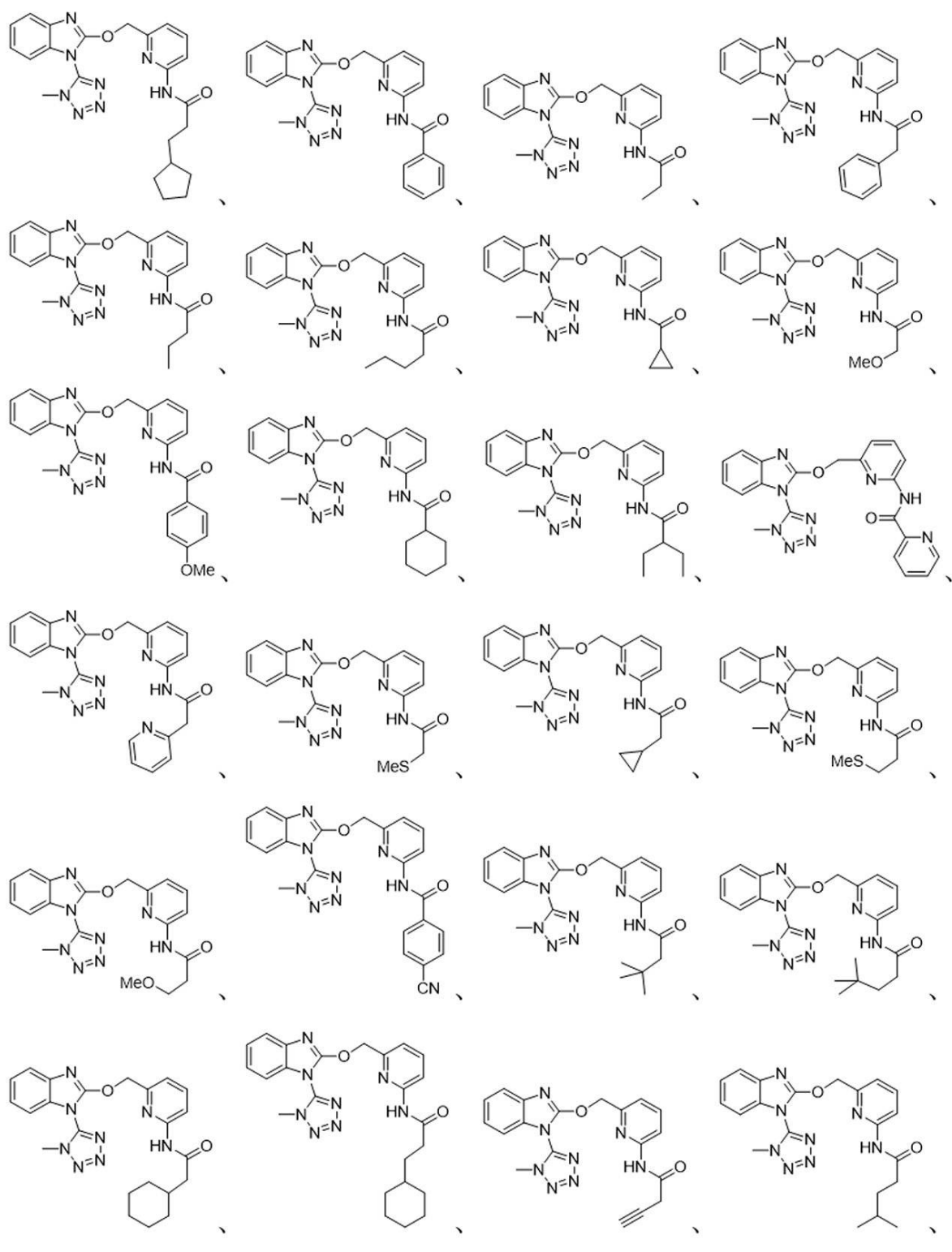
式 (1) の化合物が以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 6 - 1】

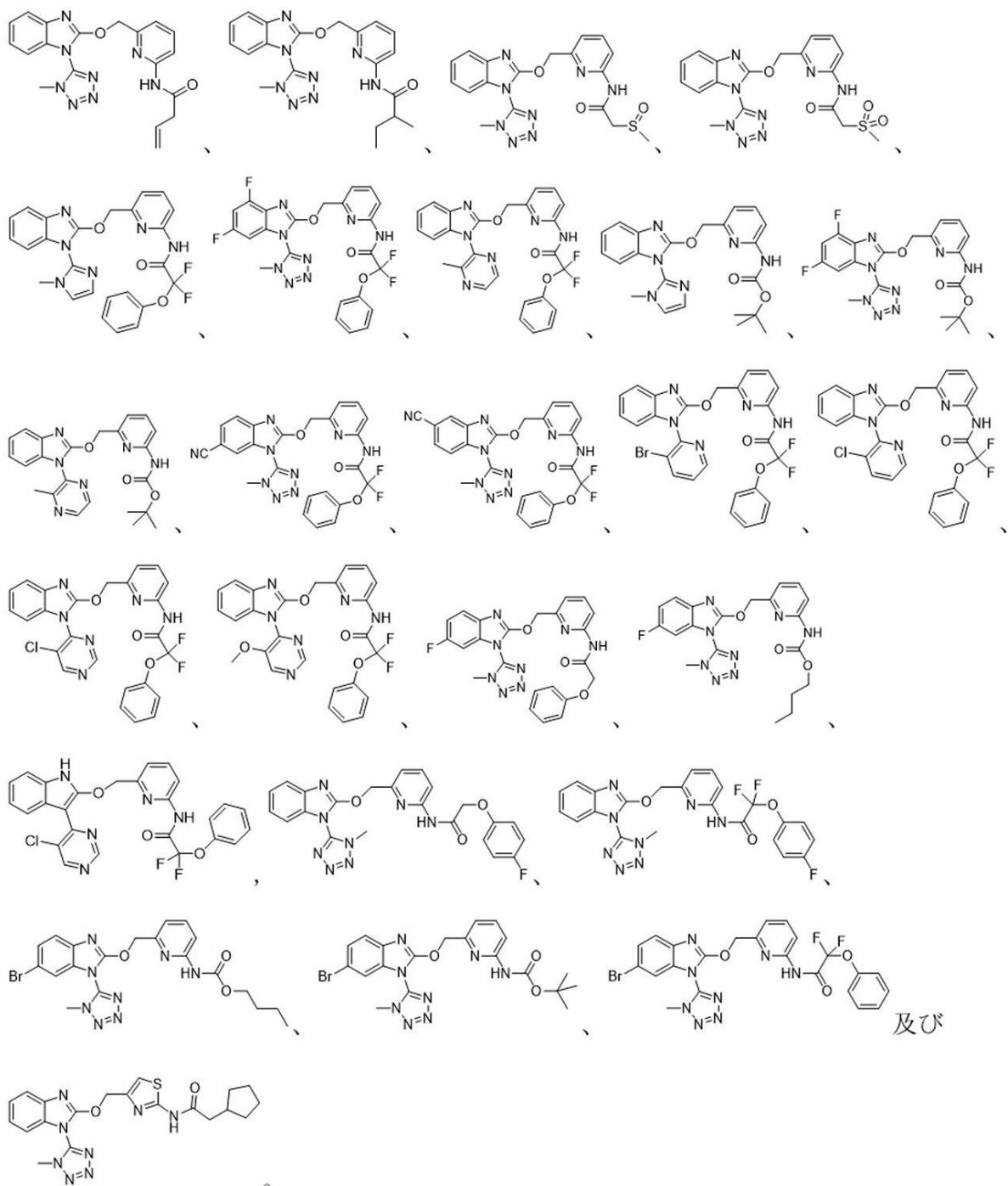


20

Chemical structures of compounds 1-6 and 10-12 are shown. These structures are variations of the core molecule, featuring different substituents on the pyridine ring and the carbonyl group.



【化 6 - 4】



【請求項 18】

農学的有効量および実質的に非植物毒性量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を、植物の種子、植物または植物が生育することが意図される区域に適用することを含む、植物、作物または種子の真菌病を抑制するための方法。

【請求項 19】

植物、作物または種子の真菌病を抑制するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

有効量および非植物毒性量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の活性化合物を含む、抗真菌組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、農業の分野で抗真菌剤として使用される化合物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

世界的な食糧需要の増加を考慮すると、病害、昆虫および雑草に対する食糧作物の損失を緩和するための新規治療法が国際的に必要とされている。世界中で作物の40%超が収穫前に失われ、収穫後は10%が失われている。1990年代半ば以降、損失は実際に増加している。

【 0 0 0 3 】

これに寄与する新たな脅威は、例えば、米国のグリホセート抵抗性雑草およびセプトリア真菌種のストロビルリン耐性株などの、化学耐性生物の出現である。

10

【 0 0 0 4 】

最近の研究はまた、おそらく地球温暖化の結果として、多くの作物害虫および病害の地理的拡散が増加していることを示唆している。

【 0 0 0 5 】

WO2012/136581およびPCT/GB2015/052958 (WO2016/055802) は、抗真菌剤として活性であることが判明している広範なテトラゾール含有化合物を提供する。

【 0 0 0 6 】

本発明の特定の実施形態の目的は、非選択的に、すなわち広範なスペクトル活性を有するか、または選択的標的生物に対して特異的に活性である農業用殺虫剤 (例えば、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺虫剤および抗真菌剤) を提供することである。

20

【 0 0 0 7 】

本発明の特定の実施形態の目的は、先行技術の化合物よりも使用後の環境における持続性が低い化合物を提供することである。代替的にまたは追加的に、本発明の化合物は、いったん食物連鎖に入っても先行技術の化合物よりも生物濃縮されにくい可能性がある。

【 0 0 0 8 】

本発明の特定の実施形態の別の目的は、先行技術の化合物よりもヒトに害が少ない化合物を提供することである。

【 0 0 0 9 】

代替的にまたは追加的に、本発明の化合物は、以下の群の1つ以上に対して、先行技術化合物よりも害が少ない可能性がある：両生類、魚、哺乳類 (イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギなどの家畜を含む)、爬虫類、鳥類、ならびに有益な無脊椎動物 (例えば、ミツバチおよび他の昆虫、または虫)、有益な線虫、有益な真菌および窒素固定細菌。

30

【 0 0 1 0 】

本発明の特定の化合物は、先行技術の化合物と同じくらい活性であるか、または先行技術の化合物よりも活性であり得る。それらは、先行技術の化合物に対する耐性を発達させた生物に対して活性を有し得る。しかし、本発明の特定の実施形態は、先行技術の化合物と比較してより低いレベルの活性を有する化合物にも関係し得る。これらのより低い活性の化合物は、依然として抗真菌剤として有効であるが、例えば、環境影響の低減など、既存の化合物と比較して他の利点を有し得る。

40

【 0 0 1 1 】

本発明の特定の化合物は、親よりも選択的であり得る、すなわち、それらは標的種に対して親よりも優れているか、同様であるか、またはわずかに低い活性を有し得るが、非標的種 (例えば、保護されている作物) に対して有意により低い活性を有する。

【 0 0 1 2 】

本発明の特定の実施形態は、上記目的の1つ以上を達成する化合物を提供する。化合物はそれ自体が活性であり得るか、または水性媒体中で代謝もしくは反応して活性化合物を生成し得る。

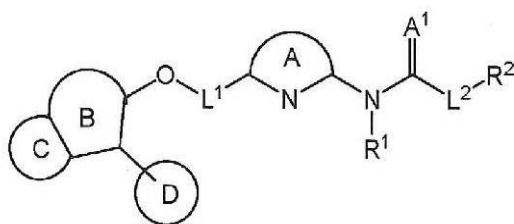
【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

50

本発明の第1の態様では、式(1)の化合物が提供される：

【化1】



(I)

式中、環Aは、独立して、示された位置に窒素を有する5もしくは6員ヘテロアリール環であり、任意に1～3個のR³基でさらに置換されている；

環Bは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリール環であり、任意に1もしくは2個のR⁴基でさらに置換されている；

環Cは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリール環およびベンゼン環から選択され、任意に1～4個のR⁵基でさらに置換されている；

環Dは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択され、任意に1～5個のR⁶基でさらに置換されている；

=A¹は、=Oおよび=Sから選択される；

-L¹-は、-C₁-C₃-アルキレン-である；

-L²-は存在しないか、もしくは独立して、-O-、-S-および-NR⁹-から選択される；

R¹、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ独立して、各存在ごとにHおよびC₁-C₄-アルキルから選択される；

R²は、独立して以下から選択される：C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆-ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニル、-CR⁷R⁷L³R⁸、および-C₁-C₃-アルキレン-R^{2a}；ここでR^{2a}は、独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される；

-L³-は、独立して-O-、-S-および-NR⁹-から選択される；

R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰S(O)₂R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NR¹⁰CONR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰CO₂R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、S(O)R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR¹⁰R¹⁰、CO₂R¹⁰、C(O)R¹⁰、CONR¹⁰R¹⁰、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、フェニル、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキル；

R⁷は、独立して、各存在ごとにF、HおよびC₁-C₄-アルキルから選択される；

R⁸は、独立して以下から選択される：H、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニルおよび-C₁-C₃-アルキレン-R^{8a}；ここでR^{8a}は、独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される；

R¹¹は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：H、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-アルキル、C(O)-C₁-C₄-アルキルおよびS(O)₂-C₁-C₄-アルキル；

ここで、任意のR¹～R¹¹基(R^{2a}およびR^{8a}を含む)は、アルキル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール(例えば、フェニル)もしくはヘテロアリール基を含み、化学的に可能な場合には、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される1～5個の置換基で任意に置換されていてもよい：オキソ、=NR^a、=NOR^a、ハロ、ニトロ、シアノ、NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aC(O)R^a、NR^aCONR^aR^a、NR^aCO₂R^a、OR^a、SR^a、S(O)R^a、S(O)₂R^a、S(O)₂NR^aR^a、CO₂R^a、C(O)R^a、CONR^aR^a、非置換C₁-C₄-アルキル、非置換C₂-C₄-アルケニル、非置換C₂-C₄-アルキニルおよび非置換C₁-C₄-ハロアルキル；ここでR^aは、独立して、各存在ごとにH、非置換C₁-C₄-アルキルおよび非置換C₁-C₄-ハロアルキルから選択される；

10

20

30

40

50

またはその農学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

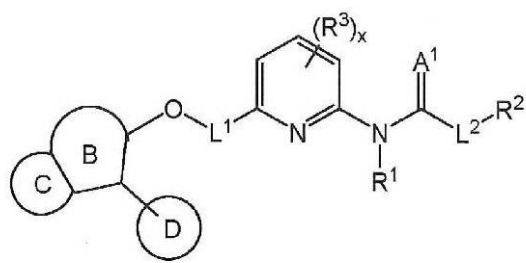
【0014】

以下の実施形態に示されているように、誤解のないように記すと、環BおよびCが少なくとも1個の窒素を含む場合、窒素すなわち窒素原子は、環の任意の位置にあってもよい。したがって、環Dが結合している環B中の原子は、炭素または窒素であり得る。同様に、環Bおよび環Cの両方の一部を形成する任意の原子は、炭素または窒素であり得る。

【0015】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)の化合物である：

【化2】



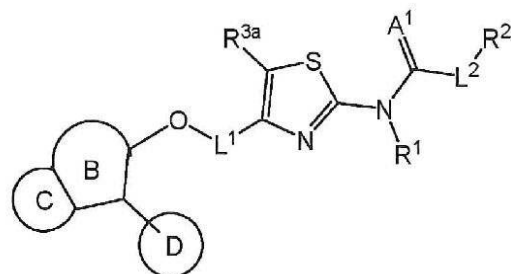
(II)

式中、環B、環C、環D、A¹、L¹、L²、R¹、R²およびR³は、式(I)の化合物について上述したとおりである；式中xは、0~3の整数である。-L²-は存在しなくてもよい。=A¹は=Oであってもよい。

【0016】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)の化合物である：

【化3】



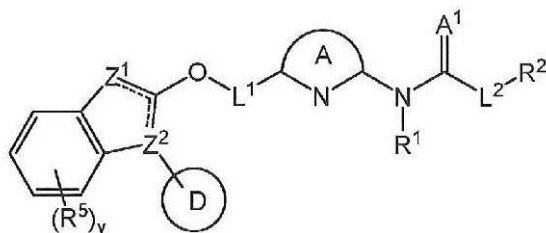
(III)

式中、環B、環C、環D、A¹、L¹、L²、R¹およびR²は、式(I)の化合物について上述したとおりである；式中R³ᵃは、HおよびR³から選択される。-L²-は存在しなくてもよい。=A¹は=Oであってもよい。

【0017】

一実施形態では、式Iの化合物は、式(IV)の化合物である：

【化4】



(IV)

式中、環A、環D、A¹、L¹、L²、R¹、R²およびR⁵は、式(I)の化合物について上述したとおりである；式中Z¹は、N、CR⁴ᵃおよびNR⁴ᵇから選択され、Z²は、炭素および窒素から選択される；yは0~4の整数である。誤解のないように記すと、Z²が窒素である場合、Z²と、Z¹およびZ²間の炭素との結合は単結合であり、Z¹と、Z¹およびZ²間の炭素との結合は二重結合であり、Z¹はNおよびCR⁴ᵃから選択される。Z¹およびZ²の少なくとも1つは、窒素、

10

20

30

40

50

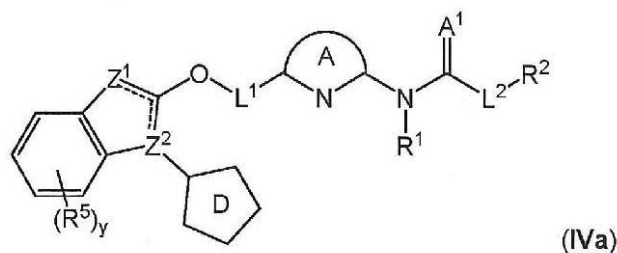
Nまたは NR^{4b} である。同様に、 Z^2 が炭素である場合、 Z^2 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は二重結合であり、 Z^1 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は単結合であり、 Z^1 は NR^{4b} である。 R^{4a} は、独立して以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリアルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4b} は、独立して以下から選択される：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニル、 C_3 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリアルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 $-\text{L}^2-$ は存在しなくてもよい。 $=\text{A}^1$ は $=\text{O}$ であってもよい。

10

【0018】

一実施形態では、式Iの化合物は、式(IVa)の化合物である：

【化5】



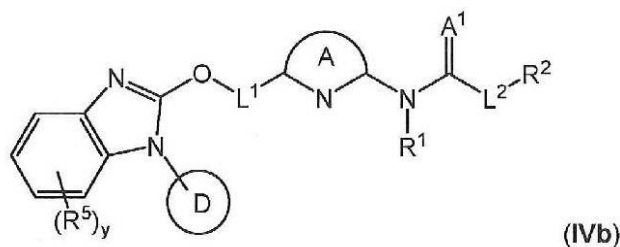
20

式中、環A、 A^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^5 は、式(I)の化合物について上述したとおりである；式中 Z^1 は、N、 CR^{4a} および NR^{4b} から選択され、 Z^2 は、炭素および窒素から選択される；yは0~4の整数であり、環Dは単一の R^{6a} 基に結合したテトラゾールである。 R^{6a} は、独立して以下から選択される：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニル、 C_3 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリアルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 $-\text{L}^2-$ は存在しなくてもよい。 $=\text{A}^1$ は $=\text{O}$ であってもよい。

【0019】

一実施形態では、式Iの化合物は、式(IVb)の化合物である：

【化6】



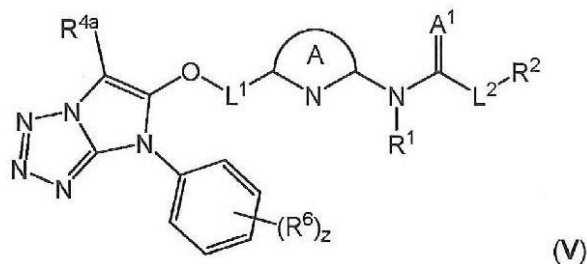
式中、環A、環D、 A^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^5 は、式(I)の化合物について上述したとおりである；yは0~4の整数である。 $-\text{L}^2-$ は存在しなくてもよい。 $=\text{A}^1$ は $=\text{O}$ であってもよい。

40

【0020】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(V)の化合物である：

【化 7】



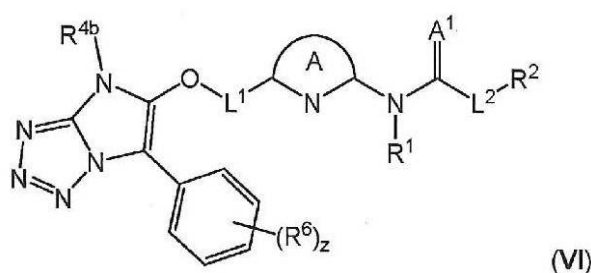
式中、環A、A¹、L¹、L²、R¹、R²およびR⁶は、式(1)の化合物について上述したとおりである；式中R^{4a}は、式(IV)について上述したとおりである；zは0~5の整数である。-L²-は存在しなくてもよい。=A¹は=Oであってもよい。

10

【0021】

一実施形態では、式(1)の化合物は、式(VI)の化合物である；

【化 8】



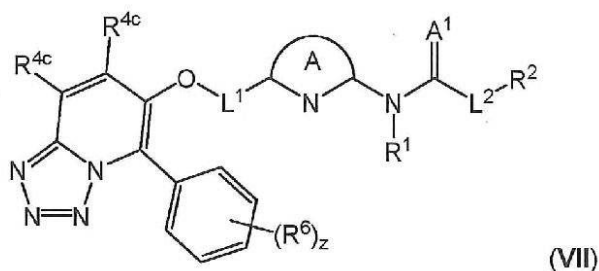
式中、環A、A¹、L¹、L²、R¹、R²およびR⁶は、式(1)の化合物について上述したとおりである；式中R^{4b}は、式(IV)について上述したとおりである；zは、式(V)について上述したとおりである。-L²-は存在しなくてもよい。=A¹は=Oであってもよい。

20

【0022】

一実施形態では、式(1)の化合物は、式(VII)の化合物である；

【化 9】



式中、環A、A¹、L¹、L²、R¹、R²およびR⁶は、式(1)の化合物について上述したとおりである；式中R^{4c}は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰S(O)₂R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NR¹⁰CONR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰CO₂R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、S(O)R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR¹⁰R¹⁰、CO₂R¹⁰、C(O)R¹⁰、CONR¹⁰R¹⁰、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、フェニル、C₃-C₆-シクロアルキル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキル；zは0~5の整数である。-L²-は存在しなくてもよい。=A¹は=Oであってもよい。

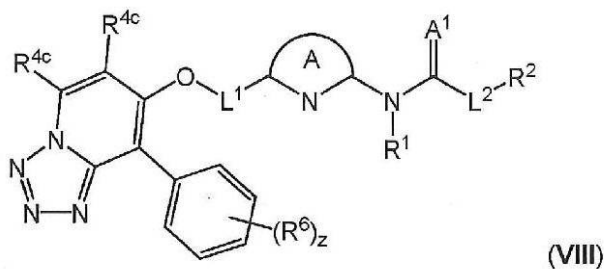
30

40

【0023】

一実施形態では、式(1)の化合物は、式(VIII)の化合物である；

【化10】



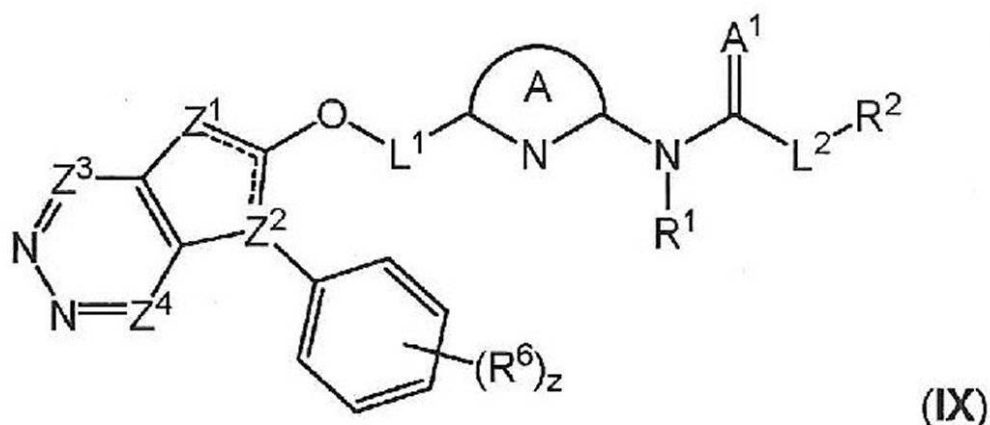
式中、環A、 A^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^6 は、式(1)の化合物について上述したとおりである；式中 R^{4c} および z は、式(VII)について上述したとおりである。 $-L^2-$ は存在しなくてもよい。 $=A^1$ は $=O$ であってもよい。

10

【0024】

一実施形態では、式Iの化合物は、式(IX)の化合物である：

【化11】



20

式中、環A、 A^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、および R^6 は、式(1)の化合物について上述したとおりである；式中 Z^1 および Z^2 は、式(IV)の化合物について上述したとおりである；式中 Z^3 および Z^4 の一方はNであり、 Z^3 および Z^4 の他方は CR^{5a} である； R^{5a} は、独立して以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリーールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル； z は0~5の整数である。 $-L^2-$ は存在しなくてもよい。 $=A^1$ は $=O$ であってもよい。

30

【0025】

以下の実施形態は、式(1)~(IX)のいずれかの化合物に適用される。これらの実施形態は独立しており、交換可能である。任意の一実施形態は、化学的に許容される場合、任意の他の実施形態と組み合わせることができる。換言すれば、以下の実施形態に記載される特徴のいずれかは、(化学的に許容される場合)1つ以上の他の実施形態に記載される特徴と組み合わせることができる。特に、本明細書において化合物が例示または説明される場合、以下に列挙され、あらゆるレベルの一般性で表現され、その化合物を包含する実施形態のうちの任意の2つ以上を組み合わせ、本開示の一部を形成するさらなる実施形態を提供することができる。

40

【0026】

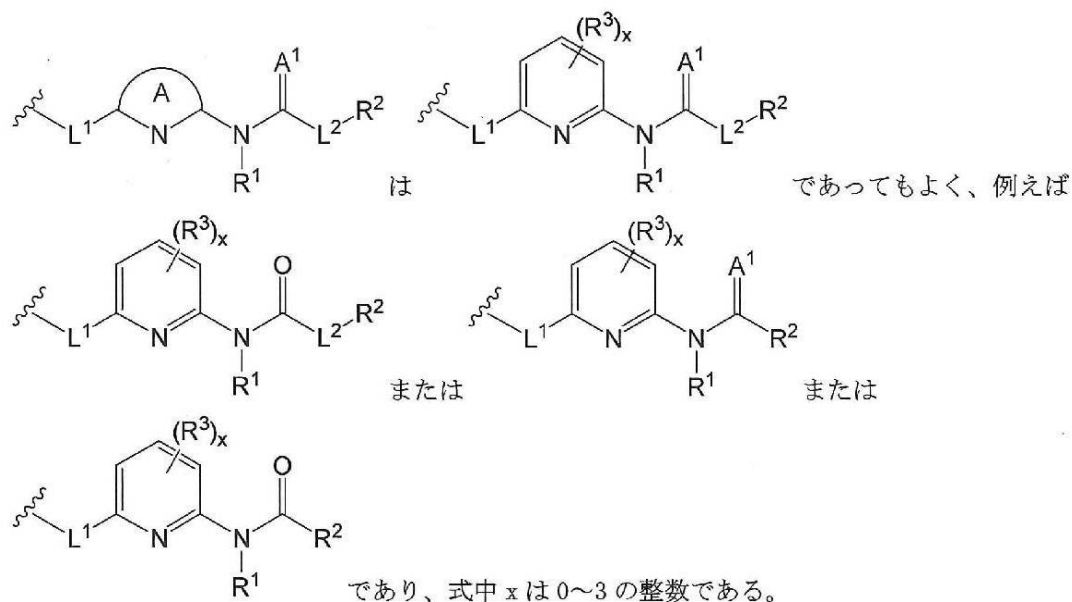
$=A^1$ はSであってもよい。 $=A^1$ は $=O$ であってもよい。

【0027】

環Aは、6員ヘテロアリーール基であってもよい。したがって、環Aは、ピリジン、ピリミジンまたはピラジンから選択されてもよい。特定の好ましい例では、Aはピリジンである。したがって、基：

50

【化12】



10

【0028】

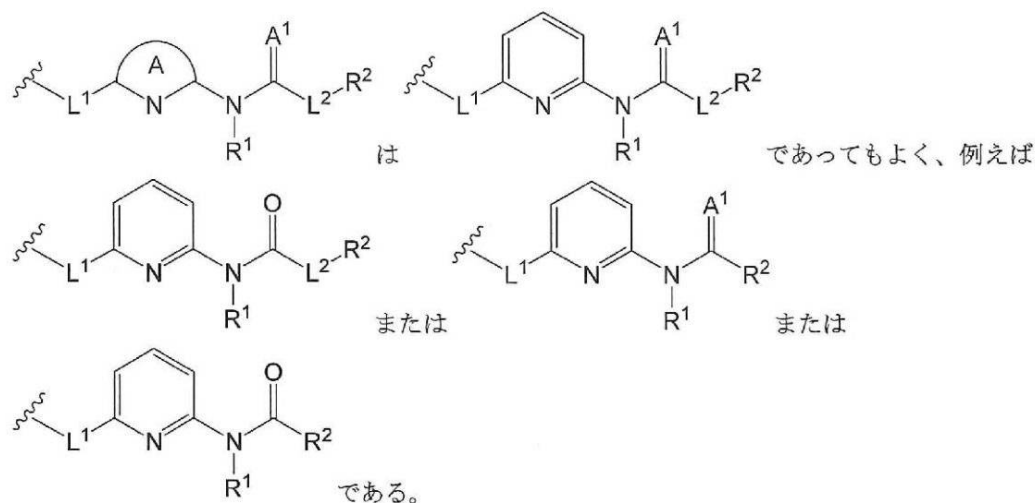
R^3 は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5 または 6 員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^3 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^3 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^3 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5 または 6 員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

30

【0029】

x は、0~2 の整数であってもよい。 x は 1~3、例えば 1~2 の整数であってもよい。 x は 1 であってもよい。 x は 0 であってもよい。したがって、基：

【化13】



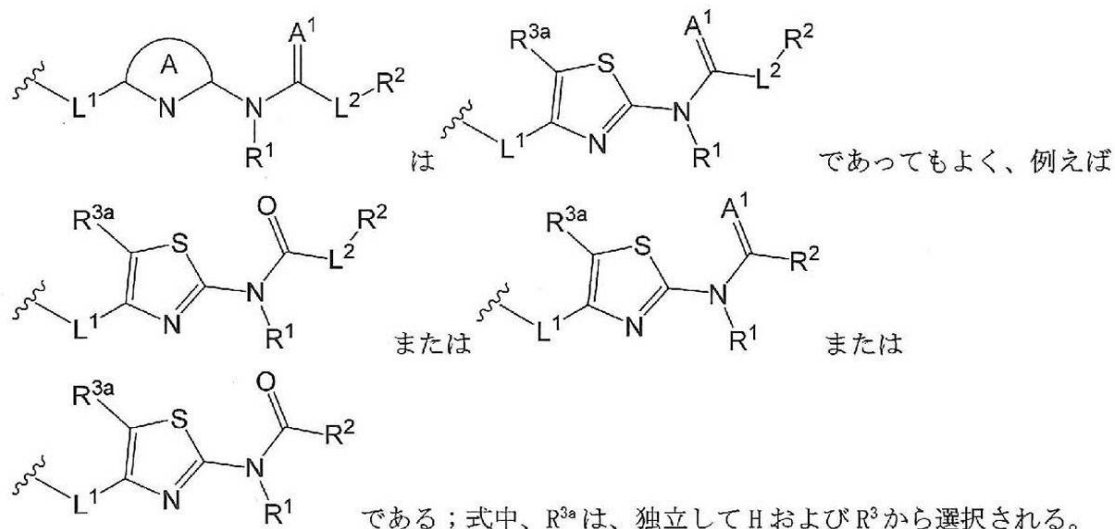
40

【0030】

50

あるいは、環Aは5員ヘテロアリール基であってもよい。したがって、Aは、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールから選択されてもよい。環Aは、オキサゾールおよびチアゾールから選択されてもよい。特定の好ましい実施例では、環Aはチアゾールである。したがって、基：

【化14】



10

20

【0031】

R^{3a} は、したがって、独立して以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^1$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{3a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{3a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

30

【0032】

R^{3a} は R^3 であってもよい。 R^{3a} は、したがって、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{3a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{3a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

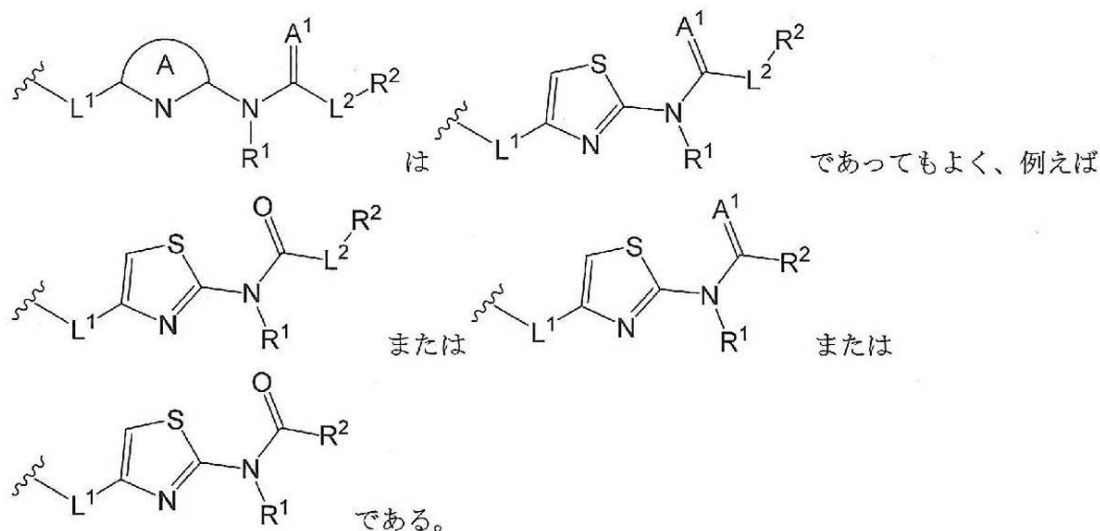
40

【0033】

50

R^{3a} はHであってもよい。したがって、基：

【化15】



10

【0034】

R^1 は、 C_1 - C_4 -アルキル、例えば、MeまたはEtであってもよい。しかしながら、好ましくは、 R^1 はHである。

20

【0035】

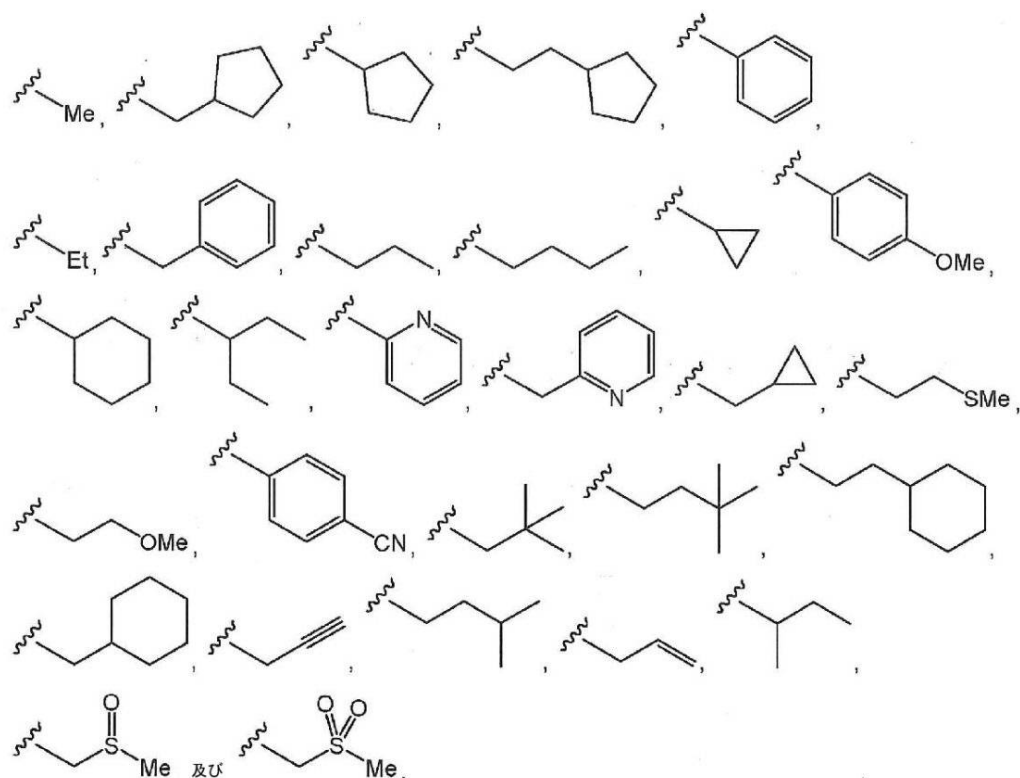
$-L^2$ -は存在しなくてもよい。これらの実施形態では、 R^2 は、独立して以下から選択されてもよい： C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニル、 $-CR^7R^7L^3R^8$ 、および $-C_1-C_3$ -アルキレン- R^{2a} ；ここで R^{2a} は、独立して、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。 R^2 は、独立して以下から選択されてもよい： C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルおよび $-C_1-C_3$ -アルキレン- R^{2a} ；ここで R^{2a} は、独立して、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。 R^2 は、独立して以下から選択されてもよい： $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび $-CR^7R^7L^3R^8$ 。 R^2 は、最も好ましくは $-CR^7R^7L^3R^8$ である。 R^2 は C_1 - C_6 -アルキルであってもよい。 R^2 は、 C_1 - C_4 -アルキル、例えば、MeまたはEtであってもよい。

30

【0036】

例示的な $-L^2-R^2$ 基には、以下が挙げられる：

【化 16】



10

20

【0037】

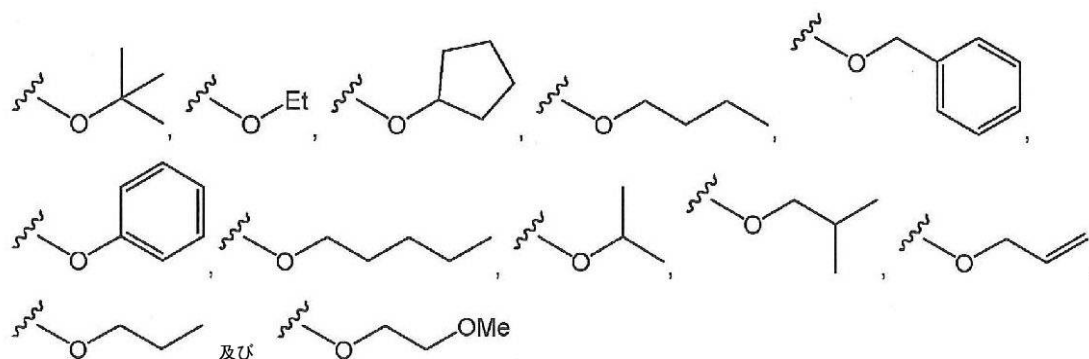
$-L^2-$ は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択されてもよい。 $-L^2-$ は $-O-$ であってもよい。これらの実施形態では、 R^2 は、独立して以下から選択されてもよい： C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -アルケニル、 C_3-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルおよび $-C_1-C_3$ -アルキレン- R^{2a} ；ここで R^{2a} は、独立して、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択される。 R^2 は C_1-C_6 -アルキルであってもよい。 R^2 は、 C_3-C_6 -アルキル、例えば、 tBu 、 iPr または iBu であってもよい。

30

【0038】

例示的な $-L^2-R^2$ 基には、以下が挙げられる：

【化 17】



40

【0039】

R^2 は $-CR^7R^7L^3R^8$ であってもよい。 $-L^2-$ は存在しなくてもよく、 R^2 は $-CR^7R^7L^3R^8$ であってもよい。

【0040】

$-L^3$ は、 $-NR^9-$ 、例えばNHであってもよい。 $-L^3-$ は $-S-$ であってもよい。 $-L^3-$ は、好まし

50

【 0 0 4 1 】

【 0 0 4 2 】

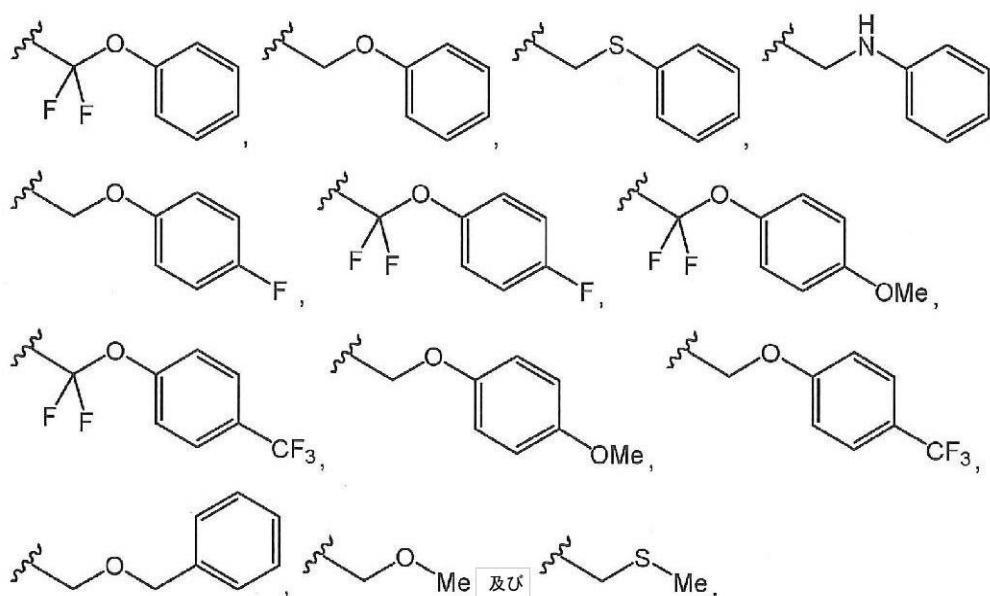
20

【 0 0 4 3 】

30

【 0 0 4 4 】

【化 1 8】



40

【 0 0 4 5 】

50

-L¹-は、好ましくは-CH₂-である。

【 0 0 4 6 】

環Dは、5または6員ヘテロアリール基であってもよい。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5または6員ヘテロアリール基であってもよい。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5員ヘテロアリール基であってもよい。環Dは、環内に1または2個の窒素原子を有する6員ヘテロアリール基であってもよい。

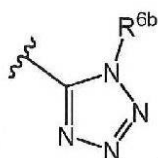
【 0 0 4 7 】

環Dは、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R⁶基で置換されていてもよい。環Dは、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R^{6b}基で置換されていてもよく、ここで、R^{6b}は、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、フェニル、C₃-C₆-シクロアルキル、_{3,6}-ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキルから選択される。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5または6員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R⁶基で置換されている。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5または6員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R^{6b}基で置換されている。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R⁶基で置換されている。環Dは、環内に1、2、3または4個の窒素原子を有する5員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に隣接する位置で、R^{6b}基で置換されている。環Dは、環内に1または2個の窒素原子を有する6員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に対してオルト位で、R⁶基で置換されている。環Dは、環内に1または2個の窒素原子を有する6員ヘテロアリール基であってもよく、前記ヘテロアリール基は、環Dと分子の残りの部分との連結点に対してオルト位で、R^{6b}基で置換されている。

【 0 0 4 8 】

環Dは、テトラゾール環であってもよい。前記テトラゾール環は、単一のR^{6a}基に結合している；ここでR^{6a}は、独立して以下から選択される：H、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、フェニル、C₃-C₆-シクロアルキル、_{3,6}-ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキル。前記テトラゾールは、典型的には、テトラゾール環の炭素原子を介して環Bに結合される。前記テトラゾール環は、単一のR^{6b}基に結合していてもよく、ここでR^{6b}は以下から選択される：C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、フェニル、C₃-C₆-シクロアルキル、_{3,6}-ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキル。R^{6b}は、前記炭素原子に隣接する窒素原子に結合していてもよい。したがって、環Dは：

【 化 1 9 】



であってもよい。

【 0 0 4 9 】

R^{6a}は、独立して以下から選択されてもよい：H、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニルおよびC₂-C₄-アルキニル。R^{6a}は、独立して以下から選択されてもよい：HおよびC₁-C₄-アルキル。R^{6a}は、独立して以下から選択されてもよい：C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニルおよびC₂-C₄-アルキニル。R^{6a}はHであってもよい。最も好ましくは、R^{6a}はC₁-C₄-アルキル、例えばメチルである。

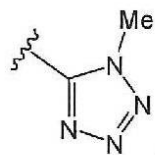
【 0 0 5 0 】

R^{6b} は、独立して以下から選択されてもよい： C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニルおよび C_3 - C_4 -アルキニル。最も好ましくは、 R^{6b} は C_1 - C_4 -アルキル、例えばメチルである。

【 0 0 5 1 】

したがって、環Dは、

【 化 2 0 】



10

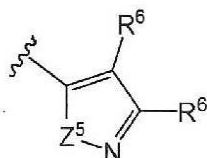
であってもよい。

【 0 0 5 2 】

環Dは、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールから選択されてもよい。

したがって、環Dは：

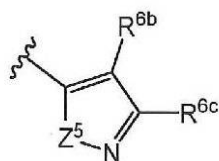
【 化 2 1 】



20

であってもよく、式中 Z^5 はO、Sおよび NR^{6a} から選択される。環Dは：

【 化 2 2 】



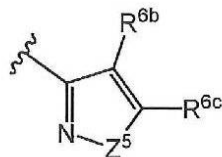
30

であってもよく、式中 R^{6b} は、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキルから選択され、式中 R^{6c} は、Hおよび R^6 から選択される。 Z^5 はSであってもよい。 Z^5 はOであってもよい。 Z^5 は NR^{6a} であってもよい。

【 0 0 5 3 】

あるいは、環Dは：

【 化 2 3 】



40

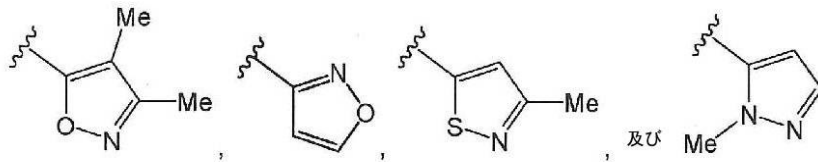
であってもよく、式中 R^{6b} は、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキルから選択される；式中 R^{6c} は、Hおよび R^6 から選択される。 Z^5 はSであってもよい。 Z^5 はOであってもよい。 Z^5 は NR^{6a} であってもよい。

【 0 0 5 4 】

50

環Dの具体例には、以下が挙げられる：

【化 2 4】

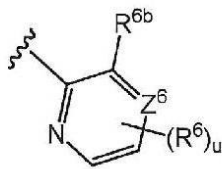


【 0 0 5 5】

10

環Dは6員芳香族複素環であってもよい。環Dはピリジンであってもよい。環Dは2-ピリジンであってもよい。環Dはピラジンであってもよい。環Dはピリミジンであってもよい。環Dは、ピリダジンであってもよい。したがって、環Dは：

【化 2 5】



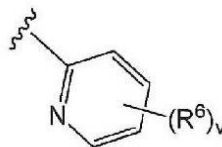
20

であってもよく、式中 Z^6 は、独立して窒素または炭素から選択される； R^{6b} は、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキルから選択される；式中、 u は0~3の整数である。 Z^6 は炭素であってもよい。 Z^6 はNであってもよい。誤解のないように記すと、 Z^6 が炭素である場合、前記炭素は R^6 基で置換されていてもよい。

【 0 0 5 6】

環Dはピリジルであってもよい。環Dは2-ピリジルであってもよい。したがって、環Dは：

【化 2 6】



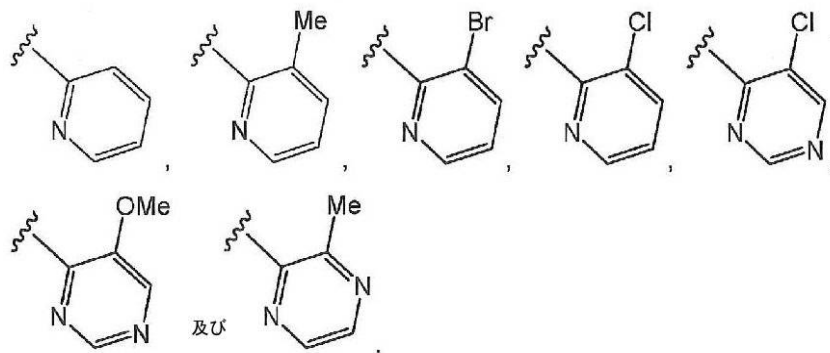
30

であってもよく、式中 v は0~4の整数である。

【 0 0 5 7】

環Dの具体例には、以下が挙げられる：

【化 2 7】

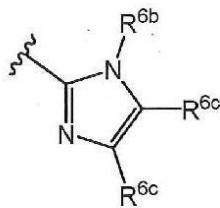


10

【 0 0 5 8】

環Dはイミダゾールであってもよい。環Dは、以下の構造を有してもよい：

【化 2 8】



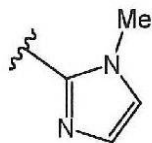
20

、式中 R^{6b} および R^{6c} は、上記のとおりである。

【 0 0 5 9】

特定の例示的な実施例では、環Dは以下の構造を有する：

【化 2 9】



30

【 0 0 6 0】

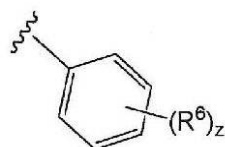
炭素原子に結合している場合、 R^{6b} は、独立して以下から選択されてもよい： C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニルおよび C_2 - C_4 -アルキニル。窒素原子に結合している場合、 R^{6b} は、独立して以下から選択されてもよい： C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニルおよび C_3 - C_4 -アルキニル。最も好ましくは、 R^{6b} は C_1 - C_4 -アルキル、例えばメチルである。

40

【 0 0 6 1】

環Dはフェニルであってもよい。したがって、環Dは：

【化 3 0】



であってもよく、式中 z は0~5の整数である。

50

【 0 0 6 2 】

環Dは、1～5個の R^6 基で置換されていてもよい。環Dは、1～5個の R^6 基で置換された5または6員ヘテロアリール基であってもよい。環Dは、少なくとも1つの C_1-C_4 -アルキル基で置換されていてもよい。環Dは、少なくとも1つの C_1-C_4 -アルキル基で置換された5または6員ヘテロアリール基であってもよい。

【 0 0 6 3 】

R^6 は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル。 R^6 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、および C_1-C_4 -ハロアルキル。 R^6 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキル。 R^6 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル。

【 0 0 6 4 】

z は0～2の整数であってもよい。 z は1～3、例えば1～2の整数であってもよい。 z は2であってもよい。 z は1であってもよい。 z は0であってもよい。したがって、環Dは、非置換フェニルであってもよい。

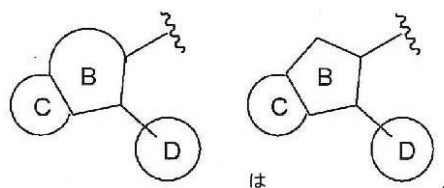
【 0 0 6 5 】

環Bおよび環Cは、一緒になって二環式ヘテロアリール基を形成する。

【 0 0 6 6 】

環Bは、独立して5員ヘテロアリール環であってもよく、任意に1個の R^4 基でさらに置換されている。したがって、基：

【 化 3 1 】



であってもよい。

【 0 0 6 7 】

環Cはベンゼン環であってもよい。したがって、環Bおよび環Cは、一緒になってインドールまたはベンゾイミダゾールを形成してもよい。環Bおよび環Cがインドールを形成する場合、環Dは、環Bの炭素原子を介してインドールに結合していてもよい。あるいは、環Dは、環Bの窒素原子を介してインドールに結合していてもよい。

【 0 0 6 8 】

したがって、基：

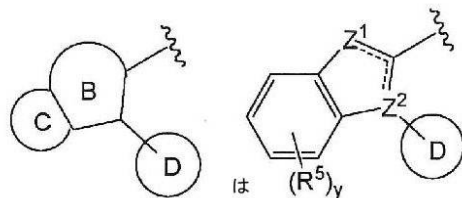
10

20

30

40

【化 3 2】



であり、；式中 Z^1 は、N、 CR^{4a} および NR^{4b} から選択され、 Z^2 は、炭素および窒素から選択される； y は0～4の整数である。誤解のないように記すと、 Z^2 が窒素である場合、 Z^2 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は単結合であり、 Z^1 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は二重結合であり、 Z^1 はNおよび CR^{4a} から選択される。同様に、 Z^2 が炭素である場合、 Z^2 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は二重結合であり、 Z^1 と、 Z^1 および Z^2 間の炭素との結合は単結合であり、 Z^1 は NR^{4b} である。 R^{4a} は、独立して以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4b} は、独立して以下から選択される：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニル、 C_3 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 ハロアルキル。

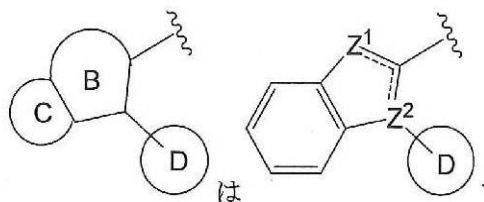
【0069】

R^5 は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^5 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^5 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^5 は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

【0070】

y は0～2の整数であってよい。 y は1～3、例えば1～2の整数であってよい。 y は2であってよい。 y は1であってよい。 y は0であってよい。したがって、基：

【化 3 3】



であってよい。

【0071】

Z^2 は窒素であってよい。したがって、基：

10

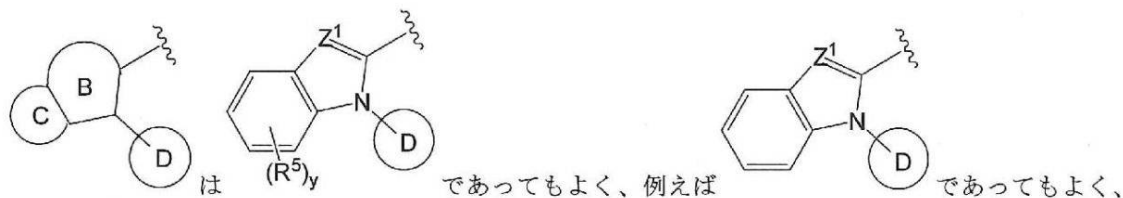
20

30

40

50

【化34】



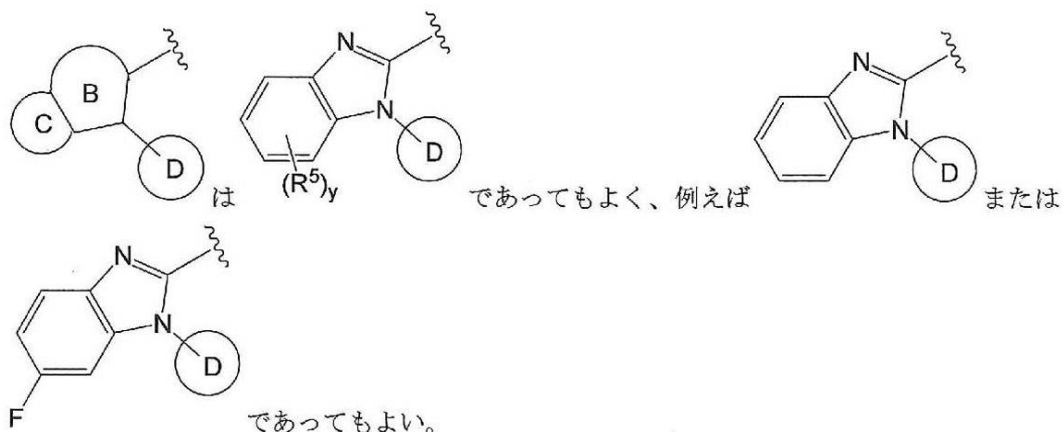
Z^1 は独立してNおよび CR^{4a} から選択される。

【0072】

10

Z^1 はNであつてもよい。したがって、基：

【化35】

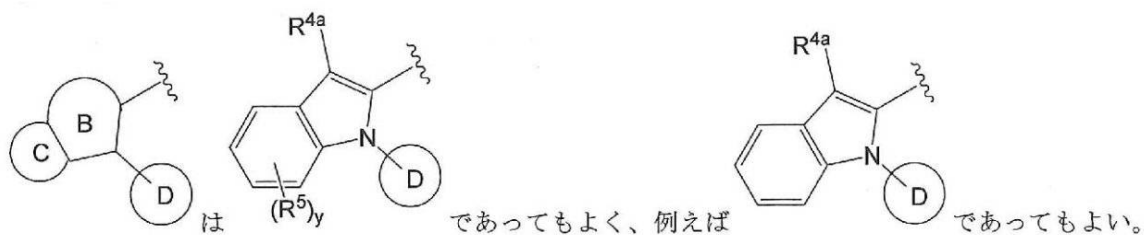


20

【0073】

Z^1 は CR^{4a} であつてもよい。したがって、基：

【化36】



30

【0074】

R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

40

【0075】

R^{4a} は R^4 であつてもよい。 R^{4a} は、したがって、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、

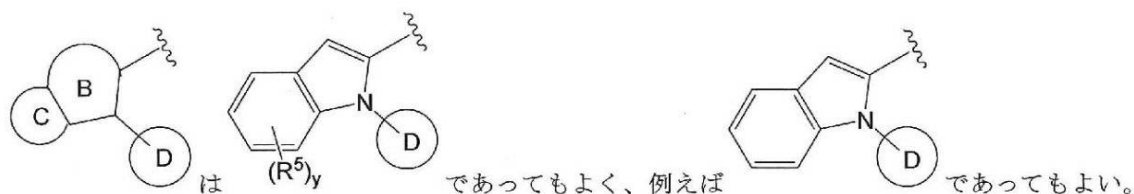
50

$_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

【0076】

R^{4a} はHであってもよい。したがって、基：

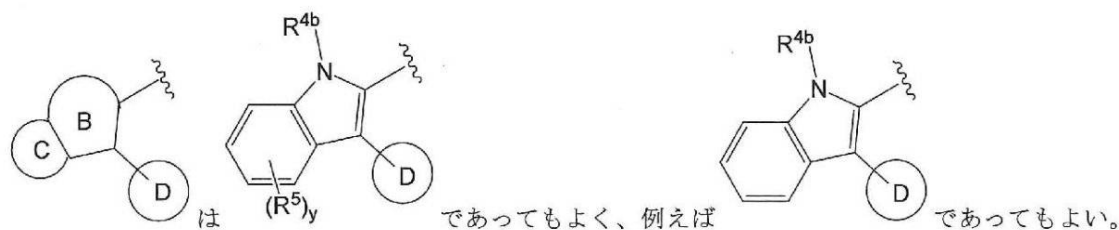
【化37】



【0077】

Z^2 は炭素であってもよい。したがって、基：

【化38】



【0078】

R^{4b} は、独立して以下から選択されてもよい：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニルおよび C_3 - C_4 -アルキニル。 R^{4b} は、独立してHおよび C_1 - C_4 -アルキルから選択されてもよい。 R^{4b} は、独立して C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_4 -アルケニルおよび C_3 - C_4 -アルキニルから選択されてもよい。 R^{4b} はHであってもよい。 R^{4b} は、 C_1 - C_4 -アルキルであってもよく、例えば、メチルであってもよい。

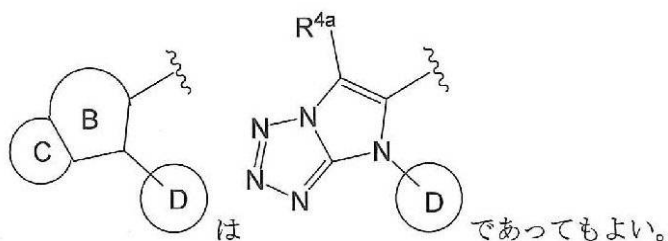
【0079】

環Cがベンゼン環である場合、環Dは好ましくはテトラゾールである。環Cがベンゼン環である上記実施形態のいずれも、環Dがテトラゾールである上記実施形態のいずれかと組み合わせてもよい。

【0080】

環Cはテトラゾール環であってもよい。したがって、基：

【化39】



10

20

30

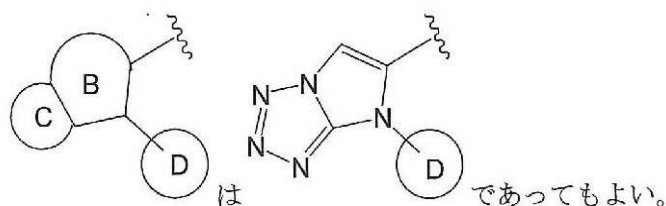
40

50

【 0 0 8 1 】

R^{4a} は、上記で提供された任意の定義のいずれかを有し得る。したがって、 R^{4a} はHであってもよい。したがって、基：

【 化 4 0 】

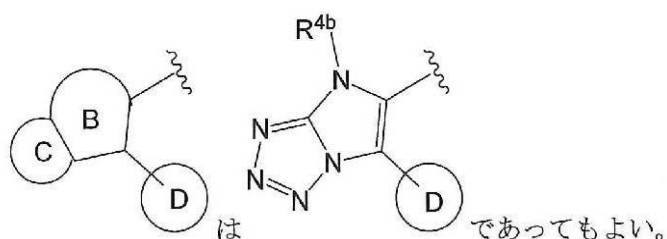


10

【 0 0 8 2 】

あるいは、環Cがテトラゾールである場合、基：

【 化 4 1 】



20

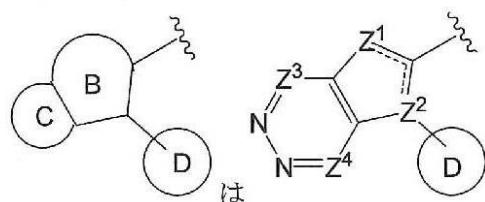
【 0 0 8 3 】

R^{4b} は、上記で提供される任意の定義のいずれかを有してもよい。したがって、 R^{4b} はHであってもよい。

【 0 0 8 4 】

環Cは、1,2,3-トリアジン環であってもよい。したがって、基：

【 化 4 2 】



30

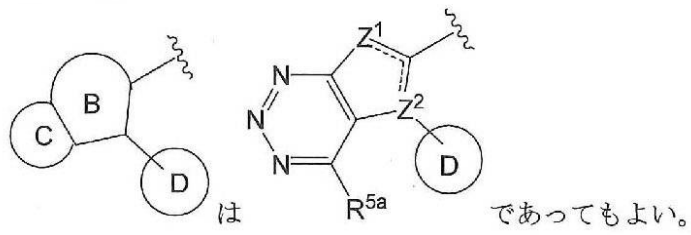
であってもよく、式中 Z^1 は、N、 CR^{4a} および NR^{4b} から選択され、 Z^2 は炭素および窒素から選択される； Z^3 および Z^4 の一方はNであり、 Z^3 および Z^4 の他方は CR^{5a} である； R^{5a} および R^{4a} は、それぞれ独立して以下から選択される：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル； R^{4b} は、独立して以下から選択される：H、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル。

40

【 0 0 8 5 】

Z^3 はNであってもよく、 Z^4 は CR^{5a} であってもよい。したがって、基：

【化 4 3】

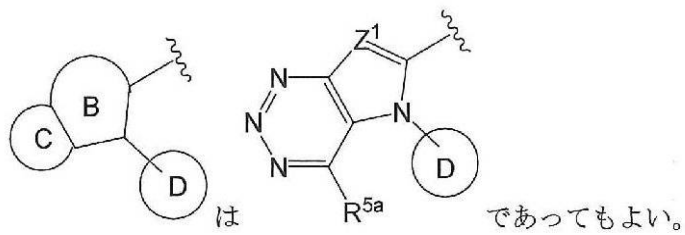


10

【 0 0 8 6】

Z^2 は窒素であってもよい。したがって、基：

【化 4 4】

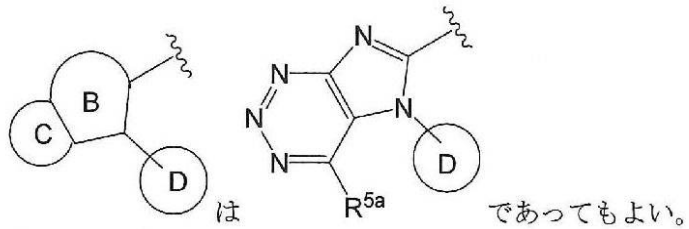


20

【 0 0 8 7】

Z^1 はNであってもよい。したがって、基：

【化 4 5】

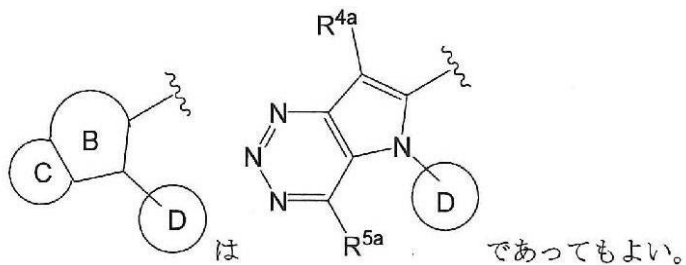


30

【 0 0 8 8】

Z^1 は CR^{4a} であってもよい。したがって、基：

【化 4 6】

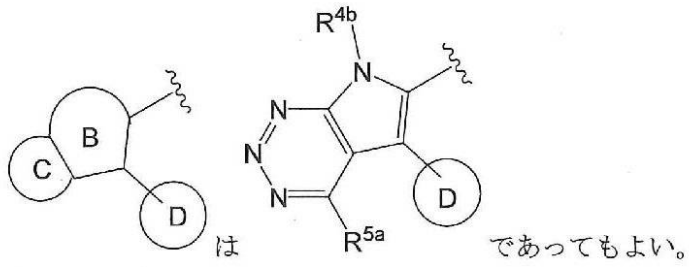


40

【 0 0 8 9】

Z^2 は炭素であってもよい。したがって、基：

【化47】

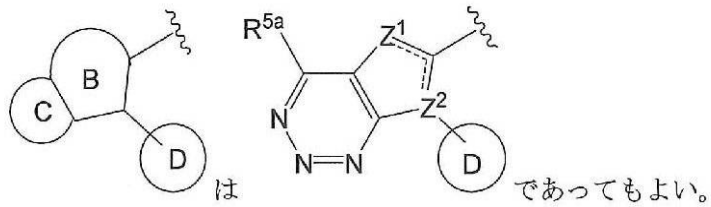


【0090】

10

Z^3 は CR^{5a} であってもよく、 Z^4 はNであってもよい。したがって、基：

【化48】



【0091】

20

Z^2 は窒素であってもよい。したがって、基：

【化49】



【0092】

30

Z^1 はNであってもよい。したがって、基：

【化50】

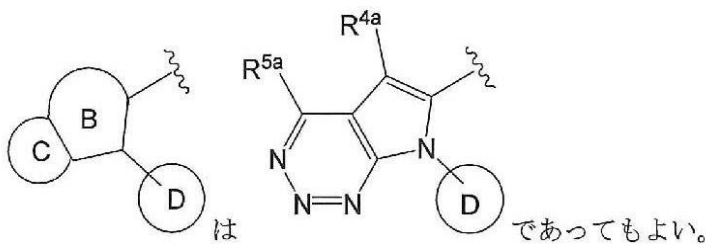


【0093】

40

Z^1 は CR^{4a} であってもよい。したがって、基：

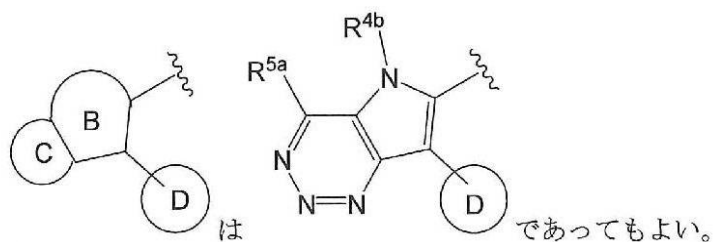
【化51】



【0094】

50

Z^2 は炭素であってもよい。したがって、基：
【化52】



【0095】

R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は R^5 であってもよい。 R^{5a} は、したがって、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{5a} は、独立して以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

【0096】

R^{5a} はHであってもよい。

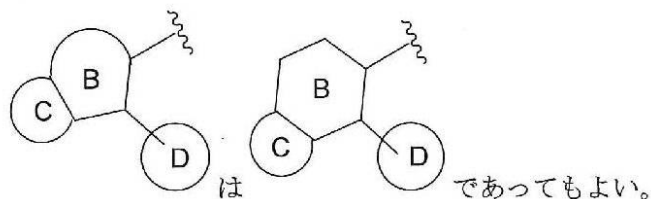
【0097】

環Cが1,2,3-トリアジン環である場合、環Dは好ましくはフェニルである。環Cが1,2,3-トリアジン環である上記実施形態のいずれも、環Dがフェニルである上記実施形態のいずれかと組み合わせてもよい。

【0098】

環Bは、独立して6員ヘテロアリール環であってもよく、任意に1もしくは2個の R^4 基でさらに置換されている。したがって、基：

【化53】



【0099】

環Cはテトラゾール環であってもよい。したがって、基：

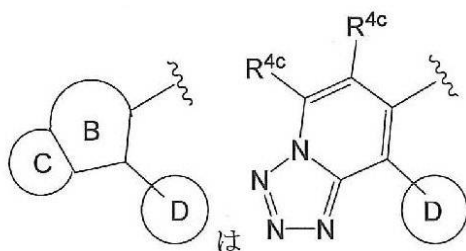
10

20

30

40

【化54】

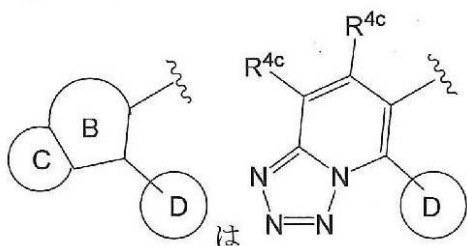


であってもよく、 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

【0100】

あるいは、基：

【化55】



であってもよく、 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

【0101】

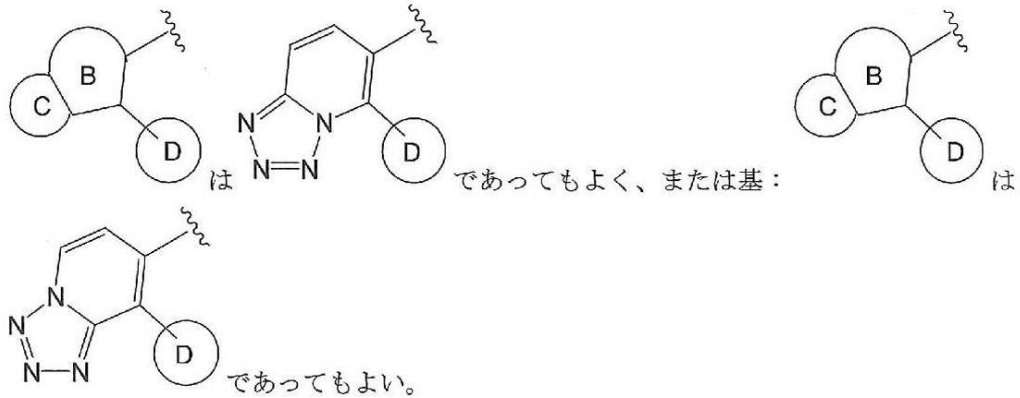
R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：H、ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は R^4 であってもよい。 R^{4c} は、したがって、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $3-6$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。 R^{4c} は、独立して、各存在ごとに以下から選択されてもよい：ハロ、シアノ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアル

キル、₃₋₆ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびC₁-C₄-ハロアルキル。

【0102】

R^{4c}は、全ての存在でHであってもよい。したがって、基：

【化56】



10

【0103】

環Cがテトラゾール環である場合、環Dは好ましくはフェニルである。環Cがテトラゾール環である上記実施形態のいずれも、環Dがフェニルである上記実施形態のいずれかと組み合わせてもよい。

【0104】

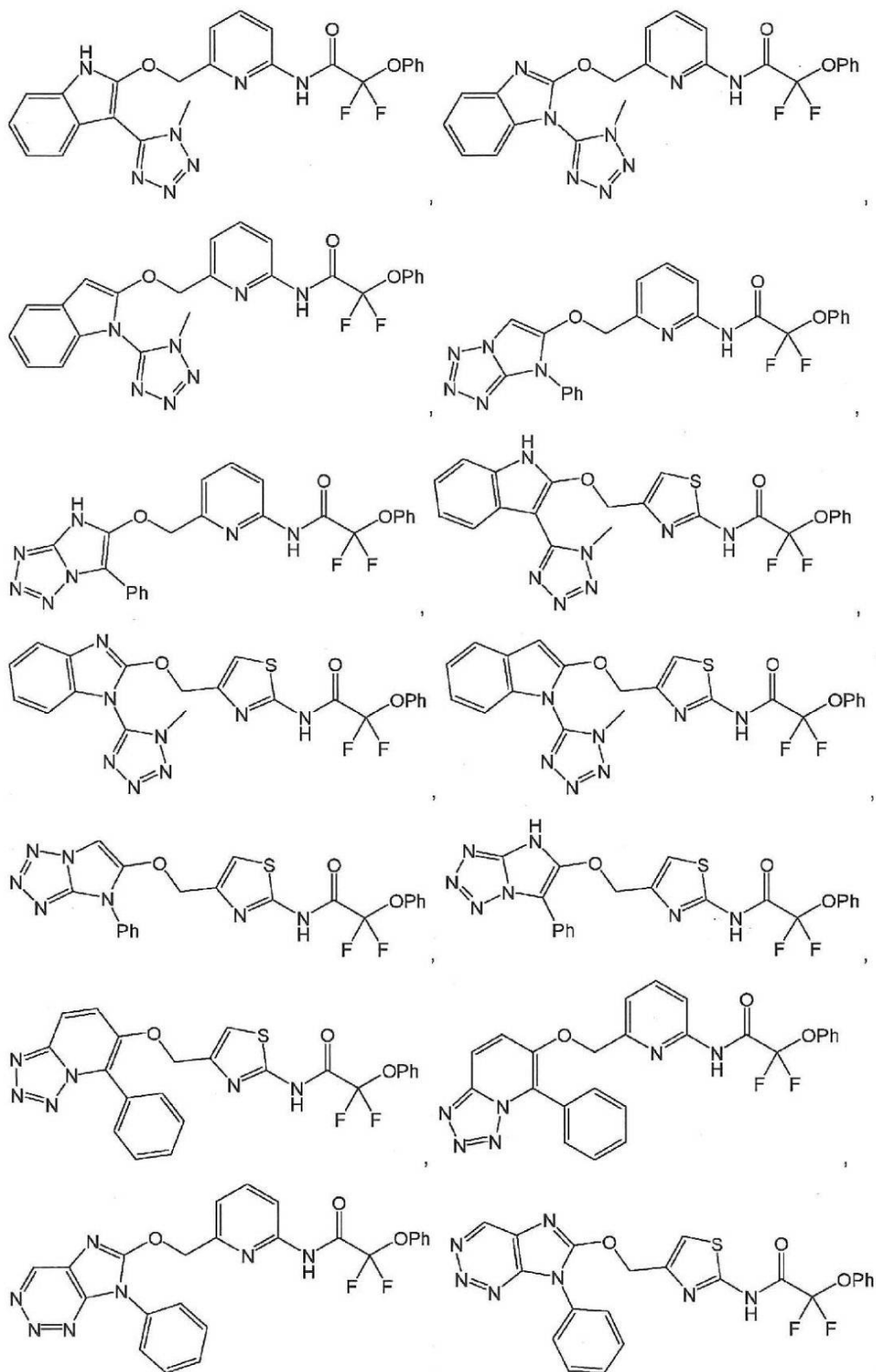
R¹¹は、独立して、各存在ごとにHおよびC₁-C₄-アルキルから選択されてもよい。

【0105】

式(1)の化合物は、以下から選択される化合物であってもよい：

20

【化 5 7 - 1】



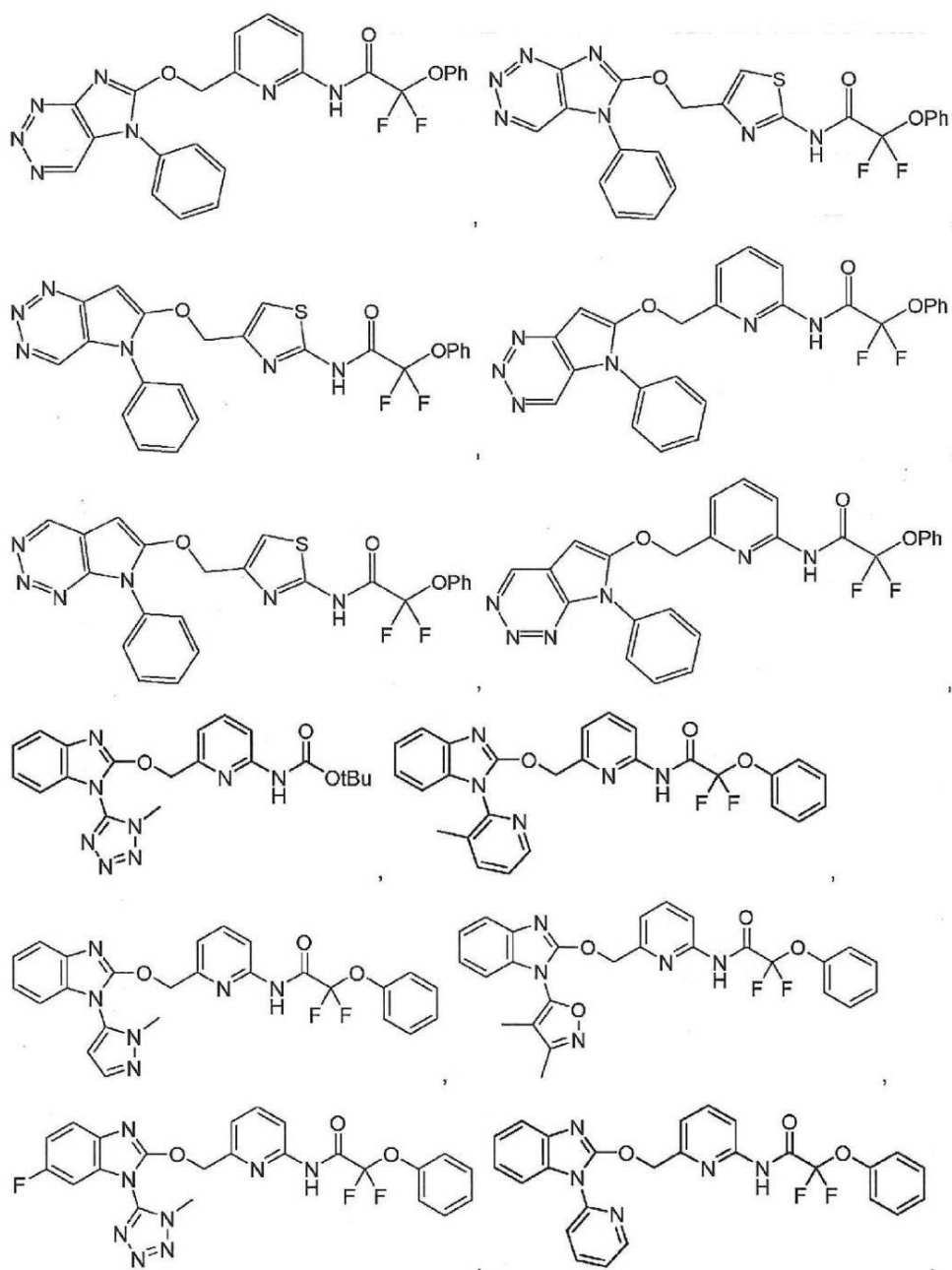
10

20

30

40

【化 5 7 - 2】

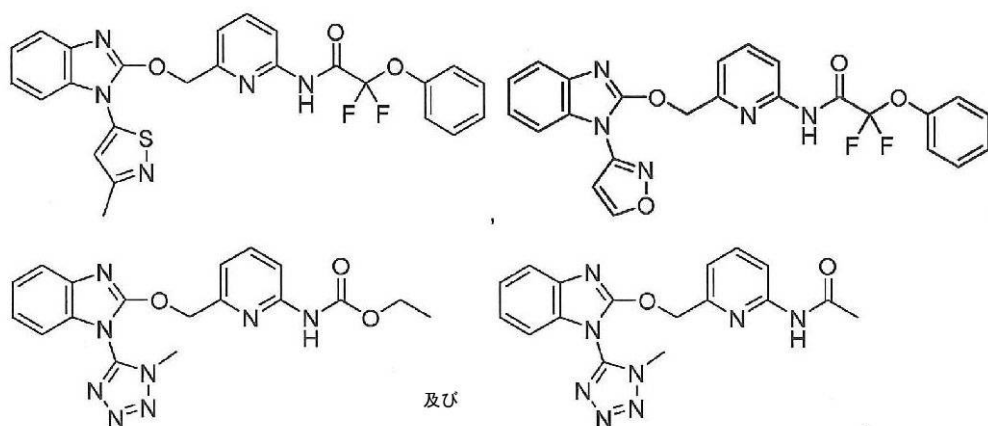


10

20

30

【化57-3】



10

【0106】

式(1)の化合物は、実施例1～69のいずれか1つであってもよい。

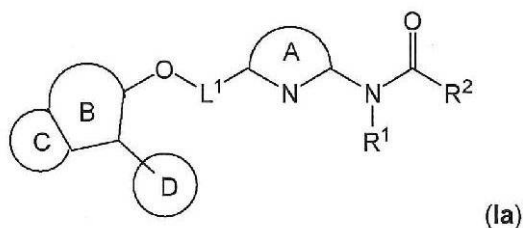
【0107】

化合物は、以下の番号の項に記載されているとおりであってよい：

1 式(1a)の化合物：

【化58】

20



式中、環Aは、独立して、示された位置に窒素を有する5もしくは6員ヘテロアリール環であり、任意に1～3個の R^3 基でさらに置換されている；

30

環Bは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリール環であり、任意に1もしくは2個の R^4 基でさらに置換されている；

環Cは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリール環およびベンゼン環から選択され、任意に1～4個の R^5 基でさらに置換されている；

環Dは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニルから選択され、任意に1～5個の R^6 基でさらに置換されている；

$-L^1-$ は、 $-C_1-C_3-$ アルキレン-である；

R^1 、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、各存在ごとにHおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される；

40

R^2 は、独立して以下から選択される： C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニルおよび $-CR^7R^7L^3R^8$ ；

$-L^3-$ は、独立して $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択される；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル；

R^7 は、独立して、各存在ごとにF、Hおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される；

50

R^8 は、独立して以下から選択される：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3,6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニル；

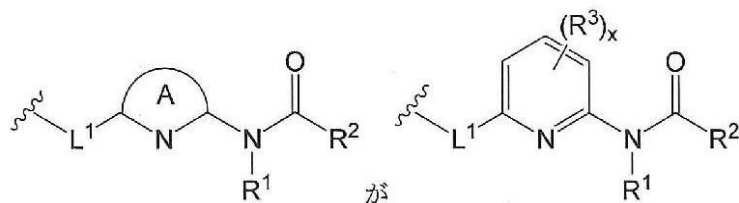
R^{11} は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：H、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_4 -アルキル、 $C(O)$ - C_1 - C_4 -アルキルおよび $S(O)_2$ - C_1 - C_4 -アルキル；

ここで、任意の $R^1 \sim R^{11}$ 基は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり、そのアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（例えば、フェニル）もしくはヘテロアリール基は、化学的に可能な場合には、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される1～5個の置換基で任意に置換されている：オキソ、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、ハロ、ニトロ、シアノ、 NR^aR^a 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aCONR^aR^a$ 、 $NR^aCO_2R^a$ 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^aR^a$ 、 CO_2R^a 、 $C(O)R^a$ 、 $CONR^aR^a$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル；ここで R^a は、独立して、各存在ごとにH、 C_1 - C_4 -アルキルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキルから選択される；

またはその農学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

2 基：

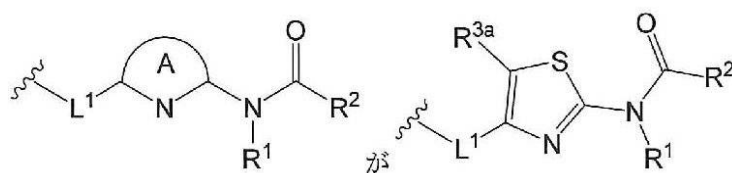
【化59】



であり、式中、 x が0～3の整数である、項1に記載の化合物。

3 基：

【化60】



であり；式中、 R^{3a} が独立してHおよび R^3 から選択される、項1に記載の化合物。

4 R^1 がHである、項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

5 R^2 が $-CR^7R^7L^3R^8$ である、項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

6 $-L^3-$ が $-O-$ である、項5に記載の化合物。

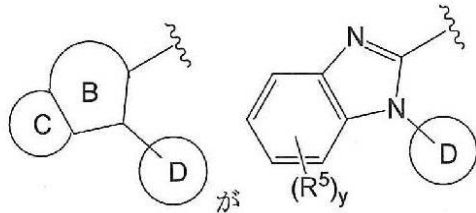
7 R^7 が全ての存在でFである、項5または6に記載の化合物。

8 R^8 がフェニルである、項5～7のいずれか一項に記載の化合物。

9 $-L^1$ が $-CH_2-$ である、項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10 基：

【化 6 1】

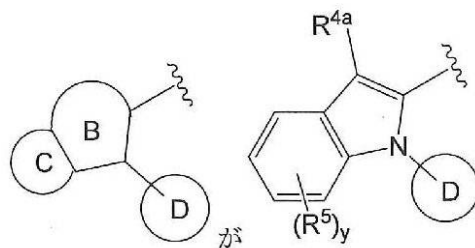


である、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

10

1 1 基 :

【化 6 2】

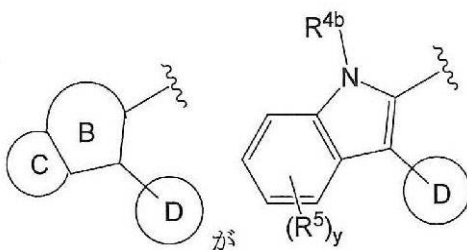


20

であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 CO 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

1 2 基 :

【化 6 3】



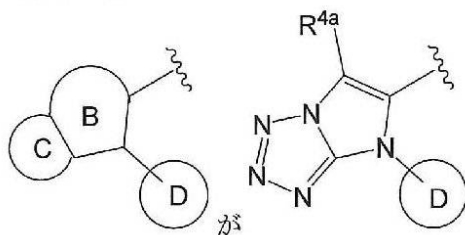
30

であり；式中、 R^{4b} が、独立して以下から選択される、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニルおよび C_2 - C_4 -アルキニル。

1 3 基 :

40

【化 6 4】



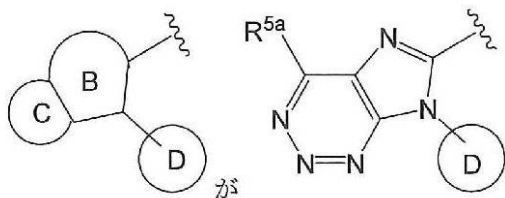
であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の

50

化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

14 基：

【化65】



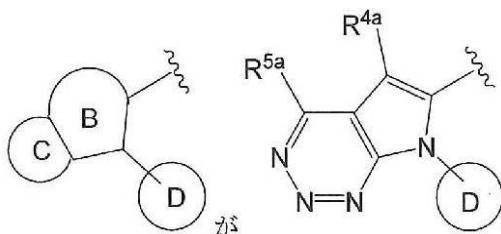
10

であり；式中、 R^{5a} が、独立して以下から選択される、項1～9のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

20

15 基：

【化66】

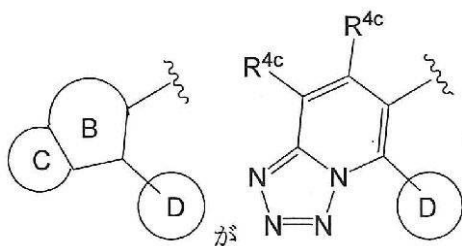


30

であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項1～9のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

16 基：

【化67】



40

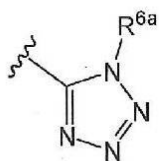
であり；式中、 R^{4c} が、独立して、各存在ごとに以下から選択される、項1～9のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェ

50

ニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリアルおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

17 環Dが

【化68】

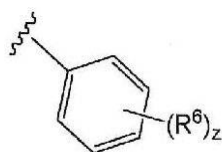


10

であり、式中、 R^{6a} が、独立して以下から選択される、項1～16のいずれか一項に記載の化合物：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニルおよび C_2 - C_4 -アルキニル。

18 環Dが、

【化69】



20

であり、式中、 z が0～5の整数である、項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

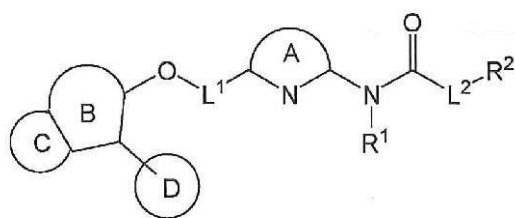
19 農学的有効量および実質的に非植物毒性量の項1～18のいずれか一項に記載の化合物を、植物の種子、植物自体または植物が生育することが意図される区域に適用することを含む、真菌病を抑制するための方法。

20 真菌病を抑制するための、項1～18のいずれか一項に記載の化合物の使用。

21 有効量および非植物毒性量の項1～18のいずれか一項に記載の活性化合物を含む、抗真菌組成物。

22 式(1b)の化合物：

【化70】



(1b)

30

式中、環Aは、独立して、示された位置に窒素を有する5もしくは6員ヘテロアリアル環であり、任意に1～3個の R^3 基でさらに置換されている；

環Bは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリアル環であり、任意に1もしくは2個の R^4 基でさらに置換されている；

環Cは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリアル環およびベンゼン環から選択され、任意に1～4個の R^5 基でさらに置換されている；

環Dは、独立して、5もしくは6員ヘテロアリアルおよびフェニルから選択され、任意に1～5個の R^6 基でさらに置換されている；

$-L^1-$ は、 $-C_1$ - C_3 -アルキレン-である；

$-L^2-$ は存在しないか、もしくは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択される；

R^1 、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、各存在ごとにHおよび C_1 - C_4 -アルキルから選択さ

40

50

れる；

R^2 は、独立して以下から選択される： C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニルおよび $-CR^7R^7L^3R^8$ ；

$-L^3-$ は、独立して $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^9-$ から選択される；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよび C_1-C_4 -ハロアルキル；

R^7 は、独立して、各存在ごとにF、Hおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される；

R^8 は、独立して以下から選択される：H、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールおよびフェニル；

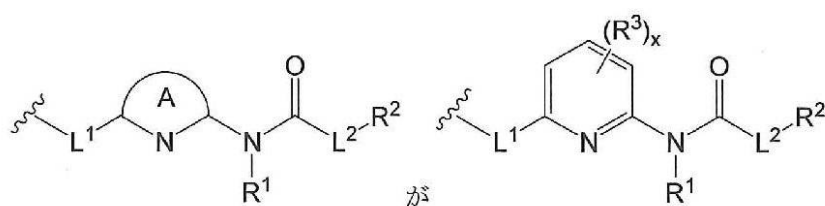
R^{11} は、独立して、各存在ごとに以下から選択される：H、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルキル、 $C(O)-C_1-C_4$ -アルキルおよび $S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

ここで、任意の $R^1 \sim R^{11}$ 基は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり、そのアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（例えば、フェニル）もしくはヘテロアリール基は、化学的に可能な場合には、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される1～5個の置換基で任意に置換されている：オキソ、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、ハロ、ニトロ、シアノ、 NR^aR^a 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aCONR^aR^a$ 、 $NR^aCO_2R^a$ 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^aR^a$ 、 CO_2R^a 、 $C(O)R^a$ 、 $CONR^aR^a$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニルおよび C_1-C_4 -ハロアルキル；ここで R^a は、独立して、各存在ごとにH、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルから選択される；

またはその農学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

2 3 基：

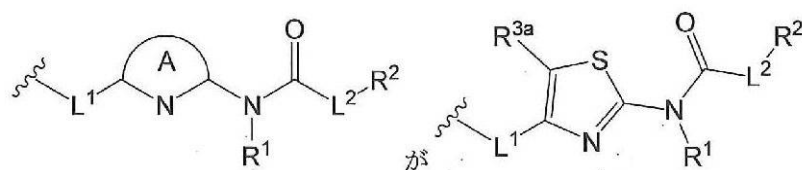
【化 7 1】



であり、式中、 x が0～3の整数である、項 2 2 に記載の化合物。

2 4 基：

【化 7 2】



であり；式中、 R^{3a} が独立してHおよび R^3 から選択される、項 2 2 に記載の化合物。

2 5 R^1 がHである、項 2 2 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

2 6 $-L^2-$ が存在せず、 R^2 が $-CR^7R^7L^3R^8$ である、項 2 2 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化

10

20

30

40

50

合物。

27 $-L^3-$ が-O-である、項26に記載の化合物。

28 R^7 が全ての存在でFである、項28または27に記載の化合物。

29 R^8 がフェニルである、項26～28のいずれか一項に記載の化合物。

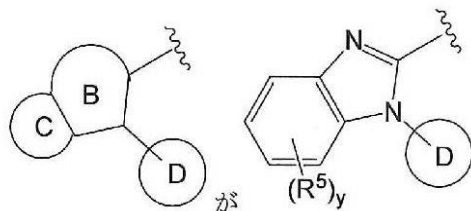
30 $-L^2-$ が-O-であり、 R^2 が独立して以下から選択される、項22～29のいずれか一項に記載の化合物： C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ -ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリールおよびフェニル。

31 $-L^1$ が- CH_2 -である、項22～30のいずれか一項に記載の化合物。

32 基：

【化73】

10

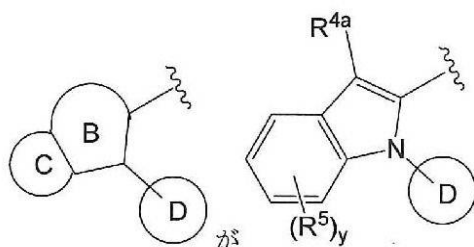


である、項22～25のいずれか一項に記載の化合物。

33 基：

【化74】

20

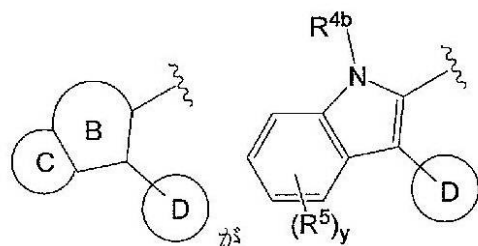


30

であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項22～31のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、および C_1-C_4 -ハロアルキル。

34 基：

【化75】

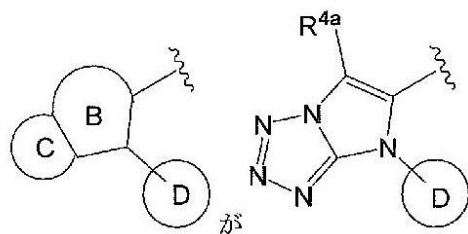


40

であり；式中、 R^{4b} が、独立して以下から選択される、項22～31のいずれか一項に記載の化合物：H、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニルおよび C_2-C_4 -アルキニル。

35 基：

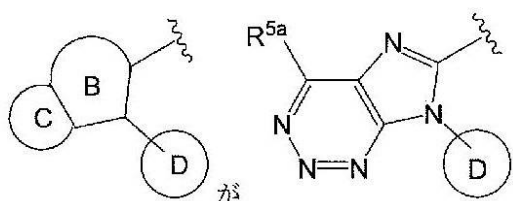
【化 7 6】



であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

3 6 基：

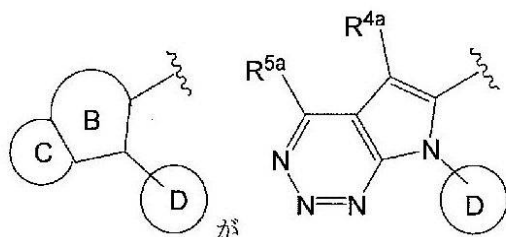
【化 7 7】



であり；式中、 R^{5a} が、独立して以下から選択される、項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

3 7 基：

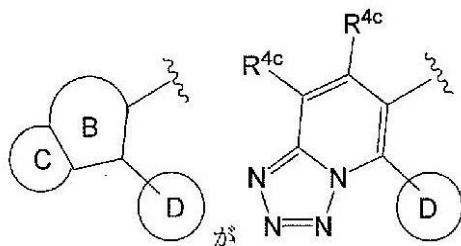
【化 7 8】



であり；式中、 R^{4a} が、独立して以下から選択される、項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、および C_1 - C_4 -ハロアルキル。

3 8 基：

【化 7 9】

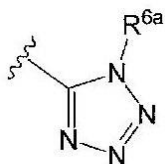


であり；式中、 R^{4c} が、独立して、各存在ごとに以下から選択される、項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物：H、ハロ、ニトロ、シアノ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}CO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{10}$ 、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニル、 C_2 - C_4 -アルキニル、フェニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 $_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、5または6員ヘテロアリーールおよび C_1 - C_4 -ハロアルキル。

3 9 環Dが、1、2、3または4個の窒素原子を環中に含む5または6員ヘテロアリーール基である、項 2 2 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

4 0 環Dが

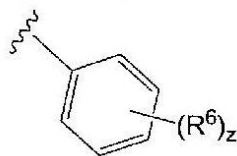
【化 8 0】



であり、式中、 R^{6a} が、独立して以下から選択される、項 3 9 に記載の化合物：H、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_2 - C_4 -アルケニルおよび C_2 - C_4 -アルキニル。

4 1 環Dが、

【化 8 1】



であり、式中、 z が0~5の整数である、項 2 2 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

4 3 農学的有効量および実質的に非植物毒性量の項 2 2 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物を、植物の種子、植物自体または植物が生育することが意図される区域に適用することを含む、真菌病を抑制するための方法。

4 4 真菌病を抑制するための、項 2 2 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明を実施するための形態】

【0 1 0 8】

用語 C_m - C_n は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有する基を指す。

【0 1 0 9】

用語「アルキル」は、一価の直鎖または分岐の飽和炭化水素鎖を指す。例えば、 C_1 - C_6 -アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチルおよび n -ヘキシルを指すことができる。アルキル基は、非置換であってもよく、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各アルキル基に対する特定の置換基は、独立して、フッ素、 OR^a または NHR^a であってもよい。

【0 1 1 0】

10

20

30

40

50

用語「アルキレン」は、二価の直鎖飽和炭化水素鎖を指す。例えば、 C_1 - C_3 -アルキレンは、メチレン、エチレンまたはプロピレンを指すことができる。アルキレン基は、非置換であってもよく、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各アルキレン基に対する特定の置換基は、独立して、メチル、フッ素、 OR^a または NHR^a であってもよい。

【0111】

用語「ハロアルキル」は、独立して、各存在ごとに以下から選択される少なくとも1個のハロゲン原子で置換された炭化水素鎖を指す：フッ素、塩素、臭素およびヨウ素。ハロゲン原子は、炭化水素鎖の任意の位置に存在していてもよい。例えば、 C_1 - C_6 ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、例えば1-クロロメチルおよび2-クロロエチル、トリクロロエチル、例えば1,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば1-フルオロメチルおよび2-フルオロエチル、トリフルオロエチル、例えば1,2,2-トリフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、トリフルオロプロピルを指すことができる。ハロアルキル基は、フルオロアルキル基、すなわち、少なくとも1個のフッ素原子で置換された炭化水素鎖であってもよい。したがって、ハロアルキル基は、任意の量のハロゲン置換基を有していてもよい。この基は、単一のハロゲン置換基を含有してもよく、2もしくは3個のハロゲン置換基を有していてもよく、またはハロゲン置換基で飽和していてもよい。

【0112】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む分岐または直鎖の炭化水素鎖を指す。二重結合（単数または複数）は、EまたはZ異性体として存在し得る。二重結合は、炭化水素鎖の任意の可能な位置にあってもよい。例えば、「 C_2 - C_6 -アルケニル」は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニルおよびヘキサジエニルを指すことができる。アルケニル基は、非置換であってもよく、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各アルケニル基中の任意の飽和炭素原子に対する特定の置換基は、独立して、フッ素、 OR^a または NHR^a であってもよい。

【0113】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む分岐または直鎖の炭化水素鎖を指す。三重結合は、炭化水素鎖の任意の可能な位置にあり得る。例えば、「 C_2 - C_6 -アルキニル」は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルを指すことができる。アルキニル基は、非置換であってもよく、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各アルキニル基中の任意の飽和炭素原子に対する特定の置換基は、独立して、フッ素、 OR^a または NHR^a であってもよい。

【0114】

用語「シクロアルキル」は、3、4、5または6個の炭素原子を含む飽和炭化水素環系を指す。例えば、「 C_3 - C_6 -シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを指すことができる。シクロアルキル基は、非置換であってもよく、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各シクロアルキル基に対する特定の置換基は、独立して、フッ素、 OR^a または NHR^a であってもよい。

【0115】

用語「 y - z -員ヘテロシクロアルキル」は、 y - z -員ヘテロシクロアルキル基を指す。したがって、それは、環系中に $y \sim z$ 個の原子を有し、O、SおよびNから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を環系中に含む（換言すれば、環系を形成する1または2個の原子は、O、SおよびNから選択される）単環式または二環式飽和または部分飽和基を指すことができる。部分的に飽和しているとは、環が1つまたは2つの二重結合を含んでいてもよいことを意味する。これは、特に、5～6員環の単環式環に当てはまる。二重結合は、典型的には2つの炭素原子の間にあるが、炭素原子と窒素原子との間にあってもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、以下が挙げられる：ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジオキサン、アゼピン。ヘテロシクロアル

キル基は、非置換であるか、または1個以上の置換基で置換されていてもよい。各ヘテロシクロアルキル基中の任意の飽和炭素原子に対する特定の置換基は、独立して、フッ素、OR^aまたはNHR^aであってもよい。

【0116】

アリール基は、任意の芳香族炭素環系（すなわち、2(2n+1)個の電子を含む環系）であってもよい。アリール基は、環系中に6~10個の炭素原子を有することができる。アリール基は、典型的にはフェニル基である。アリール基は、ナフチル基またはビフェニル基であってもよい。

【0117】

上記の態様および実施形態のいずれかにおいて、ヘテロアリール基は、O、SおよびNから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む（換言すれば、環系を形成する1~4個の原子は、O、SおよびNから選択される）任意の芳香族（すなわち、2(2n+1)電子を含む環系）5または6員環系であってもよい。したがって、任意のヘテロアリール基は、独立して以下から選択されてもよい：ヘテロ芳香族環が、O、SおよびNから独立して選択される1~4個のヘテロ原子で置換された5員ヘテロアリール基；ヘテロ芳香環が、1~3個（例えば、1~2個）の窒素原子で置換された6員ヘテロアリール基。具体的には、ヘテロアリール基は、独立して以下から選択されてもよい：ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、テトラゾール；ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン。

【0118】

アリールまたはヘテロアリール基である任意の基において、アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であってもよく、または任意に、化学的に可能な場合には、それぞれ独立して、各存在ごとに以下から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている：ハロ、ニトロ、シアノ、NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aC(O)R^a、NR^aCONR^aR^a、NR^aCO₂R^a、OR^a、SR^a、S(O)R^a、S(O)₂R^a、S(O)₂NR^aR^a、CO₂R^a、C(O)R^a、CONR^aR^a、CR^bR^bNR^aR^a、CR^bR^bOR^a、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニルおよびC₁-C₄-ハロアルキル；ここでR^aは、式Iについて上述したとおりである。

【0119】

1個以上の不斉炭素原子を含む本発明の化合物は、2つ以上の立体異性体として存在することができる。本発明の化合物がC=CまたはC=N基などの二重結合を含む場合、幾何シス/トランス（またはZ/E）異性体が可能である。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性（互変異性）が起こり得る。これは、例えばイミノ、ケト、もしくはオキシム基を含む本発明の化合物においてプロトン互変異性の形態をとることができ、または芳香族部位を含む化合物において、いわゆる原子価互変異性の形態をとることができる。したがって、単一の化合物が1つより多くの型の異性を示し得ることになる。

【0120】

本発明の化合物の全ての立体異性体、幾何異性体および互変異性体が本発明の範囲内に含まれ、1つより多くの型の異性を示す化合物、および1つ以上のそれらの混合物を含む。対イオンが光学活性である酸付加塩または塩基塩、例えばd-乳酸塩もしくはl-リシン、またはラセミ体、例えばdl-酒石酸塩もしくはdl-アルギニンも含まれる。

【0121】

本発明の化合物は、農学的に許容される塩の形態で得られ、貯蔵されおよび/または使用されてもよい。適切な塩には、限定されないが、以下が挙げられる：許容される無機酸の塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、および臭化水素酸など、または農学的に許容される有機酸の塩、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン

酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸など。適切な塩には、無機塩基および有機塩基の塩、例えばNa、Ca、K、Li、Mg、アンモニウム、トリメチルスルホニウムなどの対イオンも含まれる。化合物はまた、N-オキシドの形態で得られ、貯蔵されおよび/または使用されてもよい。

【0122】

シス/トランス異性体は、当業者によく知られている従来技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。

【0123】

必要に応じて個々のエナンチオマーを調製/単離するための従来技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。したがって、本発明のキラル化合物（およびそれらのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用いて、不斉樹脂上で、典型的にはヘプタンまたはヘキサンである炭化水素からなり、イソプロパノール0~50容量%、典型的には2~20容量%、具体例としては0~5容量%のアルキルアミン、例えば0.1%のジエチルアミンを含有する移動相を用いて、エナンチオマー濃縮形態で得ることができる。溶出液を濃縮すると濃縮混合物が得られる。

【0124】

あるいは、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと反応させてもよく、または本発明の化合物が酸性または塩基性部位を含む場合、1-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸などの塩基もしくは酸と反応させてもよい。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離することができ、ジアステレオマーの一方または両方を、当業者によく知られている手段によって対応する純粋なエナンチオマー（単数または複数）に変換することができる。

【0125】

いずれかのラセミ体が結晶化する場合、2つの異なる型の結晶が可能である。第1の型は、上記のラセミ化合物（真のラセミ体）であり、等モル量の両エナンチオマーを含有する1つの均質な結晶形が生成される。第2の型は、ラセミ混合物または集合体であり、2つの形態の結晶が、それぞれが単一のエナンチオマーを含む等モル量で生成される。

【0126】

ラセミ混合物中に存在する両方の結晶形は同一の物理的特性を有するが、それらは真のラセミ体と比べて異なる物理的特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来技術によって分離することができる（例えば、E.L.ElcielおよびS.H.Wilenによる「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley、1994）を参照）。

【0127】

本発明の化合物の活性は、さまざまなin silico、in vitroおよびin vivoアッセイによって評価することができる。さまざまな化合物のin silico分析は、究極のin vitroおよびin vivo活性の予測であることが実証されている。

【0128】

本発明は、環境的に許容される全ての同位体標識された式（I）~（IX）の化合物およびそれらの合成も含み、ここで1つ以上の原子は、同じ原子番号を有するが、通常天然に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている。

【0129】

本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例には、以下の同位体が含まれる：²Hおよび³Hなどの水素、¹¹C、¹³Cおよび¹⁴Cなどの炭素、³⁶Clなどの塩素、¹⁸Fなどのフッ素、¹²Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素、¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素、¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸Oなどの酸素、³Pなどのリン、ならびに³⁵Sなどの硫黄。

【0130】

同位体標識された化合物は、通常、当業者に知られている従来技術によって、または以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する記載のものと類似の方法によって調製することができる。

【0131】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、単語「含む」および「含有する」、ならびにそれら単語の変形、例えば「含んでいる」は、「含むがこれらに限定されない」を意味し、他の部位、添加物、成分、整数または工程を排除することを意図するものではない（排除しない）。

【0132】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、文脈上別段の要求がない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、文脈上別段の要求がない限り、明細書は、単数形だけでなく複数形も考慮するものとして理解されるべきである。

10

【0133】

本発明の特定の態様、実施形態または実施例と併せて説明される特徴、整数、特性、化合物、化学的部位または基は、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に、それらと両立できない場合を除いて適用できると理解される。

【0134】

適切であれば、本発明の化合物は、特定の濃度または施用量で、抗真菌剤として使用することができる。

【0135】

20

本発明の別の態様によれば、植物、作物または種子の真菌病を抑制するための方法が提供され、本方法は、農学的有効量および実質的に非植物毒性量の本発明による化合物を、植物の種子、植物、または植物が生育することが意図される区域に適用することを含む。

【0136】

農業用殺虫剤は、種子処理、葉面散布、茎散布、灌注または滴下散布（化学溶液灌漑）として、以下に散布することができる：種子、植物もしくは植物の果実、または土壌もしくは不活性基材（例えば、砂、岩綿などの無機基材；パーライト、パーミキュライト、ゼオライトまたは膨張粘土などの膨張鉱物）、Pumbe、火砕流の物質または材料、合成有機基材（例えばポリウレタン）有機基材（例えば、泥炭、堆肥、コイアなどの木の廃棄物、木質繊維もしくは木質チップ、樹皮）または液体基材（例えば浮遊水耕システム、栄養膜技術、エアロポニク）。

30

【0137】

さらなる態様では、本発明は、有効量および非植物毒性量の本発明の活性化合物を含む抗真菌組成物にも関する。組成物は、1種以上の追加の抗真菌剤をさらに含んでもよい。

【0138】

用語「有効量および非植物毒性量」は、作物に現れている、または作物に現れる可能性がある標的害虫のいずれかを防除または殺すのに十分であり、作物に重大な悪影響を及ぼさず、または実際には、標的生物が存在しない場合には、植物の活力および収量に好影響を与える、本発明による農業用殺虫剤の量を意味する。その量は、防除すべき害虫、作物の種類、気候条件、および農業用殺虫剤組成物に含まれる化合物に応じて変化する。この量は、当業者の能力の範囲内にある体系的な野外試験によって決定することができる。

40

【0139】

本発明の活性化合物は、それらの特定の物理的および/または化学的特性に応じて、溶液、乳濁液、懸濁液、粉末、泡、ペースト、顆粒、エアロゾル、ポリマー物質中および種子用コーティング材料中のマイクロカプセルとして、ならびにULV冷暖噴霧剤としても製剤化することができる。

【0140】

活性化合物は、そのまま、または製剤の形態、例えば、すぐに使える溶液、乳濁液、水または油ベースの懸濁液、粉末、水和剤、ペースト、可溶性粉末、細粉、可溶性顆粒、散布用顆粒、サスポエマルジョン濃縮物、活性化合物が含浸された天然物質、活性化合物

50

が含浸された合成物質、肥料およびポリマー物質中のマイクロカプセルの形態でも使用することができる。施用は、例えば、散水、噴霧、霧化、散布、散粉、発泡、拡散などにより行われても良い。活性化化合物を超低容量法で施用するか、活性化化合物の製剤もしくは活性化化合物それ自体を土壤中に注射することも可能である。植物の種子を処理することも可能である。

【0141】

本発明の化合物を含有する製剤は、既知方法で製造され、例えば、化合物を増量剤（例えば液体溶媒および／または固体担体）と混合し、任意に界面活性剤（例えば、乳化剤および／または分散剤および／または泡沫剤）を用いて製造される。製剤は、工場／生産プラントのいずれかで調製されるか、あるいは施用の前またはその間に調製される。

10

【0142】

補助剤は、組成物自体および／またはそれから誘導される調製物（例えばスプレー液、種子粉衣）に、特定の技術的特性および／または特定の生物学的特性などの特定の特性を付与するのに適した物質である。典型的な適切な補助剤は、増量剤、溶媒および担体である。

【0143】

適切な増量剤は、例えば水、例えば以下のクラスからの極性ならびに非極性有機化学液体である：芳香族および非芳香族炭化水素（パラフィン、アルキルベンゼン、アルキルナフタレン、クロロベンゼンなど）、アルコールおよびポリオール（適切であれば、置換、エーテル化および／またはエステル化されていてもよい）、ケトン（アセトン、シクロヘキサノンなど）、エステル（脂肪および油を含む）および（ポリ）エーテル、非置換および置換アミン、アミド、ラクタム（N-アルキルピロリドンなど）およびラクトン、スルホンおよびスルホキシド（ジメチルスルホキシドなど）。

20

【0144】

使用される増量剤が水である場合、例えば、有機溶剤を補助溶剤として使用することも可能である。本質的に、適切な液体溶媒は、以下である：芳香族、例えばキシレン、トルエンまたはアルキルナフタレンなど、塩素化芳香族および塩素化脂肪族炭化水素、例えばクロロベンゼン、クロロエチレンまたは塩化メチレンなど、脂肪族炭化水素、例えばシクロヘキサンまたはパラフィンなど、例えば石油留分、アルコール、例えばブタノールまたはグリコールおよびそれらのエーテルおよびエステル、ケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンまたはシクロヘキサノンなど、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドなどの強極性溶媒。

30

【0145】

適切な固体担体は、以下である：アンモニウム塩および粉碎天然鉱物、例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク、石英、アタパルジャイト、モンモリロナイトまたはケイソウ土など、ならびに粉碎合成鉱物、例えば微粉シリカ、アルミナおよびケイ酸塩など；顆粒に適した固体担体は、以下である：粉碎および分別された天然岩、例えば方解石、大理石、軽石、セピオライトおよびドロマイトなど、ならびに無機および有機物の合成顆粒、および有機材料の顆粒、例えば紙、おがくず、ココナッツ殻、トウモロコシ穂軸およびタバコ茎など；

40

適切な乳化剤および／または泡沫剤は、以下である：例えば、非イオン性および陰イオン性乳化剤、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、例えばアルキルアリールポリグリコールエーテル、アルキルスルホネート、アルキルサルフェート、アリールスルホネートおよびさらにはタンパク質加水分解物；適切な分散剤は、例えば以下のクラスからの非イオン性および／またはイオン性物質である：アルコール-POEおよび／または-POPエーテル、酸および／またはPOP-POEエステル、アルキルアリールおよび／またはPOP-POEエーテル、脂肪および／またはPOP-POE付加物、POE-および／またはPOP-ポリオール誘導體、POE-および／またはPOP-ソルビタン-または-砂糖付加物、アルキルまたはアリールサルフェート、アルキルまたはアリールスルホネートならびにアルキルまたはアリールホスフェートもしくは対応するPO-エーテル付加物。さ

50

らに、好適なオリゴマーまたはポリマー、例えばビニルモノマーから、アクリル酸から、EOおよび/またはPOから単独で、または例えば(ポリ)アルコールもしくは(ポリ)アミンと組み合わせて誘導されたもの。リグニンおよびそのスルホン酸誘導体、未変性および変性セルロース、芳香族および/または脂肪族スルホン酸およびそれらのホルムアルデヒドとの付加物を使用することも可能である。

【0146】

粘着付与剤、例えばカルボキシメチルセルロースなど、粉末、顆粒またはラテックスの形態の天然および合成ポリマー、例えばアラビアゴム、ポリビニルアルコールおよびポリ酢酸ビニルなど、ならびに天然リン脂質、例えばセファリンおよびレシチンなど、および合成リン脂質は、製剤として使用することができる。

10

【0147】

さらなる添加剤は、鉱物および植物油であってもよい。着色剤、例えば酸化鉄、酸化チタンおよびプルシアンブルーなどの無機顔料、および有機染料、例えばアリザリン染料、アゾ染料および金属フタロシアニン染料など、ならびに微量栄養素、例えば鉄、マンガン、銅、ホウ素、銅、コバルト、モリブデンおよび亜鉛の塩などを添加することも可能である。他の可能な添加剤は、香料、鉱物または植物油、任意に変性油およびワックスである。

【0148】

製剤は、安定剤、例えば低温安定剤、防腐剤、抗酸化剤、光安定剤、または化学的および/もしくは物理的安定性を改善する他の薬剤も含んでいてよい。

20

【0149】

製剤は、一般に0.01~98重量%、好ましくは0.1~95重量%、特に好ましくは0.5~90重量%の活性化化合物を含む。

【0150】

本発明による活性化化合物を、他の既知抗真菌剤との混合物として使用し、例えば活性スペクトルを改善する、または耐性の発生を減少もしくは遅くさせることもできる。

【0151】

他の既知活性化化合物、例えば殺線虫剤、殺ダニ剤、除草剤、殺虫剤もしくは抗真菌剤、または肥料および成長調節剤、薬害軽減剤もしくは情報化学物質との混合物も可能である。

30

【0152】

本発明による活性化化合物の例示的な施用量は、以下のとおりである：葉を処理する場合：0.1~10000g/ha、好ましくは10~1000g/ha、特に好ましくは50~300g/ha（散水または滴下によって施用する場合、特に岩綿またはパーライトなどの不活性基材を使用する場合に施用率を低下させることさえ可能である）；種子を処理する場合：種子100kg当たり2~200g、好ましくは種子100kg当たり2.5~150g、特に好ましくは種子100kgあたり2.5~25g、非常に特に好ましくは種子100kg当たり2.5~12.5g；土壌を処理する場合：0.1~10000g/ha、好ましくは1~5000g/ha。

【0153】

本発明による組成物は、以下で使用される任意の植物品種を保護するのに適している：農業、温室、森林または園芸において、特に穀物（例えば小麦、大麦、ライ麦、キビおよびオート麦）、トウモロコシ、綿、大豆、米、ジャガイモ、ヒマワリ、豆、コーヒー、ビート（例えば、サトウダイコンおよび飼料ビート）、ピーナッツ、野菜（例えば、トマト、キュウリ、タマネギおよびレタス）、芝生、果実およびナッツの木（例えば、リンゴ、梨、桃、ネクタリン、アプリコット、ヘーゼルナッツ、ピーカン、マカダミア、ピスタチオ）、柔らかい果実（例えば、イチゴ、ラズベリー、クロフサスグリ、アカフサスグリ）、ブドウ、バナナ、ココア、観賞植物。

40

【0154】

本発明の活性化化合物は、良好な植物耐性および温血動物に対する好都合な毒性と組み合わせて、環境によって十分に耐容され、植物および植物器官を保護すること、収穫量を増

50

加させること、ならびに農業、園芸、畜産、森林、庭園およびレジャー施設、貯蔵製品および材料の保護、および衛生部門で遭遇する害虫、特に真菌病を防除することに適している。それらは、好ましくは作物保護剤として使用することができる。

【 0 1 5 5 】

(抗真菌剤としての使用)

本発明の化合物は抗真菌剤としての活性を有する。

【 0 1 5 6 】

以下は、抗真菌化合物によって制御され得る農業害虫の具体例である：

以下などのうどん粉病：例えばブルメリア・グラミニスによって引き起こされるブルメリア病；例えばボドスファエラ・レウコテカによって引き起こされるボドスファエラ病；例えばスファエロテカ・フリギネアによって引き起こされるスファエロテカ病；例えばウンキヌラ・ネカトルによって引き起こされるウンキヌラ病；

以下などのさび病：例えばギムノスポランギウム・サビナエによって引き起こされるギムノスポランギウム病；例えば、ヘミレイア・バスタティックスによって引き起こされるヘミレイア病；

例えばファコプソラ・パキリジまたはファコプソラ・メイボミエによって引き起こされるファコプソラ病；例えばブクキニア・レコンディタによって引き起こされるブクキニア病；例えばウロミケス・アペンディクラツスによって引き起こされるウロミケス病；

以下などの卵菌病：例えばアルブゴ・カンジダによって引き起こされるアルブゴ病；

例えばブレミア・ラクツカエによって引き起こされるブレミア病；例えばペロノスポラ・ピシまたはP.ブラシカエによって引き起こされるペロノスポラ病；例えばフィトフトラ・インフェスタンスによって引き起こされるフィトフトラ病；例えばプラスモパラ・ビチコラによって引き起こされるプラスモパラ病；

例えばシュードペロノスポラ・フムリまたはシュードペロノスポラ・クベンシスによって引き起こされるシュードペロノスポラ病；例えばピシウム・ウルチマムによって引き起こされるピシウム病；

例えば以下などの斑点病、葉枯病および黒葉枯病：例えばアルテルナリア・ソラニによって引き起こされるアルテルナリア病；例えばセルコスボラ・ベチコラによって引き起こされるセルコスボラ病；例えばクラジオスポルム・ククメリナムによって引き起こされるクラジオスポルム病；例えばコクリオボルス・サチブスによって引き起こされるコクリオボルス病；例えばコレトリウム・リンデムタニウムによって引き起こされるコレトリウム病；例えばシクロコニウム・オレアギナムによって引き起こされるシクロコニウム病；例えばジアボルテ・シトリによって引き起こされるジアボルテ病；

ドレクスレラ、異名：ヘルミントスポリウム)またはコクリオボルス・ミヤベアヌス；例えばエルシノエ・ファウセッチイによって引き起こされるエルシノエ病；例えばグロエオスポリウム・ラエチコロルによって引き起こされるグロエオスポリウム病；例えばグロメラ・シングラタによって引き起こされるグロメラ病；例えばギグナルジア・ビドウェリによって引き起こされるギグナルジア病；例えばレプトスファエリア・マクランズ；レプトスファエリア・ノドルムによって引き起こされるレプトスファエリア病；例えばマグナボルテ・グリセアによって引き起こされるマグナボルテ病；例えばミコスファエレラ・グラミニコラ；ミコスファエレラ・アラキドトラ；ミコスファエレラ・フィベンシスによって引き起こされるミコスファエレラ病；例えばフェオスファエリア・ノドルムによって引き起こされるフェオスファエリア病；例えばピレノホラ・テレスによって引き起こされるピレノホラ病；例えばラムラリア・コロシグニによって引き起こされるラムラリア病；例えばリンコスボリウム・セカリスによって引き起こされるリンコスボリウム病；例えばセプトリア・アピイまたはセプトリア・リコペルシシによって引き起こされるセプトリア病；例えばチフラ・インカルナタによって引き起こされるチフラ病；例えばペンツリア・イネカリスによって引き起こされるペンツリア病；

以下などの根および茎の病気：例えばコルチシウム・グラミネアルムによって引き起こされるコルチシウム病；例えばフザリウム・オキシスポラムによって引き起こされるフザリ

10

20

30

40

50

ウム病；例えばゲウマンノミセス・グラミニスによって引き起こされるゲウマンノミセス病；例えばリゾクトニア・ソラニによって引き起こされるリゾクトニア病；例えばサロクラジウム・オリザエによって引き起こされるサロクラジウム病；例えばスクレロチウム・オリザエによって引き起こされるスクレロチウム病；例えばタベシア・アクホルミスによって引き起こされるタベシア病；例えばチエラビオブシス・バシコラによって引き起こされるチエラビオブシス病；

以下などの、耳およびトウモロコシ穂軸を含む穂の病気：例えばアルテルナリア属種によって引き起こされるアルテルナリア病；例えばアスペルギルス・フラブスによって引き起こされるアスペルギルス病；例えばクラドスポリウム属種によって引き起こされるクラドスポリウム病；クラビセプス・ブルブレアによって引き起こされるクラビセプス病；フザリウム・クルモルムによって引き起こされるフザリウム病；例えばギベレラ・ゼアエによって引き起こされるギベレラ病；例えばモノグラフェラ・ニバリスによって引き起こされるモノグラフェラ病；

以下などの黒穂病：例えばスファセロテカ・レイリアナによって引き起こされるスファセロテカ病；例えばチレチア・カリエスによって引き起こされるチレチア病；

例えばウロシスチス・オクルタによって引き起こされるウロシスチス病；例えばウスチラゴ・ヌダによって引き起こされるウスチラゴ病；

以下などの果実腐敗およびカビの病害：例えばアスペルギルス・フラブスによって引き起こされるアスペルギルス病；例えばボトリチス・シネレアによって引き起こされるボトリチス病；例えばペニシリウム・エキスパンスムによって引き起こされるペニシリウム病；例えばリゾプス・ストロニフェルによって引き起こされるリゾプス病；例えばスクレロチニア・スクレロチオルムによって引き起こされるスクレロチニア病；例えばベルチシリウム・アルポアトルムによって引き起こされるベルチシリウム病；

以下などの種子および土壌の腐敗、カビ、萎凋病、腐朽および立枯れ病：例えばアルテルナリア・ブラシコラによって引き起こされるアルテルナリア病；例えばアファノミセス・エウテイケスによって引き起こされるアファノミセス病；例えばアスコキタ・レンチスによって引き起こされるアスコキタ病；例えばアスペルギルス・フラブスによって引き起こされるアスペルギルス病；例えばクラドスポリウム・ヘルバルムによって引き起こされるクラドスポリウム病；例えばコクリオボルス・サチプス（分生子形態：ドレクスレラ、ビポラリス、異名：ヘルミントスポリウム）によって引き起こされるコクリオボルス病；例えばコレトリウム・ココデスによって引き起こされるコレトリウム病；例えばフザリウム・クルモルムによって引き起こされるフザリウム病；例えばジベレラ・ゼアエによって引き起こされるジベレラ病；例えばマクロホミナ・ファセオリナによって引き起こされるマクロホミナ病；例えばモノグラフェラ・ニバリスによって引き起こされるモノグラフェラ病；例えばペニシリウム・エキスパンスムによって引き起こされるペニシリウム病；例えばフォーマ・リンガムによって引き起こされるフォーマ病；例えばホモプシス・ソジャエによって引き起こされるホモプシス病；例えばフィトフトラ・カクトルムによって引き起こされるフィトフトラ病；例えばピレノホラ・グラミネアによって引き起こされるピレノホラ病；例えばピリクラリア・オリザエによって引き起こされるピリクラリア病；例えばピシウム・ウルチマムによって引き起こされるピシウム病；例えばリゾクトニア・ソラニによって引き起こされるリゾクトニア病；例えばリゾプス・オリザエによって引き起こされるリゾプス病；例えばスクレロチウム・ロルフシイによって引き起こされるスクレロチウム病；例えばセプトリア・ノドルムによって引き起こされるセプトリア病；例えばチフラ・インカルナタによって引き起こされるチフラ病；例えばベルチシリウム・ダーリアエによって引き起こされるベルチシリウム病；

以下などの胴枯病、てんぐ巣病および枝枯病：例えばネクトリア・ガリゲナによって引き起こされるネクトリア病；

以下などの紋枯病：

例えばモニリニア・ラクサによって引き起こされるモニリニア病；

以下などの葉水疱病または縮葉病：例えばエキソバシジウム・ベキサンズによって引き起

10

20

30

40

50

こされるエキソバシジウム病；例えばタフリナ・デホルマンズによって引き起こされるタフリナ病； - 以下などの大型植物の衰退性病害；

例えばファエモニエラ・クラミドスポラ、ファエオモニエラ・クラミドスポラ、ファエオアクレモニウム・アレオフィルムおよびフォミチポリア・メディテラネアによって引き起こされるエスカ病；

例えばユーティパ・ラタによって引き起こされるユーティパ枝枯病；例えばセラトシストスク・ウルミによって引き起こされるオランダニレ病；例えばガノデルマ・ボニネンセによって引き起こされるガノデルマ病；

以下などの花および種子の病気：ボトリチス・シネレアによって引き起こされるボトリチス病；

10

以下などの塊茎の病気：例えばリゾクトニア・ソラニによって引き起こされるリゾクトニア病；例えばヘルミントスポウム・ソラニによって引き起こされるヘルミントスポリウム病。

以下などの塊茎の病気：

例えばリゾクトニア・ソラニによって引き起こされるリゾクトニア病；例えばヘルミントスポウム・ソラニによって引き起こされるヘルミントスポリウム病；

以下などの根こぶ病：

例えばプラモディオフォラ・ブラシカエによって引き起こされるプラスモディオフォラ病。

【 0 1 5 7 】

20

本発明の化合物は、広範囲の真菌病に対して活性であり得る。あるいは、それらは穀類真菌病に対して特異的に活性であり得るか、またはそれらは卵菌病に対して特異的に活性であり得る。本発明の化合物は、卵菌類真菌病に対して特に有効であることが見出されている。

【 0 1 5 8 】

注目すべき卵菌類真菌病は以下である：

プラモパラ・ピチコラ

フィトフトラ・インフェスタンス

ピシウム・ウルチマム

プレミア・ラクツカエ

ペロノスポラ種

30

【 0 1 5 9 】

それらの抗真菌活性に加えて、本発明の化合物は、他の微生物、例えば細菌に対してある程度の活性も有し得る。

【 0 1 6 0 】

本発明の抗真菌化合物は、ヒトおよび動物（例えば、哺乳類）の真菌病の治療に使用することもできる。同様に、本発明の抗菌化合物は、ヒトおよび動物の細菌病の治療に使用することができる。したがって、本発明は、治療量の本発明の抗真菌剤を、それを必要とする被験体（例えば、ヒト被験体）に投与することを含む、真菌病または細菌病を治療する方法を含む。化合物は、身体の感染領域への局所投与のために製剤化することができ、または経口もしくは非経口投与のために製剤化することができる。

40

【 0 1 6 1 】

（殺線虫剤としての使用）

本発明の化合物は、殺線虫剤として使用することができる。

【 0 1 6 2 】

植物寄生性線虫には、例えば、アングナ属種、アペレンコイデス属種、ペロノアイムス属種、ブルサペレンクス属種、ディティレンクス・ディプサキ属種、グロボデラ属種、ヘリオコティレンクス属種、ヘテロデラ属種、ロンギドルス属種、メロイドギユネ属種、ブラティレンクス属種、ラドポルス・シミリス属種、ロチレンクス属種、トリコドルス属種、ティレンコリンクス属種、ティレンクルス属種、ティレンクルス・セミペネトランス属

50

種、クシビネマ属種。

【 0 1 6 3 】

(合成)

当業者は、当該技術分野で知られている方法の適合を本発明の化合物の製造に適用できることを理解するであろう。

【 0 1 6 4 】

例えば、当業者は、以下などの標準的な教科書にすぐに精通するであろう：

「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations」、RC Larock、Wiley-VCH (1999年以降の版)；「March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure」、MB Smith, J. March、Wiley、(第5版以降)；「Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis」、FA Carey、RJ Sundberg、Kluwer Academic/Plenum Publications、(2001年以降の版)；「Organic Synthesis - The Disconnection Approach」、S Warren (Wiley)、(1982年以降の版)、「Designing Organic Syntheses」、S Warren (Wiley) (1983年以降の版)；「Heterocyclic Chemistry」、J. Joule (Wiley 2010年以降の版)；(「Guidebook To Organic Synthesis」RK MackieおよびDM Smith (Longman) (1982年以降の版) など、ならびにそれらの参考文献を目安として。

【 0 1 6 5 】

当業者は、有機および特に複素環式分子を合成するための一連の戦略に精通しており、これらは以下などの教科書に記載された共通の一般知識を表す：Warren「Organic Synthesis: The Disconnection Approach」；MackieおよびSmith「Guidebook to Organic Chemistry」；ならびにClayden、Greeves、WarrenおよびWothers「Organic Chemistry」。

【 0 1 6 6 】

熟練の化学者は、所与の標的化合物の合成のための最も効率的な一連の反応に関して、彼の判断と技術を行使し、必要に応じて保護基を使用する。これは、とりわけ、特定の基材中に存在する他の官能基の性質などの因子次第である。明らかに、関与する化学の種類は、前記合成工程で使用される試薬の選択、使用される保護基の必要性および種類、ならびに保護/脱保護工程を達成するための順序に影響を与える。これらおよび他の反応パラメーターは、標準的な教科書および本明細書で提供される実施例を参照することにより、当業者に明らかであろう。

【 0 1 6 7 】

高感度な官能基は、本発明の化合物の合成中に保護および脱保護する必要がある場合がある。これは、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、TW GreeneおよびPGM Wuts、John Wiley & Sons Inc. (1999) ならびにその中の参考文献に記載されているような従来の方法によって達成することができる。

【 0 1 6 8 】

本明細書を通して、これらの略語は以下の意味を有する：

CDI: カルボニルジイミダゾール	DCM: ジクロロメタン
DDQ: 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン	DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン
DMAP: N, N-ジメチル-4-アミノピリジン	DMF: N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO: ジメチルスルホキシド	
HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシド	
Im: イミダゾール	LDA: リチウムジイソプロピルアミド
NBS: N-ブロモスクシンイミド	PE: 石油エーテル
PMB: パラ-メトキシベンジル	TBAF: フッ化テトラブチルアンモニウム
TBSO: t-ブチルジメチルシリルオキシ	TCDI: チオカルボニルジイミダゾール
Tf: トリフルオロメチルスルホン	THF: テトラヒドロフラン
TMS: トリメチルシリル	

【 0 1 6 9 】

本発明の特定の化合物は、以下の一般的な合成スキームに従って製造することができる

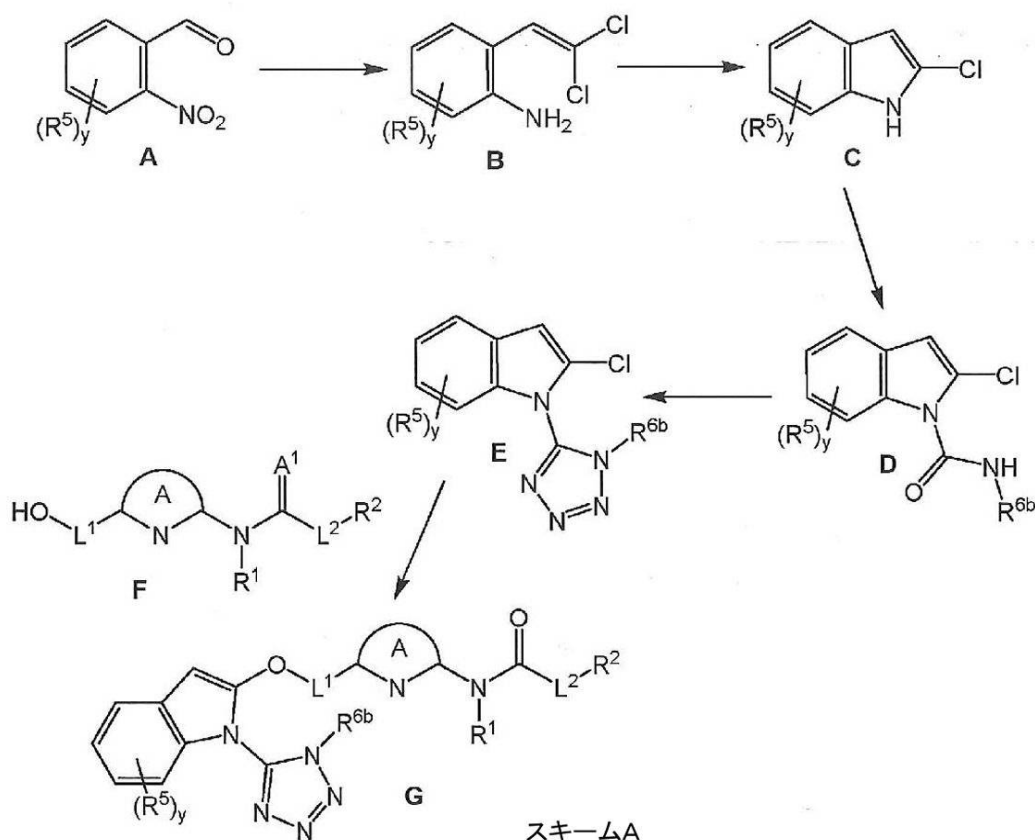
。本発明の特定の化合物は、実施例1～69の合成についての以下に記載の方法に従って、またはそれに準じた方法で製造することができる。

【0170】

(一般合成スキーム)

本発明の特定の化合物は、ニトロアルデヒドAから出発して製造することができる。ウィティッヒ反応(例えば、 PPh_3 、クロロホルムおよび塩基、例えば、 tBuOK から形成されたイリドを使用)、その後のニトロ基の還元(例えば、水素ガスおよび白金を使用)により、アミンBを得ることができる。アミンBのメシル化(例えば、塩基、例えば Et_3N の存在下での MsCl での処理による)、その後のTBAFでの処理により、インドールCを得ることができる。ルイス酸(例えば AlMe_3)の存在下での Im-CONHR^{6b} との反応により、アミドDを得ることができる。アジ化ナトリウムとの反応により、テトラゾールEを得ることができる。アルコールFとのカップリング反応により、本発明の化合物のサブセットである式Gの化合物を得ることができる(スキームA)。

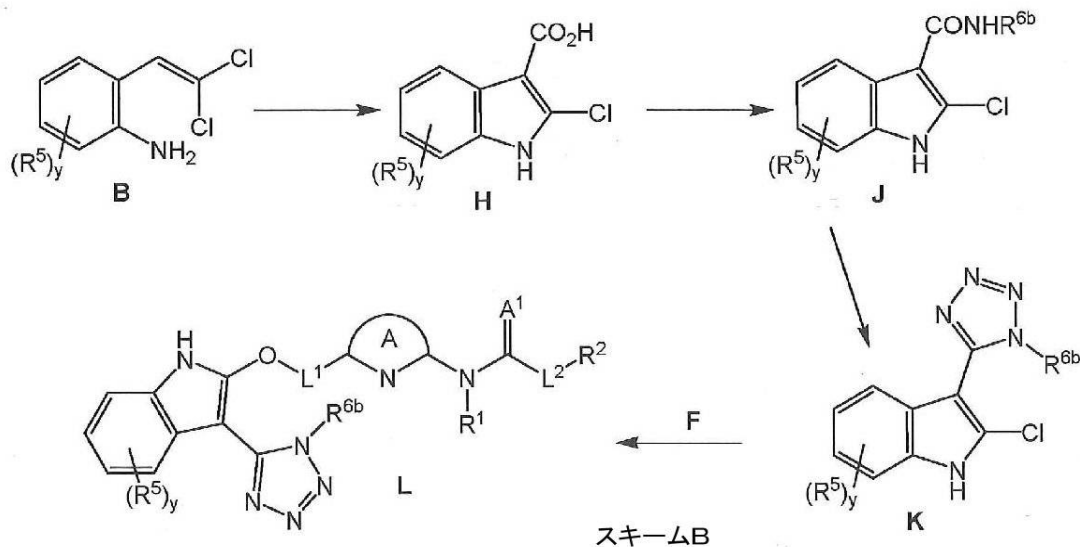
【化82】



【0171】

アミンBを Cs_2CO_3 で処理することにより、インドールHを得ることができる。カルボン酸の酸塩化物への変換(例えば $(\text{COCl})_2$ を用いて)および NH_2R^{6b} との反応によりアミドJが得られ、それはアジ化ナトリウムとの反応でテトラゾールKを生成することができる。アルコールFとのカップリング反応により、本発明の化合物のサブセットである式Lの化合物を得ることができる(スキームB)。

【化 8 3】



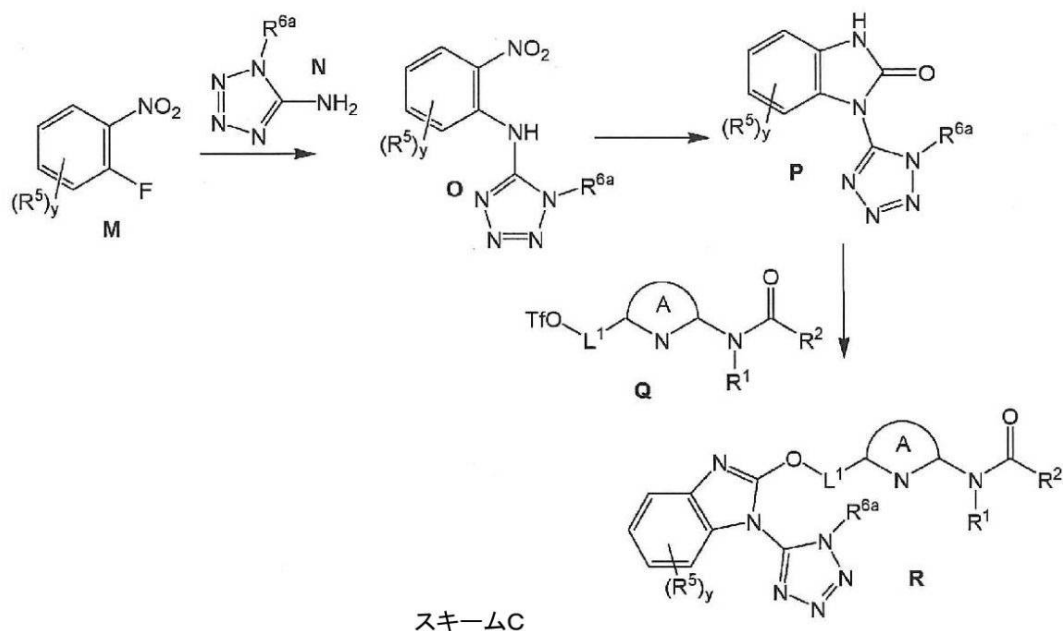
10

【 0 1 7 2】

本発明の特定の化合物は、ニトロベンゼンMから出発して調製することができる。アミンNでのフッ素置換により、テトラゾールOを得ることができる。ニトロ基の還元（例えば、炭素上のパラジウムの存在下で NH_4HCO_2 を用いて）により、対応するアミンを得ることができ、CDIとの反応により尿素Pを得ることができる。尿素を脱プロトン化し（例えばNaHで）、トリフラートQ（アルコールFから調製される）との反応により、本発明の化合物のサブセットであるベンゾイミダゾールRを得ることができる（スキームC）。

20

【化 8 4】



30

40

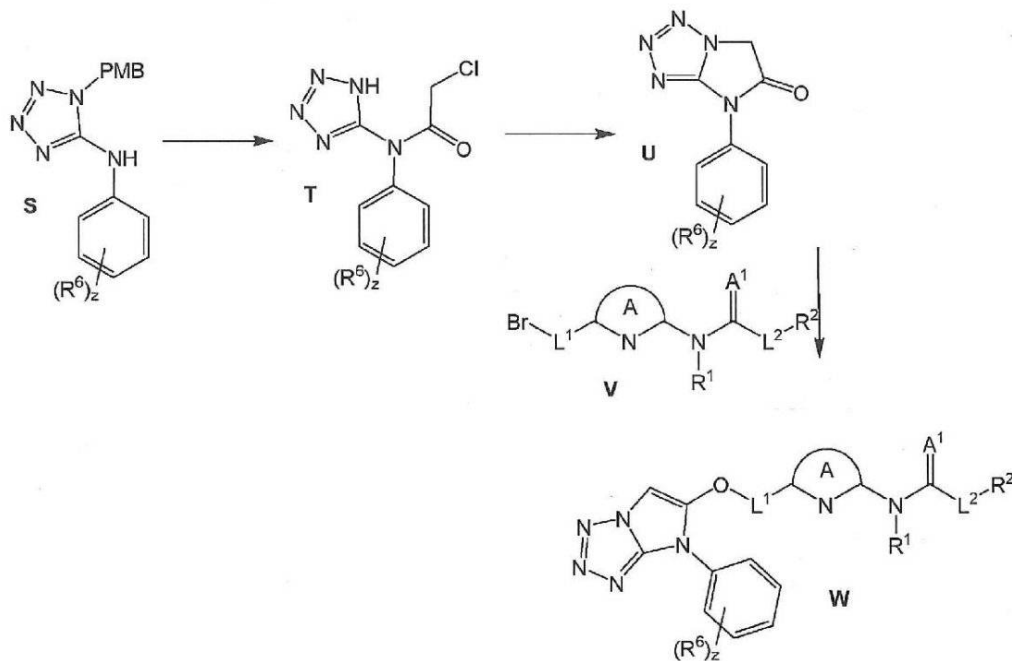
【 0 1 7 3】

本発明の特定の化合物は、保護されたテトラゾールSから出発して調整することができる。ClCH₂COClでの処理（例えば、DMAPおよびEt₃Nの存在下）、その後のPMB保護基（例えば、DDQおよび微量の水で）の除去により、テトラゾールTを得ることができる。環化（例えば、塩基による処理後）によりラクタムUを得ることができ、それは脱プロトン化（例

50

例えばLDAで)および臭化物V(アルコールFから調製)との反応により、本発明の化合物のサブセットであるベンゾイミダゾールWを得ることができる(スキームD)。

【化85】



スキームD

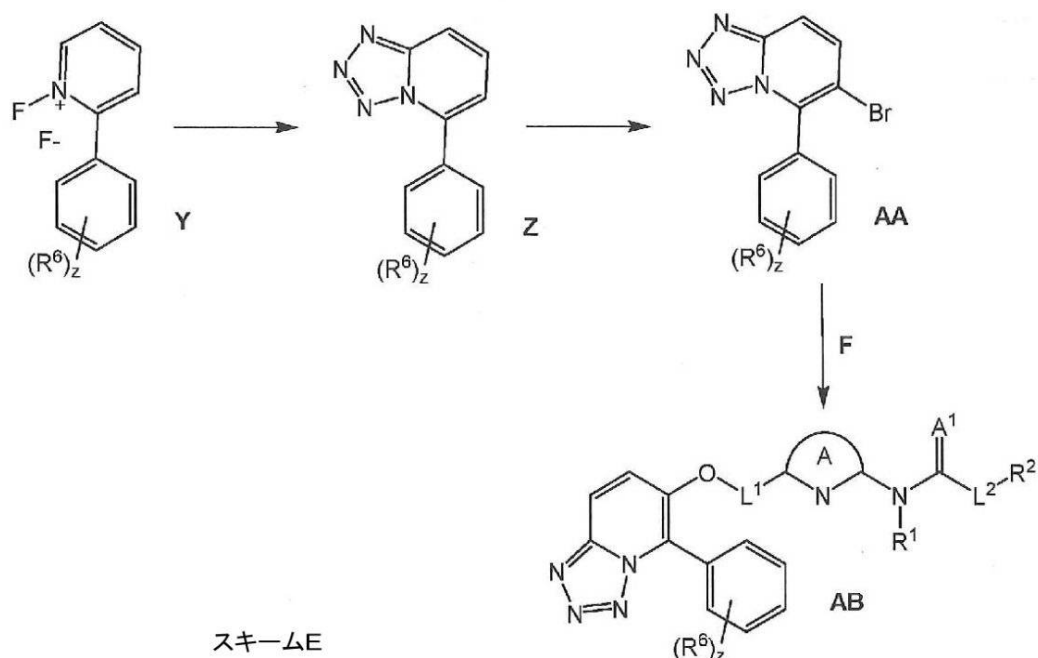
【0174】

本発明の特定の化合物は、ピリジニウム塩Yから出発して調整することができる。TMSN₃での処理によりテトラゾールZを得ることができ、それをNBSを用いて臭化物AAに変換することができる。アルコールFでの処理(例えば、銅およびKOHの存在下)により、本発明の化合物のサブセットであるテトラゾールABを得ることができる(スキームE)。

【0175】

本発明の特定の化合物は、ジニトリルACから出発して調整することができる。アミンADでの処理により、イミダゾールAEを得ることができる。臭素化(例えば、NBSによる)、その後のアルコールFでの処理(例えば、塩基および臭化銅の存在下)により、イミダゾールAFを得ることができる。HCl中におけるNaNO₂での処理により、本発明の化合物のサブセットであるトリアジドAGを得ることができる。例えば水素ガスおよび炭素上のパラジウムを使用したトリアジドAGからの塩化物の除去により、本発明の化合物のさらなるサブセットであるトリアジドAHを得ることができる(スキームF)。

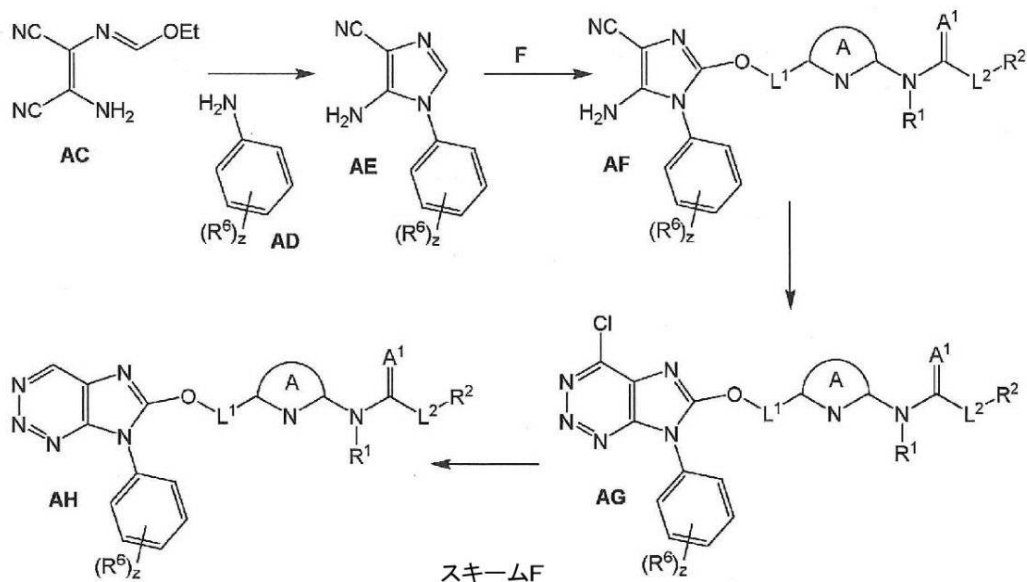
【化 8 6】



10

20

【化 8 7】



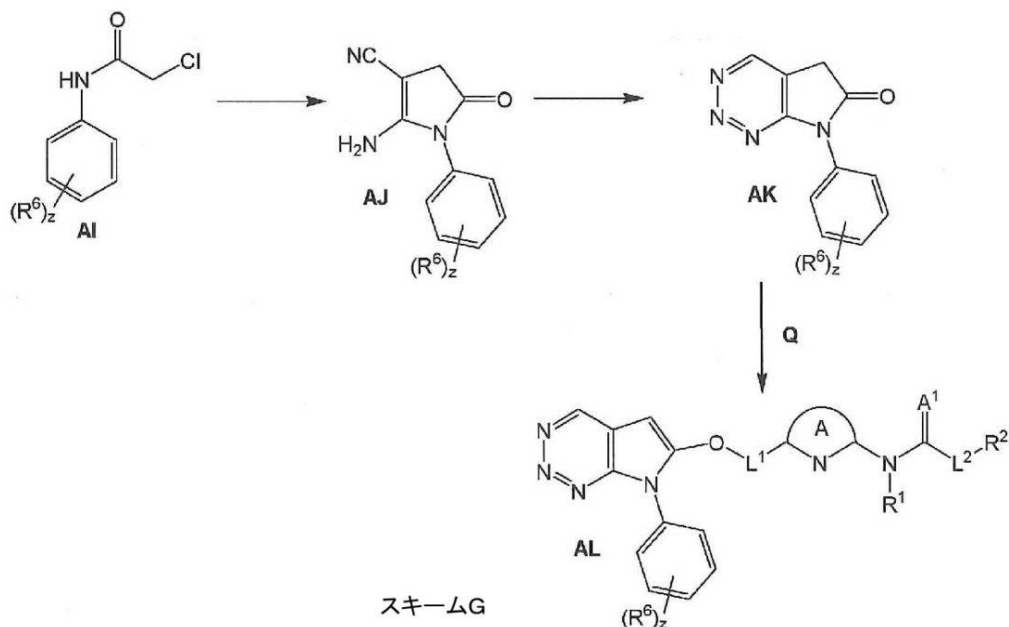
30

40

【 0 1 7 6 】

本発明の特定の化合物は、アミドAIから出発して調整することができる。マロノニトリル（例えば、tBuOKの存在下）での処理により、ラクタムAJを得ることができる。HCl中における酸性NaNO₂での処理と、それに続く、例えば水素ガスおよび炭素上のパラジウムを使用する塩化物の除去とにより、トリアジドAKを得ることができる。脱プロトン化（例えばLDAで）およびトリフラートQとの反応により、本発明の化合物のサブセットであるトリアジドALを得ることができる（スキームG）。

【化 8 8】



10

20

【 0 1 7 7 】

(分析手順)

フラッシュクロマトグラフィーは、500m²/gの表面積を有する50 μmのシリカ粒子を充填したBiotage (登録商標) SNAP KP-Silカートリッジ、または記載されている場合には代替カートリッジ (例えば、Interchim社製のPuriflash) を備えたBiotage Isolera 4を用いて行った。可視化は、UV光 (254nm) および過マンガン酸カリウム、リンモリブデン酸 (PMA) またはニンヒドリン溶液のいずれかでの染色によって行った。

【 0 1 7 8 】

全ての¹H NMRスペクトルは、5mm QNPを備えたBruker AVIII 400、または5mm QNPを備えたBruker AVI 500、またはBruker DPX 300で得た。化学シフトは百万分率 () で表され、溶媒を基準とする。結合定数Jは、ヘルツ (Hz) で表される。

30

【 0 1 7 9 】

MSを、Waters Alliance ZQ MSで、YMC-Triart C18 50×2mm、5ミクロンLCカラムを用いて (溶媒：水中5～90%勾配のアセトニトリル (28% (重量) アンモニア水溶液の1容量%)) 方法Aにより、または (溶媒：水中5～90%勾配のアセトニトリル (1%ギ酸を含む)) 方法Bにより実施した。流速0.8mL/分。波長は254および210nmであった。

【 0 1 8 0 】

(方法A (5分間塩基性pH))

カラム：YMC-Triart C18 50×2mm、5 μm。流速：0.8mL/分。注入量：5 μL。

40

移動相

A H₂OB CH₃CNC 50% H₂O/50% CH₃CN + 1.0% アンモニア (水溶液)

【表 1】

時間 (分)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	停止		

10

【0181】

(方法B (5分間酸性pH))

カラム: YMC-Triart C18 50×2mm、5 μm。流速: 0.8mL/分。注入量: 5 μL。

移動相

A H₂OB CH₃CNC 50% H₂O/50% CH₃CN + 1.0% ギ酸

【表 2】

時間 (分)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	停止		

20

【0182】

(方法C (15分間塩基性pH))

カラム: YMC Triart-C18 50×2mm、5 μm。流速: 0.8mL/分。注入量: 10 μL。

移動相

A H₂OB CH₃CNC 50% H₂O/50% CH₃CN + 1.0% アンモニア (水溶液)

30

【表 3】

時間 (分)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5
14.2	95	0	5

40

【0183】

(方法D (15分間酸性pH))

カラム: YMC Triart-C18 50×2mm、5 μm。流速: 0.8mL/分。注入量: 10 μL。

移動相

A H₂OB CH₃CNC 50% H₂O/50% CH₃CN + 1.0% ギ酸

【表 4】

時間 (分)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5
14.2	95	0	5

【0184】

10

あるいは、MSを、Waters Acquity UPLC-QDA UV-MSシステムで、方法E（高pH）または方法F（低pH）を用いて行った：

【0185】

（方法E（3.5分間塩基性pH））

移動相：水（A）／アセトニトリル（B）、どちらも0.1%（v/v）アンモニアを含む

【表 5】

時間	% A	% B	流速 (mL/分)
初期	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

20

カラム：BEH C18 2.1×50mm、1.7 μm@50°C

【0186】

（方法F（3.5分間酸性pH））

30

移動相：水（A）／アセトニトリル（B）、どちらも0.1%（v/v）ギ酸を含む

【表 6】

時間	% A	% B	流速 (mL/分)
初期	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

40

カラム：CSH C18 2.1×50mm、1.7 μm@50°C

【0187】

全ての試薬を商業的供給元から入手し、別段の記載がない限り、供給されたまま使用した。

全ての実施例は、ChemBioDraw Ultra 14.0を使用して命名している。

反応は、別段の記載がない限り、周囲温度（RT）で行った。

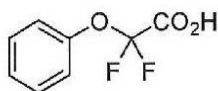
【0188】

50

(合成中間体)

2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ酢酸A

【化89】



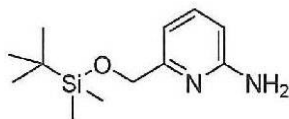
水素化ナトリウム (4.36g、109mmol) を、数回に分けてフェノール (5g、53.1mmol) およびクロロジフルオロ酢酸 (4.50ml、53.1mmol) の1,4-ジオキサン (200ml) 攪拌溶液に0 で加え、反応混合液を発泡が止まるまで0 で攪拌した。反応混合液を徐々に101 に加熱し、16時間還流させた。混合液を真空濃縮した。酢酸エチル (300mL) および水 (200mL) を加え、二相混合液を30分間室温で激しく攪拌した。分離した水相のpHを、5M 塩酸でpH1に調整し、次に重炭酸ナトリウムの飽和溶液でpH8に調整した。溶液を酢酸エチル (2 × 150mL) で抽出して未反応のフェノールを除去し、これらの抽出物を捨てた。水相を5M HClでpH1にまで酸性にし、酢酸エチル (3 × 150mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ酢酸 A (7.36g、74%) を、淡褐色油として、NMRによる純度約90%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.36 (br. s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.35 - 7.18 (m, 3H); LCMS (方法A): 0.89分 (187.2, [M-H]⁻)

【0189】

6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン B

【化90】



(6-アミノピリジン-2-イル)メタノール (2.983g、24.03mmol) のDMF (20mL) 溶液を、イミダゾール (3.44g、50.5mmol) およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (3.80g、25.2mmol) で、25 で処理した。22時間後、溶液をEtOAc (100mL) で希釈し、水 (3 × 100mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン B (5.85g、100%) をワックス状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LCMS (方法A): 3.38 (239, MH⁺)

【0190】

N-[6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]-2-ピリジル]-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ-アセトアミド C

【化91】



2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ酢酸 A (284mg、1.51mmol) のDCM (5mL) およびDMF (2滴) 溶液に塩化オキサリル (0.24mL、2.77mmol) を滴加し、混合液を室温で90分間攪拌し、その後揮発性物質を真空除去した。残渣をトルエン (2.5mL) に溶解し、6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン B (300mg、1.26mmol) およびDIPEA (1.10mL、6.29mmol) のトルエン (2.5mL) 溶液に加えた。DMAP (184mg、1.51mmol) を加

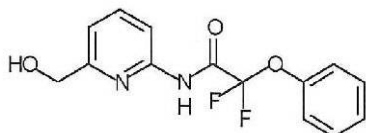
え、混合液を90℃で24時間加熱した。反応混合液を2M HCl（水溶液）で中和し、EtOAc（3×5mL）で抽出した後、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去した。得られた油状物をEt₂Oでトリチュレートして褐色固体を沈殿させ、これを濾過により除去し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒20% EtOAc / ヘキサン）で精製し、表題化合物Cを黄色油状物として得た（234mg、45%）。

¹H NMR _H (CDCl₃, 300 MHz): 8.60 (br, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 6H), 4.67 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm. ESI-MS 409.1 [MH]⁺.

【0191】

2,2-ジフルオロ-N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-2-フェノキシ-アセトアミド D
【化92】

10



N-[6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]-2-ピリジル]-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ-アセトアミド C (785mg、1.92mmol) のTHF (20mL) 溶液にTBAF [THF中1M] (2.30mL、2.30mmol) を滴加し、反応液を17時間室温で撹拌した。反応混合液を水 (20mL) でクエンチし、EtOAc (3×25mL) で抽出した後、有機層をブライン (2×25mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒50% EtOAc / ヘキサン）で精製し、表題化合物Dを白色固体として得た（342mg、60%）。

20

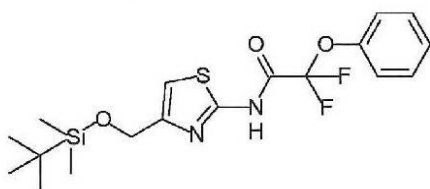
¹H NMR _H (CDCl₃, 300 MHz): 8.86 (br, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.19 (br, 1H) ppm.

【0192】

N-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチ)チアゾール-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド E

30

【化93】



2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ酢酸 A (658mg、3.5mmol) のDCM (10mL) およびDMF (5滴) 溶液に塩化オキサリル (0.47mL、5.50mmol) を滴加し、反応液を室温で2時間撹拌した後、揮発性物質を真空除去した。残渣をトルエン (10mL) に溶解し、4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)チアゾール-2-アミン (610mg、2.50mmol) およびDIPEA (2.18mL、12.50mmol) のトルエン (10mL) 溶液に加えた。DMAP (366mg、3.00mmol) を加え、混合液を90℃で19時間加熱した。反応混合液を水 (25mL) でクエンチし、飽和NH₄Cl（水溶液）で中和し、EtOAc (3×25mL) で抽出した後、有機層をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去した。得られた生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒20% EtOAc / ヘキサン）で精製し、表題化合物Eを黄色油状物として得た（437mg、42%）。

40

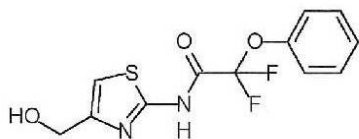
¹H NMR _H (CDCl₃, 300 MHz): 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). ESI-MS 415.5 [MH]⁺.

50

【 0 1 9 3 】

2,2-ジフルオロ-N-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド F

【 化 9 4 】



N-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチ)チアゾール-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド E (414mg、1.00mmol) の THF (10mL) 溶液に TBAF [THF 中 1M] (1.20mL、1.20mmol) を滴加し、混合液を 90 分間室温で撹拌した後、さらに TBAF [THF 中 1M] (1.20mL、1.20mmol) を加えた。さらに 3 時間撹拌した後、反応液を水 (50mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20mL) で抽出した後、有機層をブライン (50mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒 EtOAc) により精製し、表題化合物を無色油状物として得た (290mg、97%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H) ppm. ESI-MS 300.9 [MH]⁺.

【 0 1 9 4 】

2-クロロ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール G

【 化 9 5 】



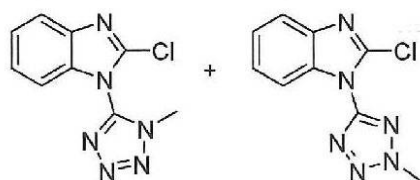
2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボニトリル (1.418g、7.98mmol、Chem. Heterocyclic Compounds、2013、48 (12)、1874 に記載されているように、市販の 2-クロロベンゾイミダゾールから調製した) の 25 の DMF (15ml) 撹拌溶液を、塩化アンモニウム (0.641g、11.98mmol)、次いでアジ化ナトリウム (0.779g、11.98mmol) で処理し、懸濁液を 1 時間撹拌した。過剰のアジを分解するための対策として、亜硝酸ナトリウム (0.31g、4.79mmol) の水 (50mL) 溶液、次いで 1N HCl を pH1 (発泡) になるまで添加し、生成物を EtOAc (100mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50mL) およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、オフホワイト色固体 0.44g を得た。水層をより多くの HCl で (pH1 を確保しながら) 処理し、固体を集め、水で洗浄し、乾燥させ、657mg の白色固体を得た。前と同様にして、溶液を EtOAc で再抽出し、抽出物を前の抽出物と合わせて、より多くのオフホワイト色固体 (0.364g) を得た。固体を合わせ、2-クロロ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール G (1.46g、83%、NMR による純度 > 90%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 7.76 (ddd, J = 3.8, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 4.6, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H). LCMS (方法 A): 1.01 分 (221, MH⁺)

【 0 1 9 5 】

2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1 および 2-クロロ-1-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H2

【化 9 6】



2-クロロ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール G (1.377g、6.24mmol) のDMF (15ml) 溶液を、炭酸カリウム (1.294g、9.36mmol) およびヨードメタン (0.971ml、15.60mmol) で処理し、45℃で90分間撹拌した。混合液を短時間冷却し、28% NH₃水溶液 (10mL) で処理し、5分間撹拌し、次いで水 (100mL) で希釈し、EtOAc (100mL) で抽出した。有機層を水 (2×100mL) およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して油状物を得て、これを放置すると結晶化した (1.30g)。0~40% EtOAc/PEで溶出するSiO₂ (50g Biotage Snapカートリッジ; SiO₂ (12g) に乾燥充填) でのクロマトグラフィーにより、2-クロロ-1-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H2 (1.02g、70%、低い極性) を白色固体として、2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1 (0.145g、8%、高い極性) を白色固体として、純度約85%で得たが、Et₂Oでのトリチュレートでは改善されなかった。

2-クロロ-1-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H2: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.76 (ddd, J = 6.2, 3.2, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 6.1, 3.3, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 3H); LCMS (塩基性, 5分): 2.52 (235, MH⁺)

2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.42 (dtd, J = 16.7, 7.4, 1.2 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); LCMS (方法A): 2.39分 (235, MH⁺)

【0196】

(a) このように形成されたテトラゾールの位置化学を確認し、(b) 合成効率を改善するために、2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1の明確な合成を確立した:

【0197】

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【化 9 7】



5-アミノ-1-メチルテトラゾール (5g、50.5mmol) の乾燥DMF (40ml) 撹拌氷冷懸濁液を、水素化ナトリウム (鉱油中60%、3.03g、76mmol) で処理し、さらに15分間撹拌し、次いで1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.32ml、50.5mmol) の約2/3を、内部温度が約20℃以下に維持されるように15分かけて滴加した (25℃を超えなかった)。次いで、さらに水素化ナトリウム (1.110g、27.8mmol) を添加し、続いてフルオロニトロベンゼンの残り (DMF中、2mL) をさらに10分かけて滴加した。濃赤色溶液を2.5時間かけて室温まで加温しながら撹拌し、次いで水 (250mL) で慎重に希釈し、Et₂O (250mL) で洗浄した。水層を5M HCl

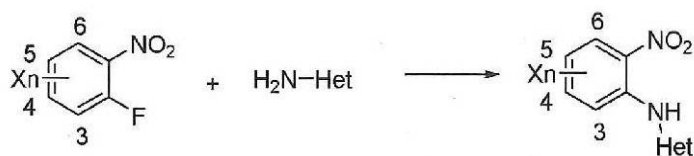
水溶液（13mL、pH1になるまで）で酸性化した。固体を集め、少量の水（約2×15mL）で洗浄し、真空乾燥させ、1-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール-5-アミン I（9.29g、84%）を黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.59 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.06 (s, 3H); LCMS (方法B) : 2.21分 (221, MH⁺).

【0198】

合成中間体（「Int.」）Iと同じ手順に従い、1-フルオロ-2-ニトロベンゼンおよび／または5-アミノ-1-メチルテトラゾールを、必要なo-フルオロニトロベンゼン（X_nで任意に置換されている）および／またはアミノ複素環（Het-NH₂）で、ならびに通常、反応の開始時に添加された全てのNaHで置換し、以下の中間体を得た：

【化98】



【表7】

Int.	X _n	Het-NH ₂	収率	RT ^a	MH ⁺
I1	—	2-アミノ-3-メチルピリジン	53%	3.16(B)	230.1
I2	—	5-アミノ-1-メチルピラゾール	39% ^b	2.37(B)	219.1
I3	—	5-アミノ-3,4-ジメチルイソオキサゾール	85% ^b	2.82(B)	234.1
I4	4-F	5-アミノ-1-メチルテトラゾール	57%	2.32(B)	239.1
I5	—	2-アミノピリジン	94% ^b	2.57(B)	216.1
I6	—	5-アミノ-3-メチルイソチアゾール	68%	2.80(B)	236.1
I7	—	3-アミノイソオキサゾール	85%	2.74(B)	206.1

^aRT=指示された方法（A～D）を用いたLCMS保持時間（分）；^b水性ワークアップを用いて得た生成物をEtOAcで抽出し、続いて0～50% EtOAc/PEで溶出するシリカでのクロマトグラフィーを行った。

【0199】

N1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J

【化99】



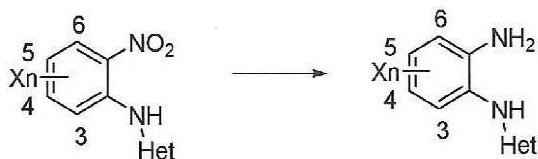
N₂下、1-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール-5-アミン I（2.46g、11.17mmol）のエタノール（80ml）攪拌懸濁液を、活性炭上の10%パラジウム（0.1g、11.17mmol）、次いでギ酸アンモニウム（2.82g、44.7mmol）で処理し、混合液を6時間加熱還流し、次いで冷却し、N₂下でセライトを通して濾過した。フィルターをEtOAcで洗浄し、合わせた濾液を真空濃縮し、クルード生成物1.77gを赤みがかった固体として得た。この物質をSiO₂（5g）上に充填し、0～10% MeOH/DCMで溶出するシリカ（24g Puriflash）でのクロマトグラフィーを行い、N1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J（1.3g、61%）を赤色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.15 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.56 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS (方法A): 1.38分 (191, MH^+).

【0200】

合成中間体(「Int.」)Jと同じ手順に従い、ニトロアリール出発物質(「SM」)Iを必要なニトロアリールで置換し、以下のアニリン中間体を得た:

【化100】



10

【表8】

SM	X _n	Het	アニリン	収率	RT ^a	MH ⁺
I1	—	2-(3-メチル)ピリジル	J1 ^b	100%	0.94(B)	200.1
I2	—	1-メチルピラゾール-5-イル	J2	85%	1.20(B)	189.1
I4	4-F	1-メチルテトラゾール-5-イル	J4 ^b	100%	1.12(B)	209.1
I5	—	2-ピリジル	J5 ^b	100%	0.96(B)	186.2

20

^aRT=指示された方法(A~D)を用いたLCMS保持時間(分); ^bクロマトグラフィー精製を必要とせずに次の工程で直接使用される生成物。

【0201】

N1-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J3

【化101】



30

炭酸水素ナトリウム(209mg、2.487mmol)、次いで亜硫酸水素ナトリウム(649mg、3.73mmol)を、3,4-ジメチル-N-(2-ニトロフェニル)イソオキサゾール-5-アミン I3(290mg、1.243mmol)のTHF(3mL)および水(1.5mL)攪拌溶液に加えた。反応混合液を60℃で22時間攪拌し、次いで水(5mL)でクエンチし、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、0~5% MeOH/DCMで溶出するシリカ(10g Biotage Snap KP-Silカラム)でのクロマトグラフィーを行い、N1-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J3(160mg、63%)を橙色固体として得た。

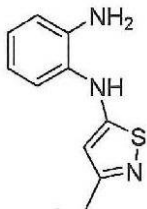
40

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); LCMS (方法B): 1.78分 (204.2, MH^+).

【0202】

N1-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J6

【化 1 0 2】



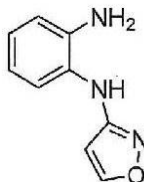
亜鉛粉末 (556mg、8.50mmol) と HCl 水溶液 (1M、4mL) との混合液を 10 分間攪拌し、濾過し、水で中性になるまで洗浄し、次いで PE で洗浄し、減圧下で乾燥させた (10 分)。3-メチル-N-(2-ニトロフェニル)イソチアゾール-5-アミン I6 (200mg、0.85mmol) および活性化亜鉛 (556mg、8.50mmol) の酢酸 (8mL) 混合液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を DCM で希釈し、ケイソウ土で濾過した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、N1-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J6 (180mg、100%) を、次の工程で直接使用するのに十分純粋な暗赤色粘性油状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.25-7.22 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); LCMS (方法B): 1.81 分 (206.1, MH⁺).

【 0 2 0 3】

N1-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J7

【化 1 0 3】



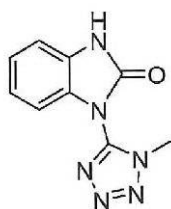
反応時間が 4 時間で 60 であった以外は J3 と同じ手順を用いて、N-(2-ニトロフェニル)イソオキサゾール-3-アミン I7 を出発物質として I3 の代わりに使用し、生成物を 0 ~ 100% EtOAc/PE で溶出するクロマトグラフィーによって精製し、N1-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J7 (収率 31%) を橙色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.05 (s, J = 17.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H). LCMS (方法B): 1.21 分 (176.2, MH⁺).

【 0 2 0 4】

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K

【化 1 0 4】



N¹-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J (714mg、3.75mmol) の乾燥 THF (20mL) 溶液の一部を、N,N'-カルボニルジイミダゾール (791mg、4.88mmol)

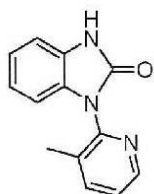
でRTにおいて処理し、90分間撹拌した。次いで、得られた溶液を水（100mL）で徐々に希釈し、氷冷しながらさらに30分間撹拌した。固体を集め、水（4×5mL）で洗浄し、真空乾燥させ、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K（750mg、92%）を淡桃色固体として得た。

^1H NMR（500 MHz, DMSO） 11.69 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 4H), 4.10 (s, 3H); LCMS（方法B）1.52分（217, MH^+ ）。

【0205】

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K1

【化105】



10

N^1 -(3-メチルピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン（249mg、1.25mmol）の乾燥THF（5mL）溶液を、 N,N' -カルボニルジイミダゾール（243mg、1.50mmol）で処理し、室温、窒素下で2時間撹拌した。反応混合液をMeOH（1mL）で希釈し、 SiO_2 （2g）に充填し、40～100% EtOAc / ヘプタンで溶出する SiO_2 （10g Biotage KP-Silカートリッジ）でのクロマトグラフィーを行い、1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K1（173mg、62%）をガム状物として得た。

^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） 10.27 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.79 (ddd, $J = 7.6, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); LCMS（方法B）1.98分（226.1, MH^+ ）。

【0206】

2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1

【化106】



30

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K（24mg、0.111mmol）およびオキシ塩化リン（V）（1mL、10.70mmol）の撹拌混合液を、五塩化リン（34mg、0.163mmol）で処理し、 N_2 下で1時間加熱し、次いで短時間冷却し、 N,N -ジエチルアニリン（18 μL 、0.113mmol）で処理し、さらに4時間加熱還流した。混合液を冷却し、氷上に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、濃縮し、クルード生成物（51mg）を得て、これを SiO_2 に充填し、50～100% EtOAc/PEで溶出する SiO_2 （12g）でのクロマトグラフィーを行い、2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1（11mg、0.028mmol、純度60%で収率25%）を、出発物質でコンタミされた状態で得た。NMRおよびLCMSは、中間体Gから生成された場合に必要な生成物の同一性を確認する。

^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） 7.82 (ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.13 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 4.04

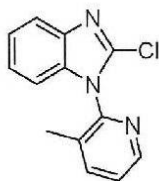
50

(s, 3H), + 出発物質のシグナル; LCMS (方法A): 2.32分 (60%, 235 & 237, MH^+) および1.58分 (出発物質について34%, 217, MH^+).

【0207】

2-クロロ-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H3

【化107】



10

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン K1 (451mg、2.00mmol) および炭酸ナトリウム (318mg、3.00mmol) のオキシ塩化リン (V) (2.5mL、26.8mmol) 混合液を、100 で7時間撹拌した。混合液を冷却し、濃縮し、飽和 $NaHCO_3$ (25mL) 水溶液およびEtOAc (30mL) で分割した。有機層を水 (25mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、30~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、2-クロロ-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H3 (114mg、23%) をガム状物として得た。

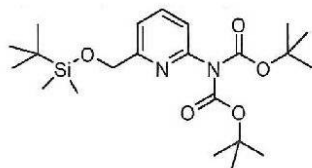
20

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.57 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J = 7.7, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 2.14 (s, 3H); LCMS (方法B) 2.14分 (244.1, MH^+).

【0208】

N,N-ビス(t-ブチルオキシカルボニル)-6-[(t-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン L

【化108】



30

4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.031g、0.252mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (5.78g、25.2mmol) を、6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン B (3g、12.58mmol) のDCM (30ml) 溶液に加え、反応混合液をRTで18時間撹拌し、DCM (100ml) で希釈し、水 (100ml) およびブライン (100ml) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮し、暗黄色油状物を得た。7~20% EtOAc/PEで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、N,N-ビス(t-ブチルオキシカルボニル)-6-[(t-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン L (3.22g、58%) を粘性油状物として得た。

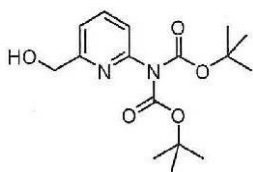
40

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.43 (s, 18H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LCMS (方法A) 3.38分 (239, $[M-2CO_2^tBu + H]^+$).

【0209】

N,N-ビス(t-ブチルオキシカルボニル)-6-ヒドロキシメチル]ピリジン-2-アミン M

【化 1 0 9】



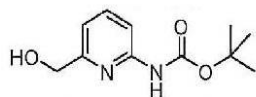
フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M) (10.44ml、10.44mmol) を、N,N-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)-6-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン L (3.21g、7.33mmol) の乾燥THF (50ml) 溶液に0 で加えた。反応混合液を0 で4時間攪拌し、次いで酢酸エチル (100mL) で希釈し、水 (100mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、PEでトリチュレートし、N,N-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)-6-ヒドロキシメチル]ピリジン-2-アミン M (1.33g、56%) を固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 1.45 (s, 18H); LCMS (方法A): 2.66分 (325, MH⁺).

【 0 2 1 0】

tert-ブチル(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート N

【化 1 1 0】



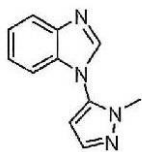
N,N-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)-6-ヒドロキシメチル]ピリジン-2-アミン M (50mg、0.154mmol) のTHF (10mL) 溶液を、水酸化リチウム-水和物 (12.9mg、0.31mmol) の水 (2.5mL) 溶液で処理し、反応混合液を室温で2.5時間、次いで50 で3時間攪拌した。水酸化リチウム-水和物 (6.5mg) をさらに加え、反応混合液を50 で一晩攪拌した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチル (20mL) で希釈し、水 (3 × 20mL) およびブライン (20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、5 ~ 75% EtOAc/PEで溶出するシリカでのクロマトグラフィーを行い、tert-ブチル(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート N (25mg、72.3%) を無色粘性油状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.4, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.52 (s, 9H); LCMS (方法A): 2.25分 (247.1, [M + Na]⁺).

【 0 2 1 1】

1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 0

【化 1 1 1】



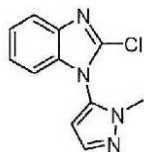
N¹-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J2 (170mg、0.903mmol) のオルトギ酸トリメチル (3.05mL、27.9mmol) 懸濁液を、濃塩酸 (3.76 μL、0.045mmol) で処理し、加熱還流しながら2時間攪拌した。反応混合液を冷却し、濃縮し、0 ~ 4% MeOH/DCMで溶出するシリカ (25g Biotage Snap KP-Silカラム) でのクロマトグラフィーを行い、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 0 (164mg、92%) を淡緑色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.97 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS (方法B): 1.68分 (199.2 , MH^+)

【0212】

2-クロロ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール P

【化112】



10

リチウムジイソプロピルアミド (THF溶液中1M、0.757mL、0.757mmol) を、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール O (100mg、0.504mmol) の乾燥THF (1.5mL) 溶液に、 -78°C 窒素下で、攪拌しながら滴加した。1.5時間後、N-クロロスクシンイミド (202mg、1.51mmol) を -78°C で加え、18時間かけて室温まで加温しながら攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合液をDCMで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、0~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (10g Biotage snap KP Silカラム) でのクロマトグラフィーを行い、2-クロロ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール P (45mg、38%) を淡黄色固体として得た。

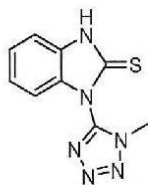
20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.77 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dtd, $J = 16.6, 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS (方法B): 2.23分 (233.1 , MH^+).

【0213】

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Q

【化113】



30

N^1 -(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J (923mg、4.85mmol) の乾燥THF (25mL) 懸濁液を、チオカルボニルジイミダゾール (「TCDI」、1.30 g、7.29mmol) で処理し、窒素下、室温で75分間攪拌し、次いで水 (100mL) で希釈し、氷/水で冷却した。固体を集め、水で洗浄し、真空乾燥させ、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Q (962mg、85%) を淡桃色固体として得た。

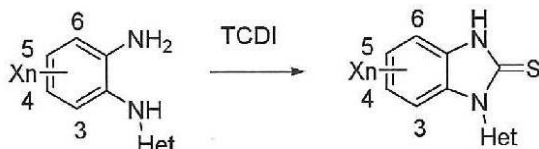
40

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 13.66 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H); LCMS (方法B) 1.96分 (233.1 , MH^+).

【0214】

水で希釈して固体が得られなければ抽出ワークアップとそれに続くシリカでのクロマトグラフィーを行うこと以外は合成中間体Qと同じ手順に従い、 N^1 -(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン Jの代わりに適切なアニリン出発物質を用い、以下の中間体を得た：

【化 1 1 4】



【表 9】

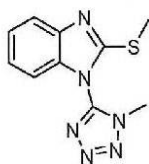
Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
Q1	-	3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル	J3	100% ^b	2.33 (B)	246.1
Q2	4-F	1-メチルテトラゾール-5-イル	J4	55% ^b	2.13 (B)	251.1
Q3	-	2-ピリジル	J5	47% ^b	1.99 (B)	228.1
Q4	-	3-メチルイソチアゾール-5-イル	J6	72% ^b	2.43 (B)	248.1
Q5	-	イソオキサゾール-3-イル	J7	74% ^b	2.31 (B)	218.0

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^b抽出ワークアップとそれに続くクロマトグラフィー。

【 0 2 1 5】

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール R

【化 1 1 5】



1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Q (373mg、1.606mmol) の乾燥DMF (3mL) 溶液を、ヨードメタン (0.113mL、1.82mmol)、次いで炭酸セシウム (740mg、2.271mmol) で処理し、混合液を周囲温度で窒素下で40分間攪拌した。溶液を水 (20mL) で希釈し、EtOAc (25mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 25mL) およびブラインでさらに洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、0~1% MeOH/DCMで溶出するシリカ (25gのBiotage KP-Silカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール R (341mg、86%) を赤色固体として、NMRにより本質的に純粋で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); LCMS (方法B) 2.35分 (247.1, MH⁺)

【 0 2 1 6】

合成中間体Rと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Qの代わりに適切な出発物質を用いて、以下の中間体を得た：

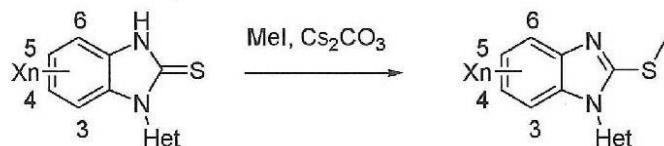
10

20

30

40

【化 1 1 6】



【表 1 0】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
R1	-	3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-	Q1	69% ^b	2.78 (B)	260.2
R2	4-F	1-メチルテトラゾール-5-イル-	Q2	59% ^b	2.36 (B)	265.1
R3	-	2-ピリジル-	Q3	70% ^{b, c}	2.35 (B)	244.2
R4	-	3-メチルイソチアゾール-5-イル-	Q4	59% ^{c, d}	2.86 (B)	262.1
R5	-	イソオキサゾール-3-イル	Q5	99%	2.53 (B)	232.1

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bクロマトグラフィー用の溶出液は0~100% EtOAc/PEであった。 ; ^cDMFを含むが、次の工程で直接使用する ; ^dクロマトグラフィー精製は不要である。

【 0 2 1 7】

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール S

【化 1 1 7】



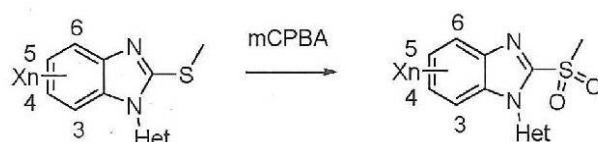
1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール R (464mg、1.88mmol) のDCM (12mL) 溶液を、3-クロロペルオキシ安息香酸 (75%濃度、1.04g、4.52mmol) で処理し、室温で4.5時間攪拌した。反応混合液をDCM (100mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×100mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、無色ガム状物を得て、結晶化した (721mg)。0~40% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーにより、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール S (467mg、89%) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.04 (ddd, J = 4.1, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.15 (ddd, J = 4.9, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.43 (s, 3H); LCMS (方法 B): 2.07分 (279.1, MH⁺).

【 0 2 1 8】

合成中間体Sと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール Rの代わりに適切な出発物質を用い、以下の中間体を得た:

【化 1 1 8】



【表 1 1】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
S1	-	3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-	R1	86%	2.33(B)	292.1
S2	4-F	1-メチルテトラゾール-5-イル-	R2	76%	2.25(B)	297.1
S3	-	2-ピリジル-	R3	71%	2.13(B)	274.2
S4	-	3-メチルイソチアゾール-5-イル-	R4	39%	2.40(B)	294.1
S5	-	イソオキサゾール-3-イル	R5	52%	2.25(B)	264.1

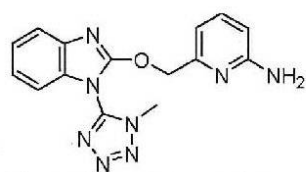
10

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分)。

【0219】

6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T

【化119】



20

(6-アミノピリジン-2-イル)メタノール (72.8mg、0.586mmol) の乾燥DMF (3mL) 溶液を水素化ナトリウム (23.5mg、0.586mmol) で処理し、混合液を0 で5分間撹拌した。1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール S (136mg、0.489mmol) の乾燥DMF (3mL) 溶液を加え、撹拌を45分間0 で続けた。混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2mL、pH7) で処理し、EtOAc (50mL) で希釈し、水 (3 × 50mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、0 ~ 5% MeOH/DCM で溶出するシリカ (12g Puriflashカラム) でのクロマトグラフィーを行い、6-(((1-(1-メチル-1H-テ

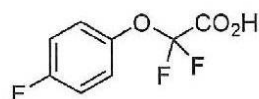
30

T (114mg、72%) を白色固体として得た。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); LCMS (方法A): 2.31分 (323.2, MH⁺).

【0220】

2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)酢酸 A1

【化120】



40

4-フルオロフェノールをフェノールの代わりに出発物質として使用した以外は中間体Aと同じ手順に従い、2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)酢酸 A1 (290mg、61%) を暗黄色油状物として得た。

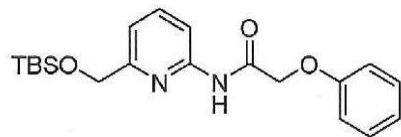
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.21 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H); LCMS (方法B): 1.33分 (205.2, (M-H)⁻).

【0221】

50

N-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド C1

【化 1 2 1】



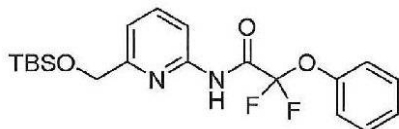
塩化フェノキシアセチル (0.58mL、4.2mmol) を、6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン B (1.0g、5.0mmol) およびトリエチルアミン (0.59mL、4.2mmol) のDCM (15mL) 攪拌溶液に加えた。2時間後、反応混合液を真空濃縮し、残留物を10~60% EtOAc/PEで溶出するシリカ (25g Biotage KP-Silカートリッジ) でのクロマトグラフィーにかけ、N-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド C1 (1.5g、98%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.83 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); LCMS (方法A): 4.23分 (374.6, MH^+).

【0 2 2 2】

N-[6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)-2-ピリジル]-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ-アセトアミド C (代替手法)

【化 1 2 2】

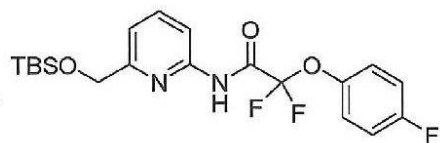


HATU (4.78g、12.6mmol) を、6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)ピリジン-2-アミン B (2g、8.39mmol) と2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ酢酸 A (1.99g、10.6mmol) とのDMF (4mL) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.85mL、33.6mmol) 攪拌溶液に加えた。混合液を50℃で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (3×50mL) およびブライン (50mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、0~20% EtOAc/PEで溶出するシリカ (25g Biotage KP Silカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-[6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)-2-ピリジル]-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシ-アセトアミド C (3.17g、92%) を黄色油状物として得た。

【0 2 2 3】

N-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド C2

【化 1 2 3】



中間体Cの合成のための代替手順に従い、Aの代わりに出発物質として2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)酢酸A1を使用し、N-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド C2 (

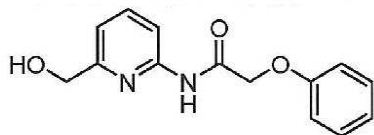
461mg、92%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.68 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); LCMS (方法A): 4.40分 (427.3, MH^+).

【0224】

N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド D1

【化124】



10

フッ化テトラブチルアンモニウム[THF中1M] (4.1ml、4.1mmol)の溶液を、N-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド C1 (1.5g、4.1mmol)のTHF (20mL) 攪拌溶液に加え、混合液を1時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 水溶液 (40mL) でクエンチし、EtOAc (2×40mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、次いで40~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Biotage Kp-Silカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド D1 (530mg、50%)を白色固体として得た。

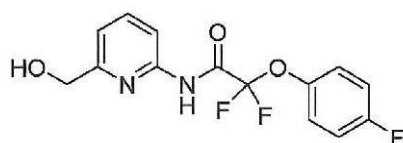
20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.24 (s, 1H); LCMS (方法B): 1.91分. (260.1, MH^+).

【0225】

2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド D2

【化125】



30

反応混合液を0 で3時間攪拌し、生成物をPEでトリチュレートして精製する以外は中間体Dと同じ手順に従い、2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド D2 (248mg、74%)を白色固体として得た。

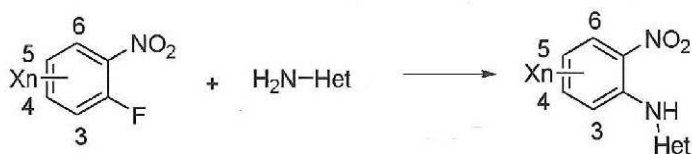
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H); LCMS (方法A): 2.65分 (313.1, MH^+)

40

【0226】

合成中間体 (「Int.」) Iと同じ手順に従い、1-フルオロ-2-ニトロベンゼンおよび/または5-アミノ-1-メチルテトラゾールを、必要なo-フルオロニトロベンゼン (X_n で任意に置換されている) および/またはアミノ複素環 (Het-NH_2)、ならびに通常反応の開始時に添加した全てのNaHで置換し、以下の中間体I8~I12を得た:

【化 1 2 6】



【表 1 2】

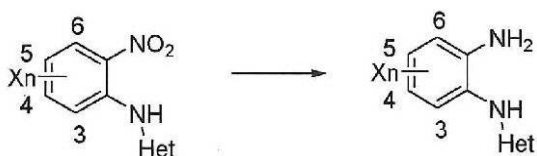
Int.	X _n	Het-NH ₂	収率	RT ^a	MH ⁺
I8	—	1-メチル-1H-イミダゾール-2-アミン	38% ^b	1.46 (B)	219.1
I9	4, 6-F ₂	5-アミノ-1-メチルテトラゾール	58% ^b	2.35 (B)	257.1
I10	—	2-アミノ-3-メチルピラジン	53% ^b	2.80 (B)	231.1
I11	4-CN	5-アミノ-1-メチルテトラゾール	82% ^{b, c}	2.16 (B)	246.1
I12	5-CN	5-アミノ-1-メチルテトラゾール	90%	2.15 (B)	246.1
I13	4-Br	5-アミノ-1-メチルテトラゾール	81%	2.61 (B)	301.0

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^b水性ワークアップを用いて得た生成物をEtOAcで抽出し、続いて0~50% EtOAc/PEで溶出するシリカでのクロマトグラフィーを行った ; ^cクロマトグラフィーによる精製を必要としない

【 0 2 2 7】

合成中間体 (「Int.」) Jと同じ手順に従い、ニトロアリアル出発物質 (「SM」) Iを必要なニトロアリアルで置換し、以下のアニリン中間体を得た :

【化 1 2 7】



【表 1 3】

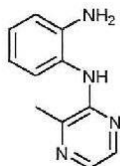
SM	X _n	Het	アニリン	収率	RT ^a	MH ⁺
I8	—	1-メチルイミダゾール-2-イル	J8 ^b	100%	0.80 (B)	189.2
I9	4, 6-F ₂	1-メチルテトラゾール-5-イル	J9 ^b	85%	1.60 (B)	227.1
I11	4-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	J11 ^{b, c}	78%	1.38 (B)	216.1
I12	5-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	J12 ^d	100%	1.56 (B)	216.1

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bクロマトグラフィー精製を必要とせず次工程で直接使用される生成物 ; ^cフィルターをMeOHで洗浄した ; ^d純粋でない生成物を次の工程に進めた

【 0 2 2 8】

N1-(3-メチルピラジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J10

【化 1 2 8】



反応時間が4時間で60 であつた以外はJ3と同じ手順を使用して、3-メチル-N-(2-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン I10を出発物質としてI3の代わりに使用し、生成物をクロマトグラフィー精製を必要とせずに次の工程で直接使用し、N1-(3-メチルピラジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J10 (収率34%) を橙色固体として得た。

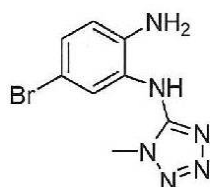
10

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.87 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H); LCMS (方法B): 1.09分 (201.1, MH^+).

【0 2 2 9】

5-ブromo-N1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J13

【化 1 2 9】



20

炭酸カリウム (2.77g、20.1mmol) および亜硫酸水素ナトリウム (3.49g、20.1mmol) の水 (6mL) 溶液を、N-(5-ブromo-2-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール-5-アミン I13 (1.00g、3.34mmol) および1,1'-ジ-n-オクチル-4,4'-ビピリジニウム二臭化物 (0.064g、0.17mmol) のジクロロエタン (48mL) 混合液に滴加した。混合液を攪拌し、48時間加熱還流し、次いで冷却し、水 (50mL) でクエンチし、クエン酸で酸性化し、DCM (2 x 50mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、0~10%メタノール / DCM) で溶出するシリカ (25g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーにより精製し、5-ブromo-N1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J13 (530mg、59%) を橙色固体として得た。

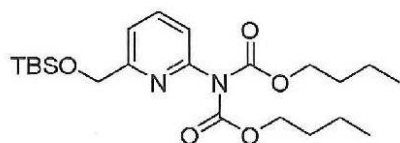
30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H); LCMS (方法B): 1.79分 (271.1, MH^+).

【0 2 3 0】

N,N-ビス(n-ブチルオキシカルボニル)-6-[(tert-ブチル(ジメチルシリル)オキシメチル)ピリジン-2-アミン L1

【化 1 3 0】



40

クロロギ酸n-ブチル (0.064mL、0.503mmol) を、6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン B (100mg、0.42mmol) のDCM (5mL) およびピリジン (0.041mL、0.50mmol) 溶液に0 で加えた。反応混合液を0 で2時間攪拌し、水 (30mL) で希釈し、DCM (2 x 30mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、0~50% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N,N

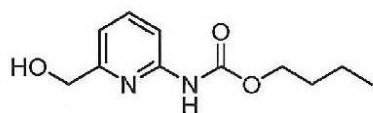
50

-ビス(n-ブチルオキシカルボニル)-6-[(t-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン L1を無色油状物として得た(127mg、69%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 4H), 0.97-0.91 (m, 12H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.12-0.09 (m, 6H); LCMS (方法A): 3.97分 (339.1, MH⁺).

【0231】

ブチル(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート N1

【化131】

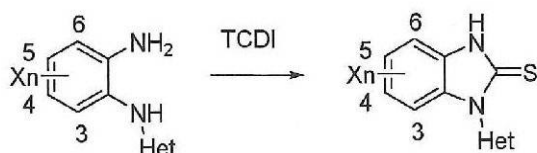


N,N-ビス(n-ブチルオキシカルボニル)-6-[(t-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]ピリジン-2-アミン L1 (500mg、1.14mmol) のTHF (10mL) 溶液を、水酸化リチウム-水和物 (96mg、2.3mmol) の水 (2.5mL) およびブタノール (2.5mL) 溶液で処理し、16時間加熱還流した。飽和NH₄Cl水溶液を加え (pH8になるまで)、混合液を酢酸エチル (20mL) で希釈し、水 (3×20mL) およびブライン (20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、20~50% EtOAc/PEで溶出するシリカ (40g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、ブチル(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート N1を無色油状物として得た (203mg、79%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 0.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J = 9.8 Hz, 3H); LCMS (方法B): 2.01分 (225.1, MH⁺).

【0232】

水で希釈して固体が得られなければ抽出ワークアップとそれに続くシリカでのクロマトグラフィーを行うこと以外は合成中間体Qと同じ手順に従い、N¹-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン Jの代わりに適切なアニリン出発物質を用い、以下の中間体を得た:

【化132】



【表14】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
Q8	-	1-メチルイミダゾール-2-イル	J8	56% ^b	1.51 (B)	231.1
Q9	4,6-F ₂	1-メチルテトラゾール-5-イル	J9	95% ^b	2.28 (B)	269.1
Q10	-	3-メチルピラジン-2-イル	J10	92% ^b	1.87 (B)	243.1
Q11	4-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	J11	22%	1H NMR ^d を参照	
Q12	5-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	J12	7%	1.34 (F)	256.3 ^c

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分); ^b抽出ワークアップとそれに続くクロマトグラフィー; ^c(M-H)⁻; ^dNMR (¹H, 500 MHz, d₆-DMSO) 14.12 (br s, 1H)

, 7.77 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

【0233】

6-プロモ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Q13

【化133】



10

エチルキサンチン酸カリウム塩 (953mg、5.91mmol) を、5-プロモ-N1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン J13 (530mg、1.97mmol) のEtOH (8mL) および水 (0.4mL) 溶液に加え、混合液を60時間加熱還流し、次いで水で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc (2×100mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (3×20mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮し、6-プロモ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Q13 (492.9mg、80%) を桃色固体として得た。

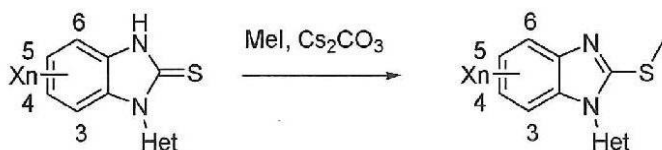
20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.21 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.95 (s, 3H); LCMS (方法B): 2.52分 (313.0, MH⁺).

【0234】

合成中間体Rと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Qの代わりに適切な出発物質を用いて、以下の中間体を得た：

【化134】



30

【表15】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
R8 ^b	—	1-メチルイミダゾール-2-イル	Q8	86%	1.80 (B)	245.1
R9 ^c	4, 6-F ₂	1-メチルテトラゾール-5-イル	Q9	90%	2.59 (B)	283.1
R10 ^d	—	3-メチルピラジン-2-イル	Q10	97%	2.19 (B)	257.1
R11 ^d	4-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	Q11	59%	2.15 (B)	272.1
R12 ^d	5-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	Q12	48%	2.26 (B)	272.1
R17	4-Br	1-メチルテトラゾール-5-イル	Q13	82%	2.73 (B)	327.0

40

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bDMFを含むが、次の工程で直接使用する ; ^cクロマトグラフィー用の溶出液は0~5% MeOH/DCMであった ; ^dクロマトグラフィー用の溶出液は0~100% EtOAc/PEであった。

【0235】

1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール R13

【化 1 3 5】



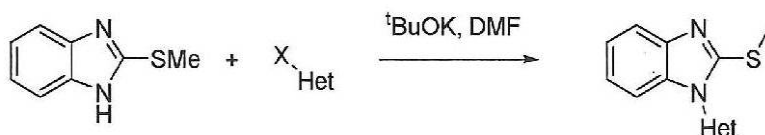
3-プロモ-2-フルオロピリジン (0.136ml、1.34mmol) および2-メチルチオベンゾイミダゾール (200mg、1.22mmol) の乾燥DMF (2ml) 氷冷混合液を、カリウムtert-ブトキシド (150mg、1.34mmol) で処理した。混合液を80 で16時間加熱した。溶液を冷却し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし (pH6~7になるまで)、水 (20mL) で希釈し、EtOAc (2×20mL) で抽出した。有機抽出物を水 (20mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、10~50% EtOAc / ヘプタンで溶出するシリカ (25g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール R13 (285mg、73%) を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H); LCMS (方法B): 2.76分 (319.9および321.9 MH⁺, Br同位体ピーク)。

【 0 2 3 6】

合成中間体R13についての手順に類似の手順に従い、3-プロモ-2-フルオロピリジンの代わりに適切な出発物質を用い、かつ50~90 の反応温度で、以下の中間体を得た：

【化 1 3 6】



【表 1 6】

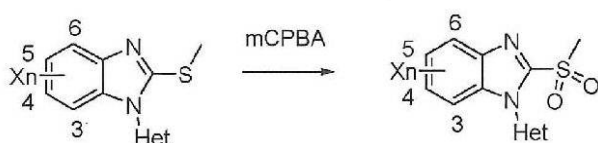
Int.	Het-	X	収率	RT ^a	MH ⁺
R14	3-クロロピリジン-2-イル	2-F	38%	2.62 (B)	276.2
R15	5-クロロピリミジン-4-イル	4-Cl	50%	2.58 (B)	277.0
R16	5-メトキシピリミジン-4-イル	4-Cl	18%	2.13 (B)	273.1

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分)。

【 0 2 3 7】

合成中間体Sと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール Rの代わりに適切な出発物質を用い、以下の中間体を得た：

【化 1 3 7】



10

20

30

40

50

【表 17】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
S8 ^b	-	1-メチルイミダゾール-2-イル	R8	77%	1.75 (B)	277.1
S9 ^c	4, 6-F ₂	1-メチルテトラゾール-5-イル	R9	22%	1.51 (B)	315.1
S10 ^b	-	3-メチルピラジン-2-イル	R10	63%	2.00 (B)	289.1
S11 ^c	4-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	R11	48%	2.32 (B)	304.0
S12 ^{b,c}	5-CN	1-メチルテトラゾール-5-イル	R12	40%	1.42 (F)	304.0
S13 ^c	-	3-ブロモピリジン-2-イル	R13	85%	2.43 (B)	352.0
S14 ^{c,b}	-	3-クロロピリジン-2-イル	R14	65%	2.42 (B)	308.0
S15 ^b	-	5-クロロピリミジン-4-イル	R15	83%	2.33 (B)	309.0
S16 ^b	-	5-メトキシピリミジン-4-イル	R16	93%	2.02 (B)	305.1
S17	4-Br	1-メチルテトラゾール-5-イル	R17	70%	2.78 (B)	359.0

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bクロマトグラフィー用の溶出液は0~100% EtOAc/PEであった ; ^cクロマトグラフィー用の溶出液は0~7% MeOH/DCMであった。

【0238】

1-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(フェニルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール U

【化138】

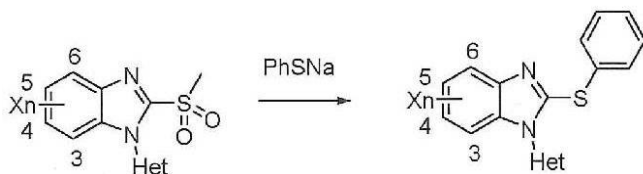


1-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール S15 (49.5mg, 0.16mmol) の乾燥DMF (1mL) 溶液を、90%チオフェノール酸ナトリウム (24mg, 0.16mmol) で処理し、RTで90分間攪拌し、次いでEtOAc (20mL) で希釈し、水 (3×20mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、20~50% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、1-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(フェニルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール U (43mg, 79%) を無色ガム状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.18 (m, 7H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H); LCMS (方法B): 2.9分 (339.1 および341.0, MH⁺) .

【0239】

合成中間体Uと同じ手順に従い、1-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールS15の代わりに適切な出発物質を用い、以下の中間体U1~U3を得た：

【化139】



【表 18】

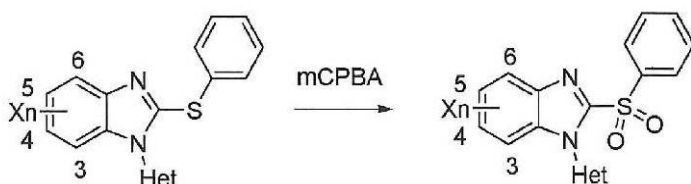
Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
U1 ^b	—	5-メトキシピリミジン-4-イル	S16	54%	2.69 (B)	335.1
U2	—	1-メチルテトラゾール-5-イル	S	97%	2.77 (B)	309.1
U3	4-Br	1-メチルテトラゾール-5-イル	S17	45%	3.14 (B)	389.0

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bさらに0.25当量のNaSPhを加え、全反応時間は21時間であった。

【0240】

合成中間体Sと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール Rの代わりに適切なPhS置換出発物質を用いて、以下のPhSO₂置換中間体V~V3を得た：

【化140】



【表 19】

Int.	X _n	Het-	SM	収率	RT ^a	MH ⁺
V	—	5-クロロピリミジン-4-イル	U	79%	2.77 (B)	371.1
V1	—	5-メトキシピリミジン-4-イル	U1	49%	2.63 (B)	367.1
V2 ^b	—	1-メチルテトラゾール-5-イル	U2	77%	2.77 (B)	341.1
V3	4-Br	1-メチルテトラゾール-5-イル	U3	65%	3.06 (B)	321.0

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^b初期反応時間は18時間であり、さらにmCPBA (0.4当量) を加えてさらに5時間反応させた。

【0241】

3-(5-クロロピリミジン-4-イル)インドリン-2-オン W

【化141】



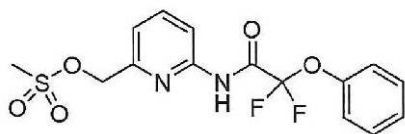
鉱油中の60%水素化ナトリウム (118mg、2.95mmol) の乾燥DMF (2mL) 氷冷懸濁液を、2-オキシインドール (190mg、1.43mmol) で処理し、N₂下で5分間攪拌し、橙色溶液を得て、4,5-ジクロロピリミジン (204mg、1.37mmol) を乾燥DMF (1mL) に加えた。20分後、混合液を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチしてpH7にした。生成物をEtOAc (50mL) 中に抽出し、有機層を水 (3×50mL) およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、シリカ (2g) に充填し、1.5~5% MeOH/DCMで溶出するSiO₂ (12g Claricep i-Seriesカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行った。DCMでトリチュレートし、3-(5-クロロピリミジン-4-イル)インドリン-2-オン W (183mg、54%) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.8, 4.4, 3.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H); LCMS (方法B): 1.82分 (246.0および248.0, MH⁺).

【0242】

(6-(2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート X

【化142】



10

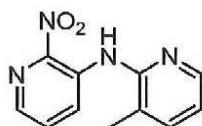
2,2-ジフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド (108mg, 0.367mmol) のDCM (1mL) 氷冷溶液を塩化メタンスルホニル (0.030mL, 0.39mmol)、次いでトリエチルアミン (0.054mL, 0.39mmol) で処理し、40分間攪拌した。混合液をDCM (20mL) で希釈し、水 (20mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、30~50% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、(6-(2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート X (132mg, 87%) を無色ガム状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.08 (s, 3H); LCMS (方法B): 2.95分 (373.1, MH⁺).

20

【0243】

3-メチル-N-(2-ニトロピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン Y

【化143】



30

2-アミノ-3-メチルピリジン (0.186mL, 1.85mmol) および3-フルオロ-2-ニトロピリジン (289mg, 2.03mmol) の乾燥DMF (3mL) 氷冷懸濁液を、カリウムtert-ブトキシド (415mg, 3.70mmol) で処理し、混合液をRTで18時間攪拌した。反応液を水 (40mL) でクエンチし、EtOAc (2×40mL) で抽出した。有機層を水 (40mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して暗色ゴム状物を得た。この残留物を0~50% EtOAc/ヘプタンで溶出するシリカ (24g Puriflashカートリッジ) で精製し、3-メチル-N-(2-ニトロピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン Y (148mg, 35%) を淡橙色固体として得た。

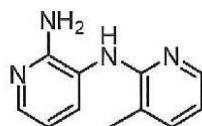
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.06 (s, 1H), 9.57 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); LCMS (方法A): 2.27分 (231.0, MH⁺).

40

【0244】

N3-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリジン-2,3-ジアミン Z

【化144】



50

合成中間体Jと同じ手順に従い、ニトロアリール出発物質IをYで置換すると、N3-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリジン-2,3-ジアミン Z (収率93%) をオフホワイト色固体として得た。生成物は、クロマトグラフィー精製を必要とせずに次の工程で直接使用した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.05 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS (方法A): 1.42分 (201.1, MH^+)

【0245】

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオン AA 10
【化145】



抽出ワークアップに続く石油エーテルでのトリチュレート以外は合成中間体Qと同じ手順に従い、N¹-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン Jの代わりにアニリンZを使用し、1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオン AA (収率61%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, d_4 -MeOH) 8.48 (dd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); LCM S (方法A) 1.63分 (243.0, MH^+)

【0246】

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン AB

【化146】



合成中間体Rと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオン Qの代わりに出発物質としてAAを用い、1-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンAB (収率65%) を黄色ガム状物として得て、クロマトグラフィー精製を必要とせずに次の工程で使用した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.55 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LCMS (方法A): 1.68分 (257.0, MH^+)

【0247】

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン AC

30

40

【化 1 4 7】



合成中間体Sと同じ手順に従い、1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール Rの代わりに出発物質としてABを用い、0～5% MeOH/DCMで溶出するシリカ (25g Biotage KP-Silカートリッジ) で精製し、1-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンAC (収率59%) を黄色ガム状物として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.78 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (方法A) 1.80分 (289.0, MH^+).

【実施例】

【0 2 4 8】

(例示的化合物)

(実施例1)

2,2-ジフルオロ-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド 1

【化 1 4 8】



1

2,2-ジフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド D (67.7mg, 0.230mmol) の乾燥DMF (1ml) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中60%、20mg、0.500mmol) で処理し、RTで N_2 下で5分間攪拌し (褐色溶液を得た)、2-クロロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール H1 (54mg、0.230mmol) のDMF (1ml) 溶液で処理し (発泡した)、30分間50 に加熱した。混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2mL、pH8になるまで) で処理し、EtOAc (20mL) で希釈し、水 (3×20mL) およびブラインで洗浄してガム状物 (111mg) を得て、これを30～50% EtOAc / ヘキサンで溶出する SiO_2 (12g Puriflashカラム) でのクロマトグラフィーにかけ、2,2-ジフルオロ-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド 1 (54mg、48%) をゴム状物として得て、エーテルでトリチュレートして白色固体 (40mg) を得た。

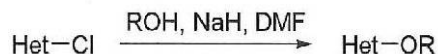
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.85 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). 約0.5molのEtOAcを含む; LCMS (方法A): 3.29分 (493.1, MH^+).

【0 2 4 9】

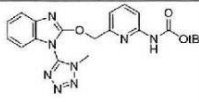
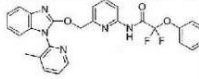
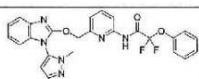
実施例1に記載の方法を用い、アルコールDまたは2-クロロ-複素環誘導体H1のいずれか

または両方を適切なビルディングブロック（以下の表のHet-ClおよびROH）で置換することにより、以下の実施例（Ex.2～4）を得た：

【化149】



【表20】

Ex.	Het-Cl	ROH	収率	¹ H NMR δ (CDCl ₃)	RT ^a	構造
2	H1 ^b	N	45%	7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.35–7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).	3.09 (B)	
3	H3 ^{c, d}	D	22%	8.88 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 7.7, 6.0 Hz, 3H), 7.32–7.26 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.13 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 36.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).	8.93 (D)	
4	P ^{d, e}	D	36%	8.72 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, <i>J</i> = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.5, 3.7 Hz, 4H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	3.20 (B)	

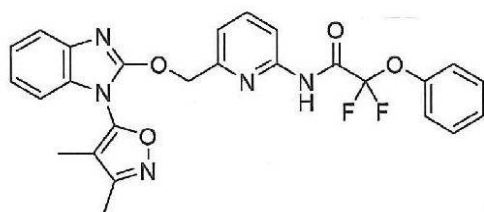
^aRT=指示された方法（A～D）を用いたLCMS保持時間（分）；^b反応をRTで1時間行った；^c60 でさらに2回追加のNaHを加え、反応が完了するまで行った（20時間）；^d分取LC-MSによる追加精製；^e0 で1時間反応させた。

【0250】

（実施例5）

N-(6-(((1-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 5

【化150】



5

10

20

30

40

50

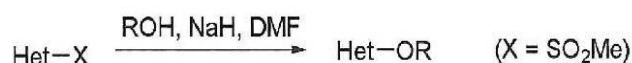
氷浴中の2,2-ジフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド D (27.8mg, 0.094mmol) の乾燥DMF (0.4ml) 溶液を、水素化ナトリウム (5.2 mg, 0.13mmol) で、窒素下で10分間撹拌しながら処理し、3,4-ジメチル-5-(2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)イソオキサゾール S1 (25mg, 0.086mmol) の乾燥DMF (0.5ml) 溶液を滴加した。反応液を氷浴中で1時間、および室温で一晩撹拌し、次いで水でクエンチし、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、EtOAc (2 × 10mL) で抽出した。合わせた抽出液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して黄色油状物を得た。この油状物を、0 ~ 50% EtOAc/PEで溶出するシリカ (10g Biotage Snap KP-Silカラム) でのクロマトグラフィーによって、続いて質量分析用分取LC-MSによって精製し、N-(6-(((1-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 5 (20mg, 46%) を無色ガム状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.20 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); LCMS (方法B): 3.54分 (506.3, MH⁺).

【 0 2 5 1 】

実施例5に記載の方法を用い、アルコールDまたはメチルスルホニル複素環誘導体S1のいずれかまたは両方を適切なビルディングブロック (表中のHet-XおよびROH) で置換し、最大2.5当量のNaHを用い、少なくとも約70%の転化率になるように監視し、必要でない場合は分取LC-MSを省略し、以下の実施例 (Ex.6 ~ 9) を得た：

【 化 1 5 1 】



【 表 2 1 - 1 】

Ex	Het-X	ROH	収率	¹ H NMR δ(CDCl ₃)	RT ^a	構造
6	S2	D	40%	11.71 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.09 (s, 3H)	3.28 (B)	

【 表 2 1 - 2 】

7	S3	D	35%	8.79 (s, 1H), 8.65 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 12.9, 8.2, 5.7 Hz, 5H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.70 (s, 2H)	3.48 (B)	
8	S4	D	25%	8.78 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 6H), 5.72 (s, 2H), 2.55 (s, J = 3.5 Hz, 3H)	3.65 (B)	
9	S5	D	28%	8.64 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 5H), 6.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H)	3.54 (B)	

10

20

30

40

50

^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分)。

【 0 2 5 2 】

(実施例10)

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 10

【 化 1 5 2 】



10

塩化アセチル (8.82 μ L、0.124mmol) を、6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T (40mg、0.124mmol) のDCM (2mL) およびピリジン (0.015mL、0.186mmol) 溶液に加え、混合液を室温で1時間撹拌した。反応混合液をクエン酸水溶液 (1.5M) で酸性化し、DCMで希釈し、水 (3 \times 10mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、20 ~ 100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (10g Biotage Snap ultraカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 10 (17mg、38%) を白色固体として得た。

20

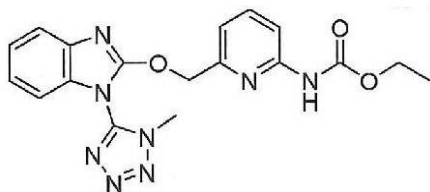
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS (方法C): 6.29分 (365.1, MH⁺).

【 0 2 5 3 】

(実施例11)

エチル(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 11

【 化 1 5 3 】



40

クロロギ酸エチル (0.020ml、0.207mmol) を、6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T (37mg、0.115mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1.12mg、9.18 μ mol) の1,4-ジオキサン (2mL) およびピリジン (0.012mL、0.149mmol) 溶液に加え、反応混合液を室温で4時間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液 (10g/L、7mL) を加え、混合液を酢酸エチル (12mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、30 ~ 100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、エチル(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 11 (8.2mg、18%) を無色ガム状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.61 (d,

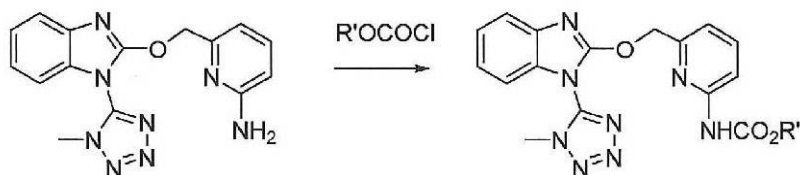
50

$J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.32 (td, $J = 7.1$, 3.9 Hz, 3H); LCMS (方法D): 7.34分 (395.2, MH^+).

【0254】

実施例11の手順に従い、適切な出発物質を使用して、以下の実施例(Ex.12~21)を得た：

【化154】



10

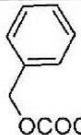
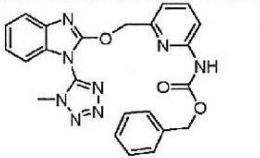
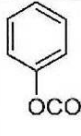
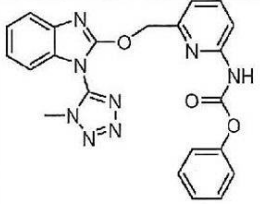

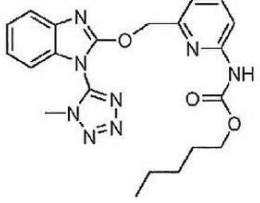

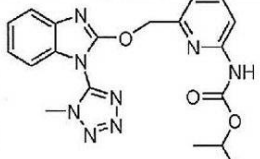
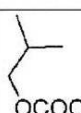
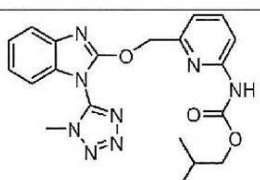

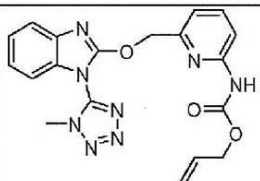

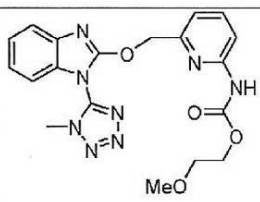
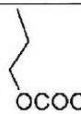
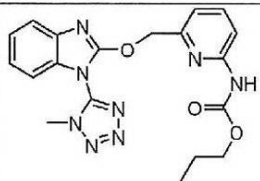
【表22-1】

Ex.	R'OC(=O)Cl	収率	1H NMR $\delta(CDCl_3)$	RT ^a	構造
12 ^b		6%	7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.21 (dt, $J = 8.9$, 3.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H).	1.40 (A)	
13 ^c		39%	7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.71-1.63, (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	3.24 (A)	

20

30

【表 2 2 - 2】

14		51%	7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 9H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).	3.24 (A)	
15		71%	7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).	3.16 (A)	
16		30%	7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 4H), 0.95-0.87 (m, 3H).	3.44 (A)	
17		33%	7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.06 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.03 (heptet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).	3.02 (A)	
18		37%	7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.99 (heptet, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).	3.23 (A)	
19		26%	7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.02 - 5.90 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.38 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H).	2.98 (A)	
20 ^b		13%	7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).	2.63 (A)	
21		53%	7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	3.06 (A)	

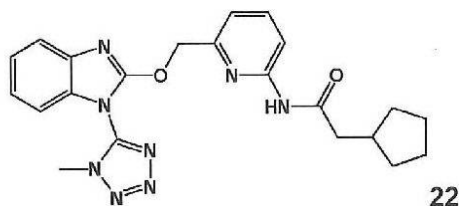
出液)によるものであった; °代替的に、出発物質としてSおよびN1を用い、実施例5の方法により、実施例13を収率48%で調整した。

【0255】

(実施例22)

2-シクロペンチル-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 22

【化155】



10

塩化シクロペンチルアセチル (23mg、0.16mmol) を、6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T (50 mg、0.16mmol) のDCM (0.7mL) およびトリエチルアミン (0.022mL、0.16mmol) 溶液に加え、混合液を室温で一晩撹拌した。反応混合液を40~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (25g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーにかけ、2-シクロペンチル-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 22 (50mg、75%) を白色固体として得た。

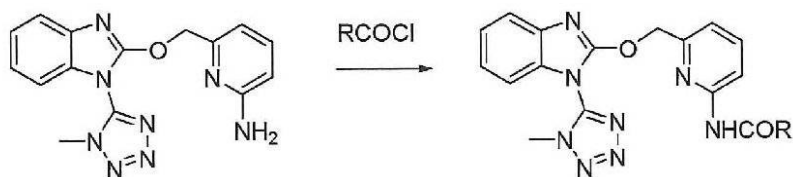
20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 2H); LCMS (方法A): 3.23分 (433.2, MH⁺).

【0256】

実施例22の手順に従い、適切な出発物質を使用して、以下の実施例 (Ex.23~36) を得た。

【化156】




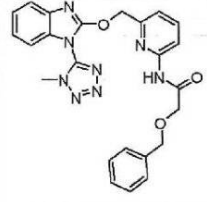
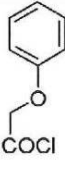
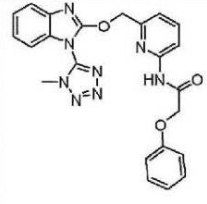

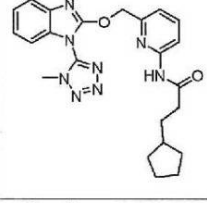
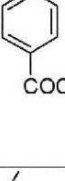
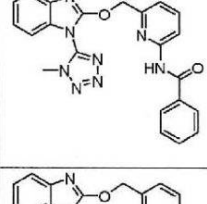

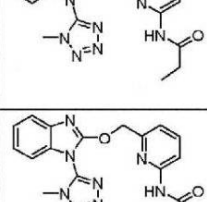
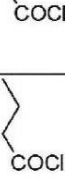
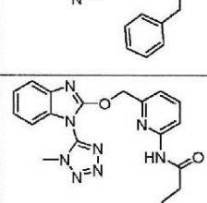

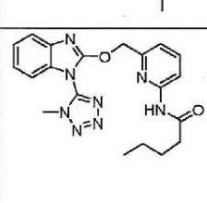

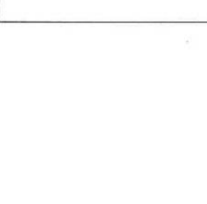
30

【表23-1】

Ex.	RCOCl	収率	¹ H NMR δ(CDCl ₃)	RT ^a	構造
23 ^{b,c,d}		18%	8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.0, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 14.9, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H)	1.87 (A)	

40

【表 2 3 - 2】

24 ^{b,d}		9%	8.87 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 8H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)	8.20 (C)	
25 ^{b,c,e}		49%	8.86 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.36 (ddd, $J = 6.7, 5.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)	1.86 (E)	
26 ^{b,c}		46%	8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.52 (tdd, $J = 6.6, 5.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H)	2.04 (E)	
27 ^{c,d}		32%	8.61 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (ddt, $J = 6.6, 2.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J = 7.9, 6.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 9.3, 2.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)	3.02 (A)	
28		100%	8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.46 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	2.61 (A)	
29 ^d		20%	8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 3H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 2H)	3.05 (A)	
30		82%	8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	2.80 (A)	
31		65%	8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.9, 6.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	3.02 (A)	


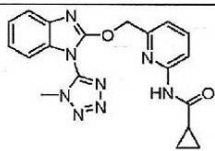

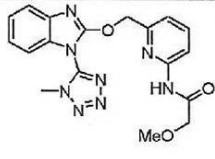
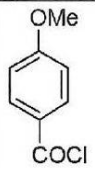
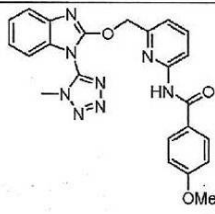
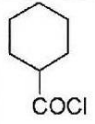
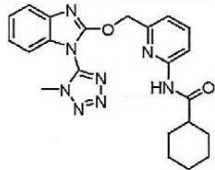
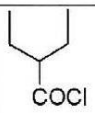
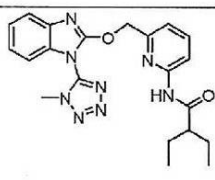
10

20

30

40

【表 2 3 - 3】

32		34%	8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)	2.73 (A)	
33		76%	8.81 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)	2.53 (A)	
34		97%	8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)	2.97 (A)	
35		96%	8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H)	3.32 (A)	
36 ^f		76%	8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)	3.08 (A)	

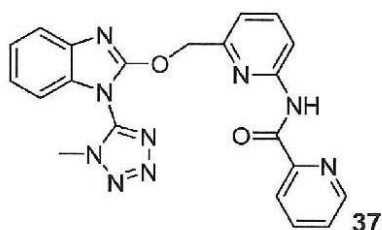
^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^b反応時間は6時間である ; ^cEtOAcまたはDCM中に生成物を抽出する標準的水性ワークアップを、フラッシュクロマトグラフィーの前に実施した ; ^dHPLC (塩基性溶出液) による最終精製により純粋化合物を得た ; 代替的に、出発物質としてSおよびD1を用い、実施例5の方法により、実施例25を収率72%で調製した ; ^f反応時間は3時間である。

【 0 2 5 7 】

(実施例37)

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 37

【 化 1 5 7 】



HATU (118mg、0.310mmol) を、ピコリン酸 (38mg、0.31mmol)、6-(((1-(1-メチル-1H-

テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T (100mg、0.31mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (270mL、1.6mmol) のTHF (1mL) 溶液に加えた。反応混合液を16時間攪拌し、次いで40~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 37 (97mg、73%) を白色固体として得た。

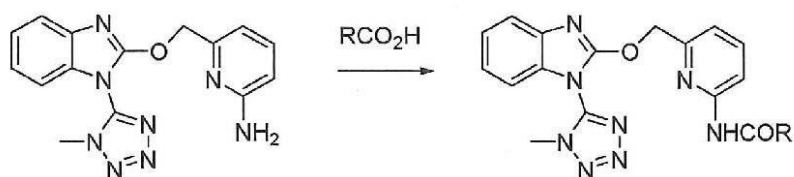
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 10.51 (s, 1H), 8.66 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.93 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.12 (s, 3H); LCMS (方法A): 3.08分 (428.1, MH^+).

10

【 0 2 5 8 】

実施例37の手順に従い、適切な出発物質を使用して、以下の実施例38~51を得た：

【 化 1 5 8 】



20

【表 2 4 - 1】

Ex.	R'	収率	¹ H NMR δ(CDCl ₃)	RT ^a	構造
38 ^{b,c}		32%	10.16 (s, 1H), 8.58 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (s, 2H)	2.57 (A)	
39 ^{b,d}		38%	9.12 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)	2.72 (A)	
40 ^{b,d}		19%	8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.70 (ddd, J = 8.0, 5.8, 4.6 Hz, 2H), 0.30 (q, J = 4.7 Hz, 2H)	2.82 (A)	
41 ^{b,d}		17%	8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 6.6, 3.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)	2.80 (A)	
42		9%	8.68 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.71-2.63	1.56 (E)	

10

20

30

【表 2 4 - 2】

			(m, 2H)		
43 ^e		23%	11.15 (s, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 3H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 9.1, 5.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.11 (s, 3H)	2.99 (A)	
44 ^f		21%	8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.0, 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.09 (s, 9H)	3.22 (A)	
45 ^f		40%	8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)	3.42 (A)	
46 ^e		29%	8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.17 (ddd, $J = 16.7, 8.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.02 (ddd, $J = 24.1, 12.4, 3.0$ Hz, 2H)	1.98 (E)	
47 ^e		13%	8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.72 (t, $J = 12.6$ Hz, 4H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H)	3.23 (A)	
48 ^{e,g}		7%	7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)	1.22 (E)	
49 ^h		40%	8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	1.89 (E)	
50		18%	8.27 and 8.16 (2 x d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.63 and 5.62 (2 x s, 2H), 5.40 – 5.29 (m, 1H), 4.055 and 4.05 (2 x s, 3H), 3.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 2H)	1.68 (E)	

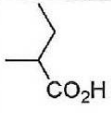
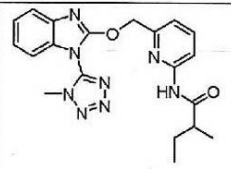
10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

51 ^h		17%	8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.53 (ddd, $J = 13.7, 7.4, 6.3$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	1.81 (E)	
-----------------	---	-----	---	----------	---

^aRT=指示された方法 (A~F) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bTHFの代わりにDMFを用いた ; ^c5当量の代わりに10当量のDIPEAを使用した ; ^dEtOAcまたはDCM中に生成物を抽出する標準的水性ワークアップを、フラッシュクロマトグラフィーの前に実施した ; ^e反応液を3日間撹拌した ; ^f反応液を50 で5日間撹拌した ; ^gHPLC (塩基性溶出液) による最終精製により純粋化合物を得た ; ^h反応液を60 で撹拌した。

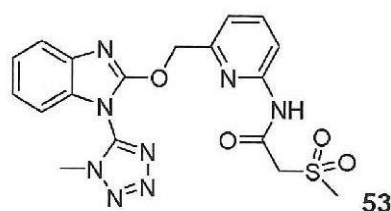
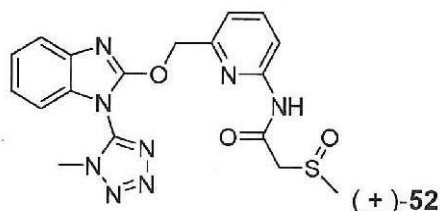
【 0 2 5 9】

(実施例52および53)

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド 52および

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド 53

【化 1 5 9】



N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)アセトアミド 39 (150mg、0.37mmol) のDCM (2mL) 溶液を、3-クロロペルオキシ安息香酸 (75%濃度、84mg、0.37mmol) で処理し、室温で2時間撹拌し、その後40~100% EtOAc/PE、次いで0~50% MeOH/EtOAcで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、それぞれ以下を得た：

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド 53 (19.5mg、12%) を白色固体として、

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 4.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H); LCMS (方法E): 1.49分 (443.2, MH⁺)、および

N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド 52 (105mg、67%) を白色固体として。

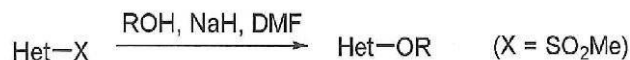
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.42 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.59 (dt, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); LCMS (方法E): 1.40分 (427.2, MH⁺)。

【 0 2 6 0】

(実施例54～68)

実施例5に記載の方法を用い、アルコールDまたはメチルスルホニル複素環誘導体S1のいずれかまたは両方を適切なビルディングブロック（表中のROHおよびHet-X）で置換し、最大2.5当量のNaHを用い、少なくとも約70%の転化率になるように監視し、必要でない場合は分取LC-MSを省略し、以下の実施例（Ex. 54～68）を得た：

【化 1 6 0】



【表 2 5 - 1】

Ex.	Het-X	ROH	収率	¹ H NMR δ(CDCl ₃)	RT ^a	構造
54	S8	D	50%	9.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).	3.06 (B)	
55	S9	D	48%	8.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).	3.45 (B)	
56	S10	D	31% ^b	8.82 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).	3.25 (B)	
57	S8	N	78% ^b	7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 4.3, 2.9 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).	2.82 (B)	
58	S9	N	44% ^b	7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 7.7, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).	3.40 (B)	
59	S10	N	40% ^b	8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).	3.14 (A)	

10

20

30

40

【表 25 - 2】

60	S11	D	48% ^b .d	8.82 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 10.1, 5.8, 2.2$ Hz, 2H), 7.31 (dt, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.09 (s, 3H)	8.64 (D)	
61	S12	D	42% ^b .d	8.76 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)	3.17 (B)	
62	S13	D	39% ^c	8.85 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)	2.20 (F)	
63	S14	D	36% ^b .d	8.83 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.81-5.46 (m, 2H)	3.53 (B)	
64	V	D	77% ^b .d	9.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 2H), 5.66 (s, 2H)	3.48 (B)	
65	V1	D	77% ^b .e	8.92 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)	3.22 (B)	
66	AC	D	69%	8.87 (br s, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 3.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)	3.12 (A)	
67	S2	D1	64%	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)	3.08 (B)	

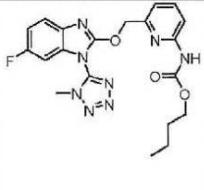
10

20

30

40

【表 2 5 - 3】

68	S2	N1	79%	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.2, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	3.25 (B)	
----	----	----	-----	---	-------------	---

10

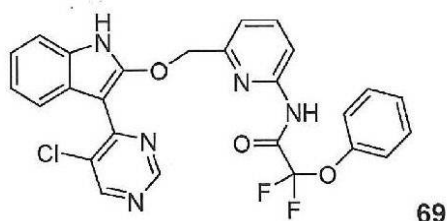
^aRT=指示された方法 (A~D) を用いたLCMS保持時間 (分) ; ^bクロマトグラフィー用の溶出液は0~100% EtOAc/PEであった ; ^c分取HPLC (酸性溶出液) により精製した ; ^d逆添加、すなわちNaHおよびROHのDMF混合液を、Het-XのDMF冷却溶液に加えた ; ^eNaHを、ROHおよびHet-Xの両方のDMF冷却溶液に加えた。

【 0 2 6 1】

(実施例69)

N-(6-(((3-(5-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 69

【化 1 6 1】



20

3-(5-クロロピリミジン-4-イル)インドリン-2-オン W (27mg、0.11mmol) の乾燥DMF (1 mL) 溶液を、炭酸セシウム (50mg、0.15mmol) で処理し、5分間攪拌し、得られた橙色溶液を、(6-(2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート X (45mg、0.11mmol) の乾燥DMF (1mL) 溶液で処理し、2分間攪拌し、次いで85℃で1時間加熱した。混合液を冷却し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし (pH7になるまで)、EtOAc (20mL) で希釈し、水 (3×20mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、50~100% PE/Et₂Oで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-(6-(((3-(5-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 69 (23mg、40%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.58 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.23-7.10 (m, 2H), 5.26 (s, 2H); LCMS (方法B): 3.47分 (522.0, MH⁺)。

30

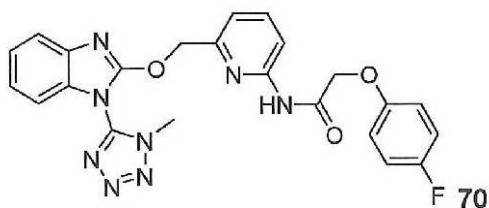
40

【 0 2 6 2】

(実施例70)

2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 70

【化 1 6 2】



10

トリエチルアミン (0.086mL、0.62mmol) およびHATU (88mg、0.23mmol) を、6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-アミン T (50mg、0.16mmol) および塩化(4-フルオロフェノキシ)アセチル (29mg、0.16mmol) のDCM (1mL) 溶液に加えた。混合液を室温で5時間攪拌し、次いで水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (2×10mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (2×10mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、0~100% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Claricepカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 70 (57mg、77%) を白色泡状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃およびd₄-MeOH) 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.0, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LCMS (方法A): 3.02分 (475.2, MH⁺).

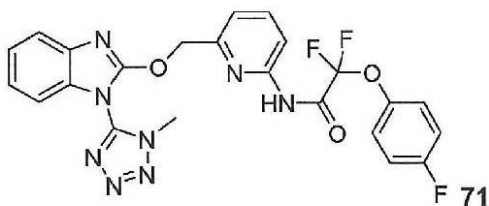
20

【 0 2 6 3】

(実施例71)

2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 71

【化 1 6 3】



30

Dの代わりに中間体D2 (1当量) を使用し、S1の代わりにSを使用した以外は実施例5に記載の方法を用いて、2,2-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(6-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 71を白色固体 (62mg、68%) として得た。

40

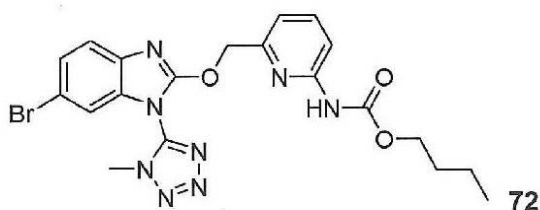
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 3H), 7.09 (dd, J = 9.1, 8.0 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); LCMS (方法B): 3.23分 (511.2, MH⁺).

【 0 2 6 4】

(実施例72)

ブチル(6-(((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 72

【化 1 6 4】



10

カリウムtert-ブトキシド (34.7mg、0.309mmol) および6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール S17 (46.0mg、0.129mmol) を、ブチル(6-((ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート N1 (28.9mg、0.129mmol) のTHF (2mL) 溶液に50 で加え、混合液を16時間撹拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5mL) を加え、混合液をEtOAc (25mL) および水 (10mL) で分割した。有機層を水 (3×20mL) およびブラインでさらに洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、0~100% EtOAc/PEで溶出するクロマトグラフィー (10g Biotage KP-Silカートリッジ) を行い、さらに同様ではあるが10~60% (0.5%トリエチルアミン/EtOAc) /ヘプタンで溶出するクロマトグラフィーで精製した。得られたガム状物はゆっくりと結晶化し、次いでジエチルエーテルでトリチュレートし、ブチル(6-((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 72 (4.7mg、7%) を白色固体として得た。

20

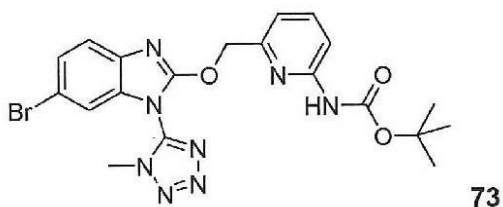
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.22 (s, J = 4.9 Hz, 3H), 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (方法B): 3.52分 (503.1, MH⁺).

【 0 2 6 5】

tert-ブチル(6-((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 73

30

【化 1 6 5】



73

N1の代わりに中間体Nを出発物質として使用し、分取HPLC (酸性溶出液を用いる) を精製に使用した以外は実施例72で使用した手順に従い、tert-ブチル(6-((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート 73 (2.5mg、4%) を無色油状物として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LCMS (方法B): 3.40分 (403.1, MH⁺-C₄H₈-CO₂)

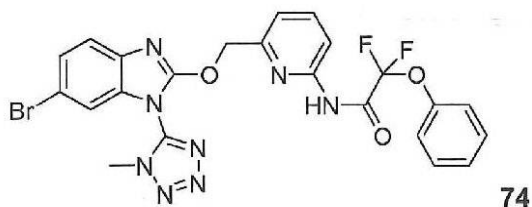
【 0 2 6 6】

(実施例74)

N-(6-((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 74

50

【化 1 6 6】



2,2-ジフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-フェノキシアセトアミド D (42.1mg、0.143mmol) および6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(フェニルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール V3 (59.7mg、0.142mmol) の乾燥DMF (1 mL) プライン / 氷冷溶液を、水素化ナトリウム (11.5mg、0.286mmol) の60%鉱物油分散液で処理し、45分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1mL) でクエンチした。混合液をEtOAc (15mL) で希釈し、水 (3×15mL) およびPLAINで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、30~70% EtOAc/PEで溶出するシリカ (12g Puriflashカートリッジ) でのクロマトグラフィーを行い、N-(6-(((6-ブromo-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-フェノキシアセトアミド 74 (30.6mg、38%) を無色油状物として得た。

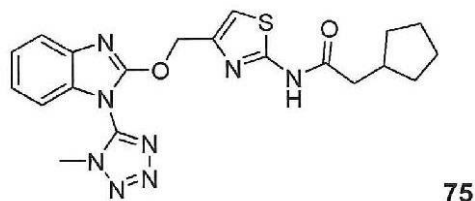
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); LCMS (方法B): 3.42分 (571.0, MH⁺).

【 0 2 6 7】

(実施例75)

2-シクロペンチル-N-(4-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド 75

【化 1 6 7】



(2-アミノチアゾール-4-イル)メタノール (40mg、0.31mmol) および1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (40mg、0.14mmol) のトリエチルアミン (0.5mL) 溶液を、110 °C で、密封したチューブ内で18時間加熱した。得られた褐色ガムを、0~25% MeOH/DCMで溶出するシリカ (12g Claricepカートリッジ) でのクロマトグラフィーにかけ、4-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)チアゾール-2-アミン (47mg、純粋ではない) を得た。(この中間体の分析: LCMS (方法A): 1.76分 (329.0 MH⁺)、さらに精製することなく使用した)。この物質のDCM (0.5mL) 溶液を塩化シクロペンチルアセチル (0.019mL、0.14mmol) およびトリエチルアミン (0.020mL、0.14mmol) で処理し、RTで18時間撹拌した後、シリカ (12g Claricep) でのクロマトグラフィーを行い、2-シクロペンチル-N-(4-(((1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド 75 (15mg) の純粋でない試料を黄色油状物として得た。

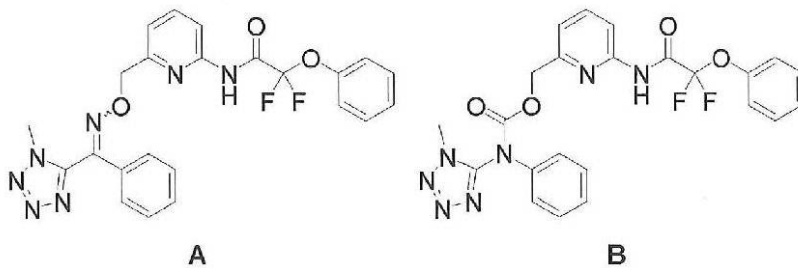
LCMS (方法A): 2.71分 (439.1 MH⁺).

【0268】

(本発明の化合物の抗真菌活性の試験)

比較化合物A (W02012/136581を参照) およびB (W02016/055802を参照) とともに、実施例1の活性を、特定の卵菌類真菌植物病原体に対して試験した。

【化168】



10

【0269】

(補正寒天アッセイ)

各化合物を20、4および0.8、0.16および0.032ppmの試験濃度で補正されたポテトデキストロース寒天 (PDA) で試験を行った。各試験濃度で補正された寒天を3つの複製9cmペトリ皿に注いだ。各複製皿の中心に、2~7日齢の培養の前縁から採取した5mm寒天プラグを接種した；培養期間は、試験されている病原体の増殖速度に依存していた。試験病原体は、ピシウム・ウルチマムおよびフィトフトラ・シナモニであった。プレートを18℃でインキュベートし、最も速く増殖するプレート上での増殖がプレートの縁に達する前に、各コロニーの直径を測定した。これは、試験病原体の増殖速度に依存して、2~7日の間で変動した。対照と比較したコロニー増殖の%減少を、各試験濃度および病原体の組み合わせについて計算した。

20

【0270】

結果を表1に示し、ここで、*は前記投与量で最大50%の平均制御を表す；**は、前記投与量で50%以上80%未満の平均制御を表す；***は、前記投与量で80%以上の平均制御を表す。

30

表1：所定の投与量での平均%制御

【表26】

病原体	フィトフトラ・シナモニ					ピシウム・ウルチマム				
投与量	0.032	0.16	0.8	4	20	0.032	0.16	0.8	4	20
A	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
B	*	**	**	**	**	*	**	**	***	***
1	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

40

【0271】

化合物1は、試験された卵菌類真菌植物病原体に対して、低濃度でも優れた制御を示した。

【0272】

一次スクリーニングも、本発明の他の多くの化合物について行われた。スクリーニングを20ppmで行い、その結果を表2に示し、ここで、Dはこの濃度で制御が検出されなかったことを表す；Cは最大50%の制御を表す；Bは50%~99%の制御；Aは99%を超える制御を表す。

50

。

表2：20ppmでの%制御^a

【表 2 7】

化合物	ピシウム・ウルチマム	フィトフトラ・シナモニ
A	A	A
1	A	A
3	B	B
2	A	A
6	A	A
4	B	B
10	C～B	B
5	B	C
7	D	D
8	C	D
11	A	B
9	D	D
62	C	C
64	A	nt
66	B	nt

10

20

C～Bは、45～55%の制御を表す

^ant=試験されなかった。

【0 2 7 3】

したがって、本発明の化合物の多くは、試験された真菌性病原体に対して良好な制御を示し、特定の化合物（例えば、実施例1、2、6および11）は優れた制御を示した。

30

【0 2 7 4】

代替的に、または追加的に、同じアッセイを、試験濃度を下げて、典型的には0.032ppmまでの5倍希釈で行い、EC₅₀（50%制御が達成される濃度）を決定した。結果を表1に示し、ここで、Gは20ppmを超えるEC₅₀を表し、Fは2～20ppmのEC₅₀を表し、Eは2ppm未満のEC₅₀を表す。

表1：抗真菌活性^a - 20ppmおよびEC₅₀での%制御

【表 28】

化合物	ピシウム・ウルチマム (EC ₅₀)	フィトフトラ・シナモニ (EC ₅₀)	化合物	ピシウム・ウルチマム (EC ₅₀)	フィトフトラ・シナモニ (EC ₅₀)
1	E	E	6	E	E
2	E	E	7	G	G
3	E	E	9	G	G
4	E	E	11	E	E
12	E	E	46	E	E
13	E	E	47	E	E
14	E	E	48	G	G
15	E	E	49	E	E
16	E	E	50	E	E
17	E	E	51	E	E
18	E	E	52	G	F
19	E	E	53	F	E
20	E	E	54	E	E
21	E	E	55	E	E
22	E	E	56	E	F
23	E	E	57	E	E
24	E	E	58	E	E
25	E	E	59	G	G
26	E	E	60	E	E
27	E	E	61	E	E
28	E	E	63	F	F
29	E	E	64	nt	E
30	E	E	66	nt	G
31	E	E	69	G	G
32	E	E			
33	F	F			
34	E	E			
35	E	E			
36	E	E			
37	E	E			
38	E	E			
39	E	E			
40	E	E			
41	E	E			
42	E	E			
43	E	E			
44	E	E			
45	E	E			

^ant=試験されなかった。

【0275】

このように、本発明の化合物の多くは、試験した真菌性病原体に対して良好～優れた制御を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 0 1 N 47/18 (2006.01)		A 0 1 N 47/18	1 0 1 A	
A 0 1 N 43/52 (2006.01)		A 0 1 N 43/52		
A 0 1 N 43/56 (2006.01)		A 0 1 N 43/56	C	
A 0 1 N 43/80 (2006.01)		A 0 1 N 43/80	1 0 2	
A 0 1 N 43/60 (2006.01)		A 0 1 N 43/80	1 0 1	
A 0 1 N 43/54 (2006.01)		A 0 1 N 43/60		
A 0 1 N 43/78 (2006.01)		A 0 1 N 43/54	A	
		A 0 1 N 43/78	D	

(31)優先権主張番号 1619410.2

(32)優先日 平成28年11月16日(2016.11.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(72)発明者 クリストファー ジョン アーチ
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

(72)発明者 ロジャー ジョン バトリン
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

(72)発明者 レベッカ ケイトリン ブース
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

(72)発明者 ステファニア クリストウ
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

(72)発明者 ビクター セバン
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

(72)発明者 ヴィクトリア エリザベス ジャクソン
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティーザー マックルズフィールド アルダリー パーク ミアサイド ビオハブ セカンド フロアー レダッグ クロップ プロテクション リミテッド内

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 5 5 2 4 (W O , A 2)

特表 2 0 1 4 - 5 1 2 3 5 8 (J P , A)

特表 2 0 0 3 - 5 2 3 3 5 5 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 1 4 8 0 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 7 1 2 2 (J P , A)

特開 2 0 1 0 - 2 0 2 6 4 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 0 1 N

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)