

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5905908号
(P5905908)

(45) 発行日 平成28年4月20日 (2016. 4. 20)

(24) 登録日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/54 (2006. 01)
 C O 7 D 307/94 (2006. 01)
 C O 7 C 233/52 (2006. 01)
 C O 7 C 69/75 (2006. 01)
 C O 7 C 229/48 (2006. 01)

C O 7 D 209/54 C S P
 C O 7 D 307/94
 C O 7 C 233/52
 C O 7 C 69/75 Z
 C O 7 C 229/48

請求項の数 22 (全 208 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-553914 (P2013-553914)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月14日 (2012. 2. 14)
 (65) 公表番号 特表2014-506886 (P2014-506886A)
 (43) 公表日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/052521
 (87) 国際公開番号 W02012/110519
 (87) 国際公開日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)
 審査請求日 平成27年2月12日 (2015. 2. 12)
 (31) 優先権主張番号 11154805.3
 (32) 優先日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/443, 852
 (32) 優先日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢敦

最終頁に続く

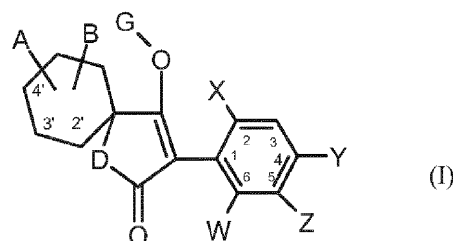
(54) 【発明の名称】 治療のための置換された3- (ピフェニル-3-イル) -8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン類およびハロゲン-置換されたスピロ環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) の化合物。

【化1】



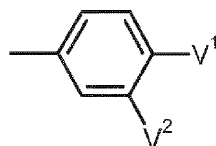
〔式中、

Wは水素、塩素、臭素、メチル、エチルまたはメトキシを表し、

Xは塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシを表し、

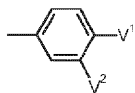
YおよびZは互いに独立に、水素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロエトキシを表し、または下記の基：

【化 9】



を表し、この場合に、基 Y または Z のうち的一方のみが

【化 10】



10

を表すことができ、

V^1 はフッ素または塩素を表し、

V^2 は水素、フッ素または塩素を表し、

A はフッ素を表し、

B はフッ素または隣接する炭素原子への結合を表し、

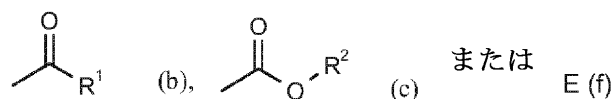
ただし、A および B は 4' 位で同一の炭素原子に結合しており、

D は NH または酸素を表し、

G は水素 (a) を表し、または下記の基：

20

【化 2】



のうちの一つを表し、

E は金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

R^1 は、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_2$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルを表し、塩素によってモノ置換されていても良いフェニルを表し、またはチエニルを表し、

30

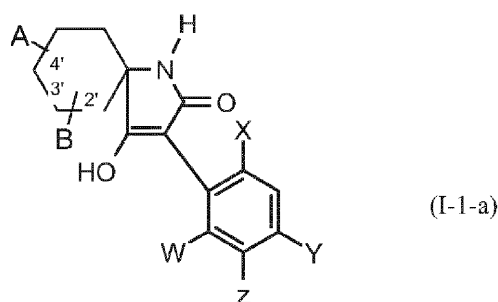
R^2 は、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニルまたはベンジルを表す。

]

【請求項 2】

(A) 下記式 (I-1-a) の化合物：

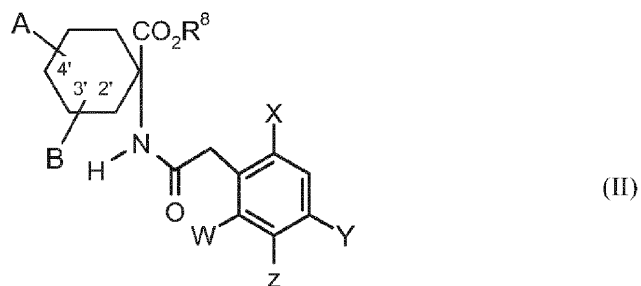
【化 12】



40

(式中、A、B、W、X、Y および Z は請求項 1 に記載の意味を有する。) を得るため、
下記式 (I I) の化合物：

【化 1 3】

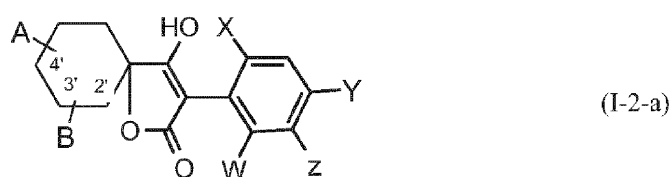


10

(式中、A、B、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有し、
R⁸はアルキルを表す。)を、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合させ、

(B) 下記式 (I-2-a) の化合物：

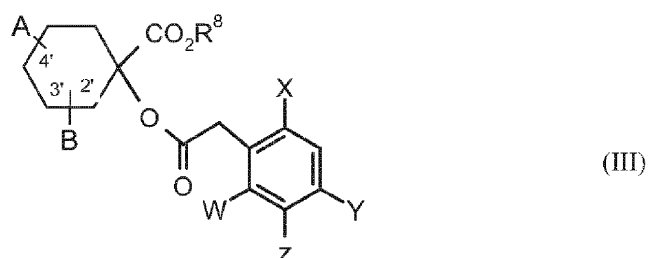
【化 1 4】



20

(式中、A、B、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を得るため、
下記式 (I I I) の化合物：

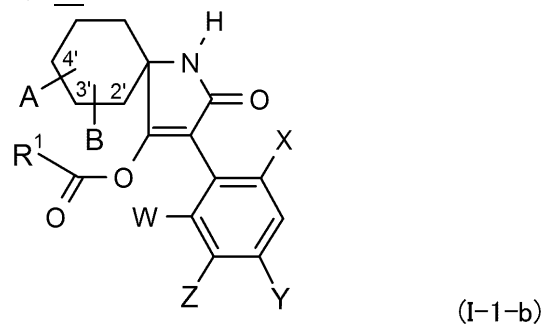
【化 1 5】



30

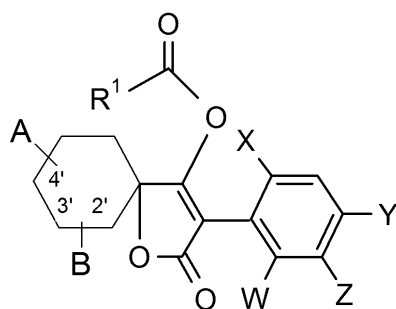
(式中、A、B、W、X、Y及びZは請求項1に記載の意味を有し、R⁸はアルキルを表す。)を、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合させ、

(C) 式 (I-1-b)：



40

および (I-2-b) の化合物：



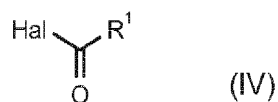
(I-2-b)

10

(R^1 、A、B、D、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する)を得るため、上記の式(I-1-a)および(I-2-a)の個々の化合物(A、B、D、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を、各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、

α) 下記式(IV)の化合物:

【化16】



(IV)

20

(式中、

R^1 は請求項1に記載の意味を有し、

Halはハロゲンを表す。)と、

または

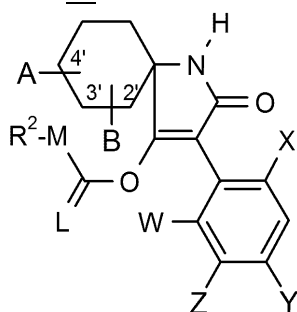
β) 下記式(V)のカルボン酸無水物:

【化17】



(式中、 R^1 は請求項1に記載の意味を有する。)と反応させ、

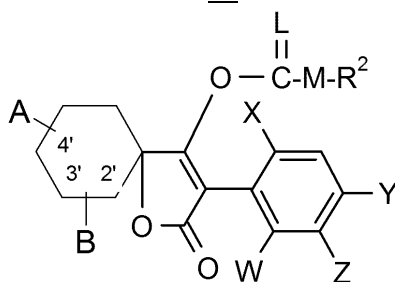
(D)式(I-1-c):



(I-1-c)

40

および(I-2-c)の化合物:



(I-2-c)

50

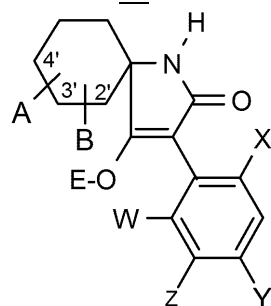
(R^2 、A、B、D、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有し、MおよびLは酸素を表す。)を得るため、上記で示した式(I-1-a)および(I-2-a)の個々の化合物(A、B、D、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、下記式(VI)のクロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステル:

【化18】



10

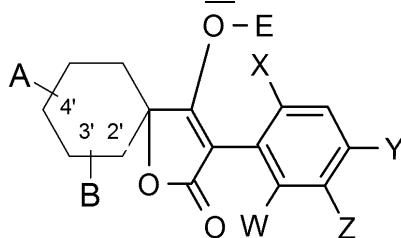
(式中、 R^2 は請求項1に記載の意味を有し、Mは酸素を表す。)と反応させ、
(H)式(I-1-f):



(I-1-f)

20

および(I-2-f)の化合物:

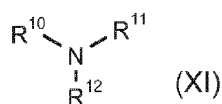
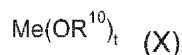


(I-2-f)

30

(E、A、B、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を得るため、式(I-1-a)および(I-2-a)の個々の化合物(A、B、D、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下に、下記式(X)または(XI)の金属化合物もしくはアミン:

【化22】



40

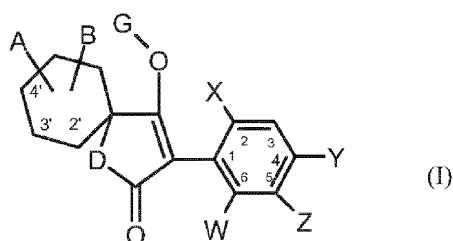
(式中、

Meは1価もしくは2価の金属を表し、

tは1または2の数字を表し、

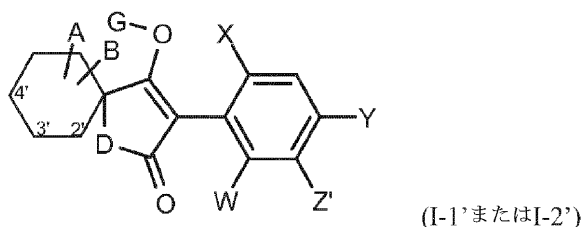
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} は互いに独立に、水素またはアルキルを表す。)と反応させ、

(Ja)上記で示した式(I)の化合物:



(A、B、D、G、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を得るため、下記式(I-1')および(I-2')の化合物：
【化25】

10

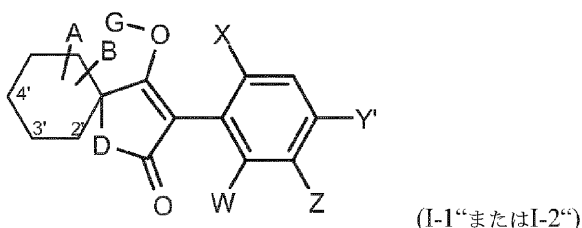


(A、B、D、G、W、XおよびYは請求項1に記載の意味を有し、Z'は臭素またはヨウ素を表す。)を、

20

(Jβ)上記で示した式(I)の化合物(A、B、D、G、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を得るため、下記式(I-1'')および(I-2'')の化合物：

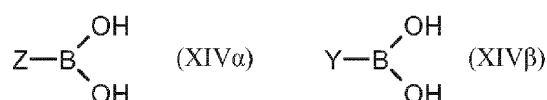
【化26】



30

(A、B、D、G、W、XおよびZは上記の意味を有し、Y'は臭素またはヨウ素を表す。)を、溶媒の存在下に、触媒の存在下に、および塩基の存在下に、カップリング可能な(ヘト)アリール誘導体である下記式(XIVα)および(XIVβ)のフェニルボロン酸類：

【化27】

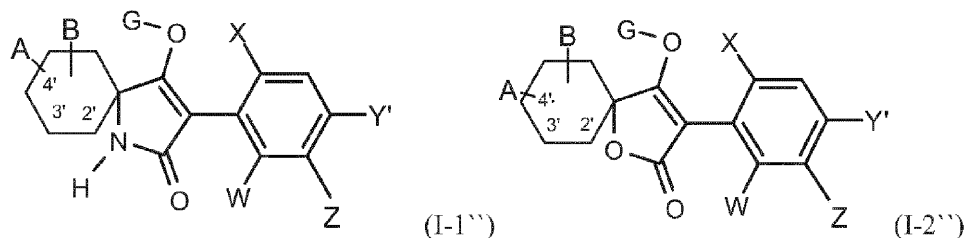


40

もしくはこれらのエステルとカップリングさせ、

(K)上記で示した式(I)の化合物(A、B、G、W、X、YおよびZは請求項1に記載の意味を有する。)を得るため、下記式(I-1'')および(I-2'')の化合物：

【化 2 8】



(A、B、G、W、XおよびZは請求項1に記載の意味を有し、Y'は臭素またはヨウ素を表す。)を、溶媒の存在下に、銅塩の存在下に、そして塩基の存在下に、下記式(XV)

【化 2 9】



と反応させて、臭素またはヨウ素原子の交換を行う、請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項3】

請求項2に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、(Jβ)での触媒がPd錯体であることを特徴とする、前記製造方法。

【請求項4】

請求項2に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、(Jβ)での塩基が炭酸ナトリウムまたはリン酸カリウムであることを特徴とする、前記製造方法。

【請求項5】

少なくとも一つの請求項1に記載の式(I)の化合物を含む農薬および／または除草剤および／または殺菌剤。

【請求項6】

請求項1に記載の式(I)の化合物を有害生物および／または該生物の生息場所に作用させる、有害動物および／または望ましくない植物および／または真菌の防除方法、ただし、ヒトを治療するための方法を除く。

【請求項7】

有害動物および／または望ましくない植物および／または真菌を防除するための請求項1に記載の式(I)の化合物の使用、ただし、ヒトを治療するための使用を除く。

【請求項8】

請求項1に記載の式(I)の化合物を増量剤および／または界面活性剤と混合する、農薬および／または除草剤および／または殺菌剤の製造方法。

【請求項9】

農薬および／または除草剤および／または殺菌剤の製造のための請求項1に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項10】

成分として、

a') A、B、D、G、W、X、YおよびZが請求項1に記載の意味を有する少なくとも1種類の請求項1に記載の式(I)の化合物および

(b') 次の化合物群：S1、S2、S3、S4、S5、S6、S7、S8、S9、S10、S11、S12、S13、S14、S15、S16からの少なくとも1種類の作物適合性改善性化合物

を含む有効量の活性化合物組み合わせ剤を含む組成物であって、上記化合物群が以下のとおりである前記組成物。

[・S1)の化合物：

10

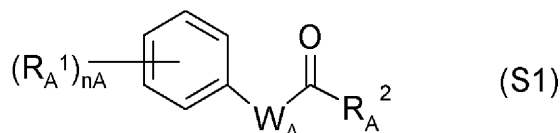
20

30

40

50

【化 8】



[記号および指数は下記の意味を有し、

n_A は 0 から 5 の自然数であり；

R_A^1 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ニトロまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルであり；

W_A は、N および O の 1 から 3 個の環ヘテロ原子を有する部分不飽和もしくは芳香族の 5 員複素環の群からの置換されていないか置換されている 2 価複素環基であり、その環には少なくとも 1 個の窒素原子および最大で 1 個の酸素原子が存在し、

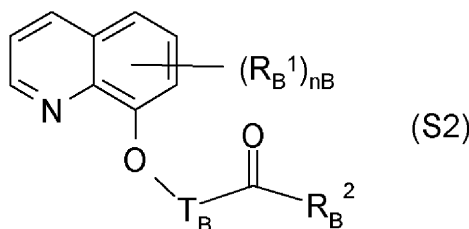
R_A^2 は、 OR_A^3 、 SR_A^3 もしくは $NR_A^3 R_A^4$ または少なくとも 1 個の窒素原子および 3 個以下のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和の 3 から 7 員複素環（それは窒素原子を介して (S1) におけるカルボニル基に結合しており、置換されていないか $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシもしくは置換されていても良いフェニルの群からの基によって置換されている。）であり；

R_A^3 は、水素または置換されていないか置換されている脂肪族炭化水素基であり；

R_A^4 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシまたは置換されているまたは置換されていないフェニルである]、

S2) 下記式 (S2) の化合物：

【化 10】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

R_B^1 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ニトロまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルであり；

n_B は、0 から 5 の自然数であり；

R_B^2 は、 OR_B^3 、 SR_B^3 もしくは $NR_B^3 R_B^4$ または少なくとも 1 個の窒素原子および 3 個以下のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和の 3 から 7 員複素環（それは窒素原子を介して (S2) におけるカルボニル基に結合しており、置換されていないか $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシもしくは置換されていても良いフェニルの群からの基によって置換されている。）であり；

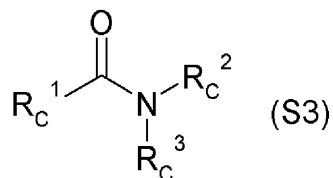
R_B^3 は、水素または置換されていないか置換されている脂肪族ヒドロカルビル基であり；

R_B^4 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシまたは置換されているまたは置換されていないフェニルであり；

T_B は、置換されていないか 1 個もしくは 2 個の $(C_1 - C_4)$ -アルキル基または $[(C_1 - C_3)$ -アルコキシ] -カルボニルによって置換されている $(C_1$ または $C_2)$ -アルカンジイル鎖である。]、

S3) 下記式 (S3) の化合物：

【化 1 1】



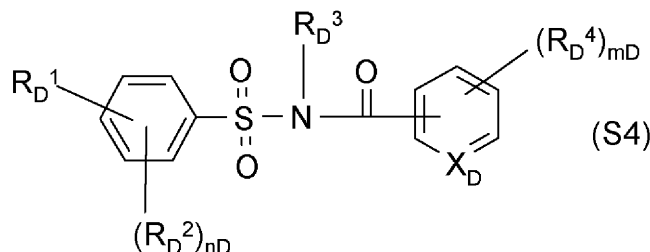
[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

R_C^1 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - ハロアルケニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ - シクロアルキルであり；

R_C^2 、 R_C^3 は同一であるか異なっており、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - ハロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルカルバモイル - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニルカルバモイル - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシ - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、ジオキサニル - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、チアゾリル、フリル、フリルアルキル、チエニル、ピペリジル、置換されているまたは置換されていないフェニルであり、または R_C^2 および R_C^3 が一体となって、置換されているまたは置換されていない複素環を形成している。]

S 4) 下記式 (S 4) の化合物およびその塩：

【化 1 2】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

X_D は CH または N であり；

R_D^1 は $\text{CO} - \text{NR}_D^5 \text{R}_D^6$ または $\text{NHCO} - \text{R}_D^7$ であり；

R_D^2 は、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルコキシ、ニトロ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルスルホニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシカルボニルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルカルボニルであり；

R_D^3 は、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニルまたは $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニルであり；

R_D^4 は、ハロゲン、ニトロ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - ハロアルコキシ、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ - シクロアルキル、フェニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシ、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルチオ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルスルフィニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルスルホニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシカルボニルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルカルボニルであり；

R_D^5 は、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ - シクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_6)$ - シクロアルケニル、フェニルまたは窒素、酸素および硫黄の群からの v_D 個のヘテロ原子を含む 3 から 6 員複素環であり、後者の 7 種類の基はそれぞれ、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - ハロアルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルキルスルフィニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルキルスルホニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ - シクロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシカルボニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルカルボニルおよびフェニル、そして環状

基の場合にはさらに $(C_1 - C_4)$ -アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルの群からの v_D 個の置換基によって置換されており；

R_D^6 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_6)$ -アルケニルまたは $(C_2 - C_6)$ -アルキニルであり、後者の3種類の基はハロゲン、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ -アルキルチオの群からの v_D 個の基によって置換されており、または

R_D^5 および R_D^6 が、それらが有する窒素原子とともに、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成しており；

R_D^7 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルであり、後者の2種類の基はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ -ハロアルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ -アルキルチオ、そしてさらに環状基の場合には $(C_1 - C_4)$ -アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルの群からの v_D 個の置換基によって置換されており；

n_D は0、1または2であり；

m_D は1または2であり；

v_D は0、1、2または3である。]、

S5) 以下の群から選択される活性化合物：

3, 4, 5-トリアセトキシ安息香酸エチル、

3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸、

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸、

4-ヒドロキシサリチル酸、

4-フルオロサリチル酸、

2-ヒドロキシ桂皮酸、

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボキサミド、および

2, 4-ジクロロ桂皮酸、

S6) 以下の群から選択される活性化合物：

1-メチル-3-(2-チエニル)-1, 2-ジヒドロキノキサリン-2-オン、

1-メチル-3-(2-チエニル)-1, 2-ジヒドロキノキサリン-2-チオン、

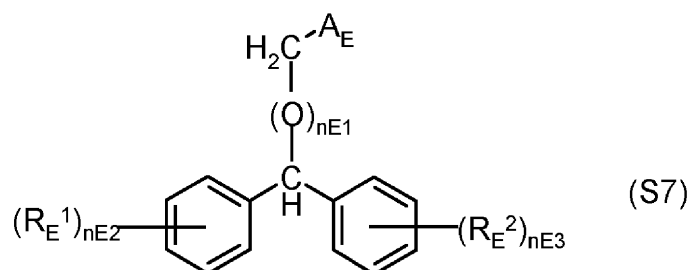
1-(2-アミノエチル)-3-(2-チエニル)-1, 2-ジヒドロキノキサリン-2-オン塩酸塩、

1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-6, 7-ジメチル-3-チオフェン-2-イルキノキサリン-2(1H)-オン、および

1-(2-メチルスルホニルアミノエチル)-3-(2-チエニル)-1, 2-ジヒドロキノキサリン-2-オン、

S7) 式(S7)の化合物：

【化16】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

R_E^1 、 R_E^2 はそれぞれ互いに独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルア

ミノ、ジ- (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ニトロであり；

A_E は、 $COOR_E^3$ または $COSR_E^4$ であり；

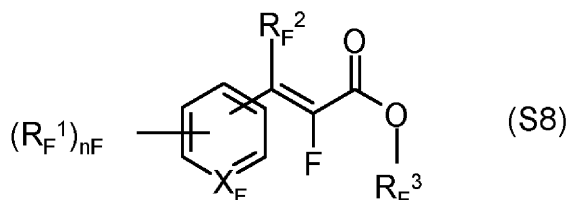
R_E^3 、 R_E^4 はそれぞれ互いに独立に、水素、(C_1-C_4) -アルキル、(C_2-C_6) -アルケニル、(C_2-C_4) -アルキニル、シアノアルキル、(C_1-C_4) -ハロアルキル、フェニル、ニトロフェニル、ベンジル、ハロベンジル、ピリジニルアルキルおよびアルキルアンモニウムであり、

n_E^1 は 0 または 1 であり、

n_E^2 、 n_E^3 はそれぞれ互いに独立に 0、1 または 2 である。]、

S 8) 式 (S 8) の化合物：

【化 1 7】



[式中、

X_F は CH または N であり、

n_E は、 $X_F = N$ の場合、0 から 4 の整数であり、

$X_F = CH$ の場合、0 から 5 の整数であり、

R_E^1 は、ハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル、(C_1-C_4) -ハロアルキル、(C_1-C_4) -アルコキシ、(C_1-C_4) -ハロアルコキシ、ニトロ、(C_1-C_4) -アルキルチオ、(C_1-C_4) -アルキルスルホニル、(C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いフェノキシであり、

R_E^2 は、水素または (C_1-C_4) -アルキルであり、

R_E^3 は、水素、(C_1-C_8) -アルキル、(C_2-C_4) -アルケニル、(C_2-C_4) -アルキニルまたはアリールであり、上記炭素含有基のそれぞれは、置換されていないか 1 以上のハロゲンおよびアルコキシからなる群からの同一もしくは異なる基によって置換されている。] またはその塩、

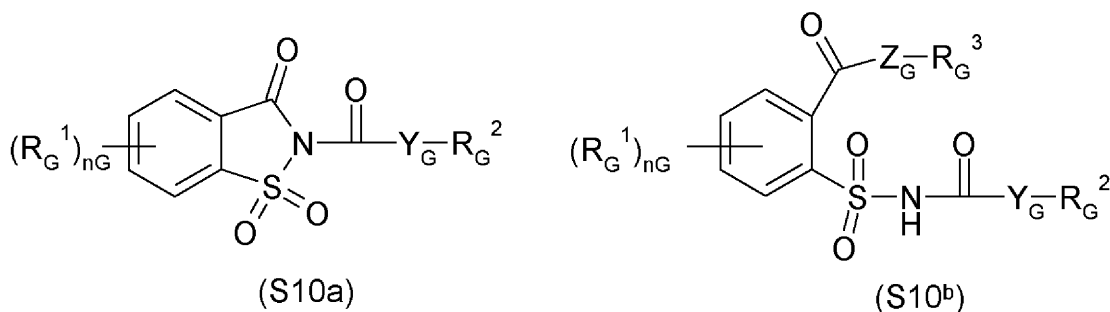
S 9) 以下の群から選択される活性化合物：

1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-エチル-3-(5-テトラゾリルカルボニル)-2-キノロン、および

1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-3-(5-テトラゾリルカルボニル)-2-キノロン、

S 10) 式 (S 10^a) または (S 10^b) の化合物：

【化 1 8】



[式中、

R_G^1 はハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル、メトキシ、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 であり、

10

20

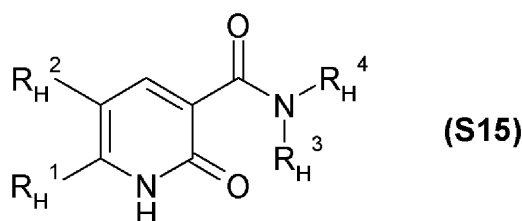
30

40

50

Y_G 、 Z_G はそれぞれ互いに独立にOまたはSであり、
 n_G は0から4の整数であり、
 R_G^2 は (C_1-C_{16}) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、アリール、ベンジル、ハロベンジルであり、
 R_G^3 は水素または (C_1-C_6) アルキルである]、
 S11) 以下の群から選択される活性化合物：
 「オキサベトリニル」 (Z) -1, 3-ジオキサラン-2-イルメトキシイミノ(フェニル)アセトニトリル(S11-1)、
 「フルキソフェニム」 $(1-(4\text{-クロロフェニル})-2, 2, 2\text{-トリフルオロ-1-エタノン-O-(1, 3-ジオキサラン-2-イルメチル)オキシム})$ (S11-2) および
 「シオメトリニル」または「CGA-43089」 (Z) -シアノメトキシイミノ(フェニル)アセトニトリル(S11-3)、
 S12) 以下の活性化合物：
 [(3-オキソ-1H-2-ベンゾチオピラン-4(3H)-イリデン)メトキシ]酢酸メチル(S12-1)、
 S13) 以下の群(S13)からの1以上の化合物：
 「無水ナフタリン酸」(無水1, 8-ナフタリンジカルボン酸)(S13-1)、
 「フェンクロリム」(4, 6-ジクロロ-2-フェニルピリミジン)(S13-2)、
 「フルラゾール」(ベンジル-2-クロロ-4-トリフルオロメチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート)(S13-3)
 「CL304415」(4-カルボキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-酢酸)(S13-4)、
 「MG191」(2-ジクロロメチル-2-メチル-1, 3-ジオキサラン)(S13-5)、
 「MG-838」(2-プロペニル1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン-4-カルボジチオエート)(S13-6)、
 「ジスルホトン」(O, O-ジエチルS-2-エチルチオエチルホスホロジチオエート)(S13-7)、
 「ジエトラート」(O, O-ジエチルO-フェニルホスホロチオエート)(S13-8) および
 「メフェナート」(4-クロロフェニルメチルカーバメート)(S13-9)、
 S14) 以下の群から選択される化合物、
 「ジメピペラート」または「MY-93」(S-1-メチル-1-フェニルエチルピペリジン-1-カルボチオエート)、
 「ダイムロン」または「SK23」(1-(1-メチル-1-フェニルエチル)-3-p-トリル尿素)、
 「クミルロン」=「JC-940」(3-(2-クロロフェニルメチル)-1-(1-メチル-1-フェニルエチル)尿素)、
 「メトキシフェノン」または「NK049」(3, 3'-ジメチル-4-メトキシベンゾフェノン)、 および
 「CSB」(1-ブromo-4-(クロロメチルスルホニル)ベンゼン)、
 S15) 式(S15)の化合物またはその互変異体：

【化19】



10

20

30

40

50

[式中、

R_{H1} は $(C_1 - C_6)$ - ハロアルキル基であり、

R_{H2} は水素またはハロゲンであり、

R_{H3} 、 R_{H4} はそれぞれ互いに独立に水素、 $(C_1 - C_{16})$ - アルキル、 $(C_2 - C_{16})$ - アルケニルまたは $(C_2 - C_{16})$ - アルキニル（後者の 3 種類の基のそれぞれは、置換されていないか、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ $[(C_1 - C_4)$ - アルキル] - アミノ、 $[(C_1 - C_4)$ - アルコキシ] - カルボニル、 $[(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ] - カルボニル、置換されていないまたは置換されている $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換されていないまたは置換されているフェニル、および置換されていないまたは置換されている複素環の群からの 1 以上の基によって置換されている。) であり、

10

または環の一方の側で 4 から 6 員の飽和もしくは不飽和炭素環に縮合した $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_4 - C_6)$ - シクロアルケニル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、または環の一方の側で 4 から 6 員の飽和もしくは不飽和炭素環に縮合した $(C_4 - C_6)$ - シクロアルケニル（後者の 4 種類の基のそれぞれは、置換されていないか、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ $[(C_1 - C_4)$ - アルキル] アミノ、 $[(C_1 - C_4)$ - アルコキシ] カルボニル、 $[(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ] カルボニル、置換されていないまたは置換されている $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換されていないまたは置換されているフェニル、および置換されていないまたは置換されている複素環の群からの 1 以上の基によって置換されている。) であり、

20

または

R_{H3} は、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニルオキシ、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニルオキシまたは $(C_2 - C_4)$ - ハロアルコキシであり、

R_{H4} は水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、または

R_{H3} および R_{H4} が、直接結合した窒素原子と一体となって、4 から 8 員のヘテロ環であり、その環はその窒素原子以外に、N、O および S の群からの別の環ヘテロ原子を含んでいても良く、置換されていないか、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオの群からの 1 以上の基によって置換されている。]、および

30

S 16) 以下の群から選択される活性化合物：

(2, 4-ジクロロフェノキシ) 酢酸 (2, 4-D)、

(4-クロロフェノキシ) 酢酸、

(R, S) - 2 - (4-クロロ-*o*-トリルオキシ) プロピオン酸 (メコプロップ)、

4 - (2, 4-ジクロロフェノキシ) 酪酸 (2, 4-DB)、

(4-クロロ-*o*-トリルオキシ) 酢酸 (MCPA)、

40

4 - (4-クロロ-*o*-トリルオキシ) 酪酸、

4 - (4-クロロフェノキシ) 酪酸、

3, 6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸 (ジカンバ)、および

3, 6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸 1 - (エトキシカルボニル) エチル (ラクチジクロール-エチル)]

【請求項 11】

請求項 10 に記載の組成物を、植物またはその周囲に作用させる望ましくない植物の防除方法。

【請求項 12】

望ましくない植物を防除するための請求項 10 に記載の組成物の使用。

50

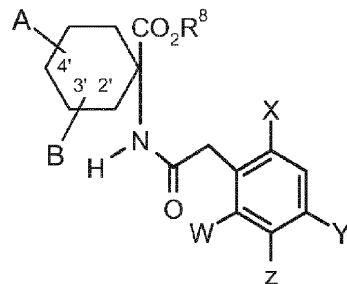
【請求項 13】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物および請求項 10 に記載の作物適合性改善性化合物を、植物またはその周囲に、時間的に近くで順次にて別個に作用させる、望ましくない植物の防除方法。

【請求項 14】

下記式 (I I) の化合物。

【化 30】



10

(II)

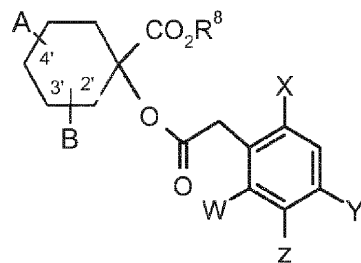
[式中、

A、B、W、X、Y および Z は 請求項 1 に記載 の意味を有し、
 R^8 はアルキルを表す。]

【請求項 15】

下記式 (I I I) の化合物。

【化 31】



(III)

20

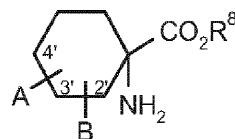
30

[式中、A、B、W、X、Y 及び Z は請求項 1 に記載の意味を有し、 R^8 は アルキルを表す。]

【請求項 16】

下記式 (X V I) の化合物。

【化 32】



(XVI)

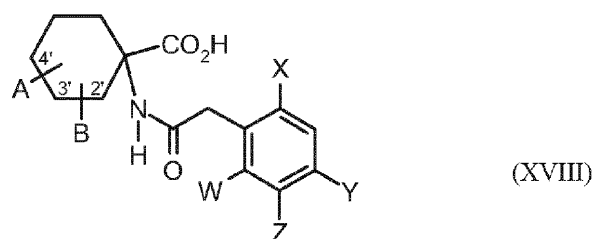
40

[式中、A および B は 請求項 1 に記載の意味を有し、 R^8 は アルキルを表す。]、ただし、1-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを除く。

【請求項 17】

下記式 (X V I I I) の化合物。

【化 3 3】



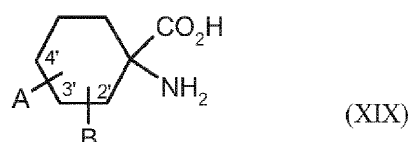
[式中、A、B、W、X、YおよびZは請求項 1 に記載の意味を有する。]

10

【請求項 1 8】

下記式 (XIX) の化合物。

【化 3 4】



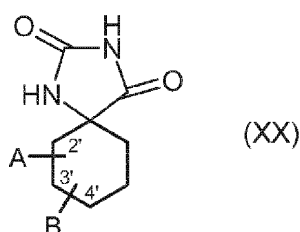
[式中、AおよびBは請求項 1 に記載の意味を有する。]、ただし、1-アミノ-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸を除く。

20

【請求項 1 9】

下記式 (XX) の化合物。

【化 3 5】



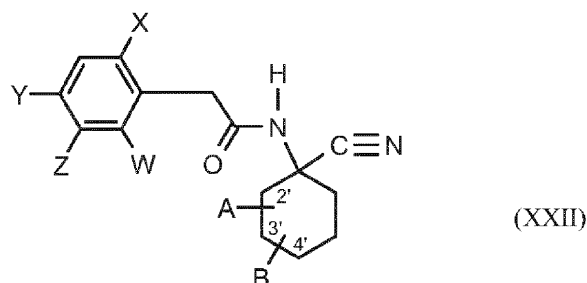
30

[式中、AおよびBは請求項 1 に記載の意味を有する。]

【請求項 2 0】

下記式 (XXI) の化合物。

【化 3 6】



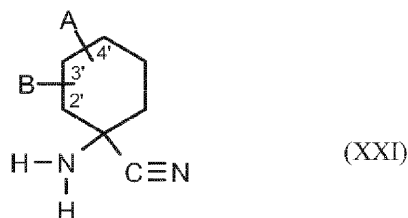
40

[式中、A、B、W、X、YおよびZは請求項 1 に記載の意味を有する。]

【請求項 2 1】

下記式 (XXI) の化合物。

【化 3 7】



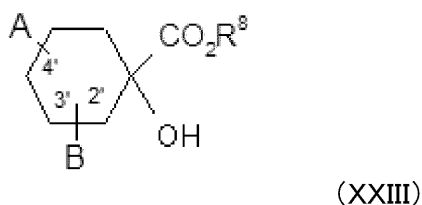
[式中、AおよびBは請求項1に記載の意味を有する。]

【請求項 2 2】

10

下記の式 (X X I I I) の化合物。

【化 3 8】



[式中、AおよびBは請求項1に記載の意味を有し、R⁸はアルキルを表す。]

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、治療のための置換されている式 (I a) の 3 - (ピフェニル - 3 - イル) - 8, 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - アザスピロ [4. 5] デク - 3 - エン - 2 - オン類、本発明による化合物を含む医薬組成物、そして、治療における、特に腫瘍障害の予防および／または治療のためのそれらの使用に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アセチル - CoA カルボキシラーゼ (ACC) は、細胞性脂肪酸ホメオスタシスにおいて重要な役割を担う。ACC は、ATP - 依存的にアセチル - CoA のマロニル - CoA へのカルボキシル化を触媒するビオチン含有酵素である (Kim, 1997; Harwood, 2005; Tong, 2005)。2つの半反応、すなわちビオチンカルボキシラーゼ (BC) 反応およびカルボキシルトランスフェラーゼ (CT) 反応として進行するこの反応は、脂肪酸生合成の最初の導入段階であり、その経路の律速段階である。

30

【0 0 0 3】

二つの異なる遺伝子によりコードされる2種類のヒトACCアイソフォーム、すなわちACC1およびACC2が知られている (Lutfi ABU-ELHEIGA et al., 1995, Jane WIDMER, et al., 1996)。ACC1は脂肪合成組織 (肝臓、脂肪組織) において発現され、サイトゾルに局在しており、FASNによる長鎖脂肪酸のデ・ノボ合成およびその後の鎖伸張のためのC2ユニットドナーとして機能するマロニル - CoA プールを満たす。ACC2は、特に酸化組織 (肝臓、心臓、骨格筋) において発現され (Bianchi et al., 1990; Kim, 1997)、ミトコンドリアと関連して、第二のマロニル - CoA プールを制御する。これは、β - 酸化に対して、ミトコンドリアへの長鎖脂肪酸の進入を促進する酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼIを阻害することにより脂肪酸酸化を制御する (Milgraum LZ, et al., 1997, Widmer J. et al., 1996)。両酵素は、非常に高い配列相同性を有しており、転写、翻訳および翻訳後の機序の組合せによって同様に制御される。ヒトおよび動物の両方において、A

40

50

CC活性は、多くの食事、ホルモンならびにクエン酸によるアロステリック活性化、長鎖脂肪酸によるフィードバック阻害、可逆的リン酸化および／または改変遺伝子発現による酵素産生の不活性化もしくは調節などのその他の生理的機序の厳格な制御下にある。

【0004】

ACC1ノックアウトマウスは、胚致死性である（Swinne, et al., 2006, Abu-Elheiga, et al. 2005）。ACC2ノックアウトマウスは、骨格および心筋中のマロニル-CoA濃度の低下、筋肉中の脂肪酸酸化の増加、肝脂肪レベルの低下、全身の脂肪量低下、骨格筋中のUCP3レベル上昇（より高いエネルギー消費量の指標として）、体重低下、遊離脂肪酸の血漿濃度の低下、血漿グルコースレベルの低下、組織グリコーゲン量の低下を示し、それらは食事誘発性の糖尿病および肥満に対して保護される（Abu-Elheiga et al., 2001, 2003; Oh et al., 2005）。

10

【0005】

脂肪合成組織での脂肪酸合成および酸化組織での脂肪酸酸化への関与に加えて、多くの腫瘍細胞で、ACCの上昇および脂質生成増加が認められている（Swinne, et al., 2004, Heemers, et al., 2000, Swinne, et al., 2002, Rossi, et al., 2003, Milgram, et al., 1997, Yahagi, et al., 2005）。非常に高い確率で、この表現型は、腫瘍の発生および進行に関与する。しかしながら、関与する調節機序は依然として解明すべき必要性がある。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

EP0454782およびUS5759837は、腫瘍細胞成長を阻害するための脂肪酸合成の阻害剤の使用を保護している。環状ケトエノール類は開示されていない。

【0007】

植物および／または昆虫のACCを阻害できる多くの物質が発見されている。

【0008】

欧州特許EP1066258B1に対応しておりWO 99/48869として公開されたPCT出願であるPCT/EP99/01787は、新規なアリールフェニル置換された環状ケトエノール類、複数のその製造方法および農薬および除草剤としてのその使用に言及している。

30

【0009】

3-アシルピロリジン-2, 4-ジオン類は、医薬特性を有すると報告されている（S. Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 15 1120 (1967)）。さらに、N-フェニルピロリジン-2, 4-ジオン類は、R. SchmiererおよびH. Mildemberger (Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095)により合成されている。これらの化合物の生理活性は記述されていない。

【0010】

EP-A-0262399およびGB-A-2266888は、類似構造の化合物（3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン類）を開示しているが、これらにおいて除草活性、殺虫活性および殺ダニ活性は全く知られていない。置換されていない二環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体（EP-A-355599、EP-A-415211およびJP-A-12-053670）および置換された単環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体（EP-A-377893およびEP-A-442077）が除草活性、殺虫活性または殺ダニ活性を有することが知られている。

40

【0011】

さらに知られているものには、多環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体（EP-A-442073）および1H-アリールピロリジンジオン誘導体（EP-A-

50

4 5 6 0 6 3、EP-A-5 2 1 3 3 4、EP-A-5 9 6 2 9 8、EP-A-6 1 3 8
8 4、EP-A-6 1 3 8 8 5、WO 9 5 / 0 1 9 7 1、WO 9 5 / 2 6 9 5 4、W
O 9 5 / 2 0 5 7 2、EP-A-0 6 6 8 2 6 7、WO 9 6 / 2 5 3 9 5、WO 9
6 / 3 5 6 6 4、WO 9 7 / 0 1 5 3 5、WO 9 7 / 0 2 2 4 3、WO 9 7 / 3 6
8 6 8、WO 9 7 / 4 3 2 7 5、WO 9 8 / 0 5 6 3 8、WO 9 8 / 0 6 7 2 1、
WO 9 8 / 2 5 9 2 8、WO 9 9 / 2 4 4 3 7、WO 9 9 / 4 3 6 4 9、WO 9
9 / 4 8 8 6 9、WO 9 9 / 5 5 6 7 3、WO 0 1 / 1 7 9 7 2、WO 0 1 / 2 3
3 5 4、WO 0 1 / 7 4 7 7 0、WO 0 3 / 0 1 3 2 4 9、WO 0 3 / 0 6 2 2 4
4、WO 2 0 0 4 / 0 0 7 4 4 8、WO 2 0 0 4 / 0 2 4 6 8 8、WO 0 4 / 0 6
5 3 6 6、WO 0 4 / 0 8 0 9 6 2、WO 0 4 / 1 1 1 0 4 2、WO 0 5 / 0 4 4
7 9 1、WO 0 5 / 0 4 4 7 9 6、WO 0 5 / 0 4 8 7 1 0、WO 0 5 / 0 4 9 5
6 9、WO 0 5 / 0 6 6 1 2 5、WO 0 5 / 0 9 2 8 9 7、WO 0 6 / 0 0 0 3 5
5、WO 0 6 / 0 2 9 7 9 9、WO 0 6 / 0 5 6 2 8 1、WO 0 6 / 0 5 6 2 8 2
、WO 0 6 / 0 8 9 6 3 3、WO 0 7 / 0 4 8 5 4 5、DEA 1 0 2 0 0 5 0 5 9 8
9 2、WO 0 7 / 0 7 3 8 5 6、WO 0 7 / 0 9 6 0 5 8、WO 0 7 / 1 2 1 8 6
8、WO 0 7 / 1 4 0 8 8 1、WO 0 8 / 0 6 7 8 7 3、WO 0 8 / 0 6 7 9 1 0
、WO 0 8 / 0 6 7 9 1 1、WO 0 8 / 1 3 8 5 5 1、WO 0 9 / 0 1 5 8 0 1、
WO 0 9 / 0 3 9 9 7 5、WO 0 9 / 0 4 9 8 5 1、WO 0 9 / 1 1 5 2 6 2、W
O 1 0 / 0 5 2 1 6 1、WO 1 0 / 0 6 3 3 7 8、WO 1 0 / 0 6 3 6 7 0、WO 1
0 / 0 6 3 3 8 0、WO 1 0 / 0 6 6 7 8 0、WO 1 0 / 1 0 2 7 5 8、WO 2 0 1 0
/ 1 3 5 9 1 4、WO 2 0 1 1 / 0 6 7 1 3 1、WO 2 0 1 1 / 0 6 7 1 3 5、WO
2 0 1 1 / 0 6 7 2 0 3 および WO 2 0 1 1 / 0 6 7 2 4 0) がある。

10

20

【0012】

さらに、ケタール置換された1H-アリアルピロリジン-2，4-ジオン類がWO 9
9 / 1 6 7 4 8 から知られており、(スピロ)-ケタール置換されたN-アルコキシア
ルコキシ置換されたアリアルピロリジンジオン類がJP-A-1 4 2 0 5 9 8 4 および I
t o M. et al., Bioscience, Biotechnology
and Biochemistry 67, 1 2 3 0 - 1 2 3 8, (2003) から知
られている。さらに、WO 0 6 / 0 2 4 4 1 1 が、ケトエノール類を含む除草剤組成物
を開示している。

30

【0013】

WO 2 0 0 8 / 0 2 2 7 2 5 には、ウィルス障害の治療のための4'-ビフェニル置
換されたテトロン酸誘導体が開示されている。

【0014】

WO 2 0 0 5 / 0 8 9 1 1 8 および WO 2 0 0 7 / 0 3 9 2 8 6 には、概論として治
療のための窒素含有二環式構造が開示されている。しかしながら、5'-ビフェニル置換
された環状ケトエノール類は具体的に言及されていない。

【0015】

驚くべきことに、先行技術に記述されたアリアル置換された環状ケトエノール類の特定
の下位群が、ヒトACCも阻害し、障害の治療に好適であることが認められている。

40

【0016】

殺虫剤または除草剤として知られる構造が本発明の目的を達成するか否か、そして殺虫
剤または除草剤として知られる構造のいずれが本発明の目的を達成するか、すなわちヒト
の障害の治療に使用できる構造を代表するかは予想できるものではなかった。

【0017】

本願人は、障害の治療に関して本発明による式(Ia)の3-(ビフェニル-3-イル)
-8，8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デク-3-エン-
2-オン類が先行技術に記載されていることは知らず、特に腫瘍障害の治療に関して記載
されていることは知らない。

【0018】

50

この先行技術に基づく、本発明の目的は、障害治療のための構造を提供することにある。

【0019】

特に、本発明による構造は、腫瘍障害の予防および治療に好適であるはずであり、先行技術で公知の構造に勝る利点を有する。

【0020】

ここで特に興味深いものは、ヒトACC2に対して選択的である化合物、すなわちヒトACC2と比較してより強力にヒトACC1を阻害する化合物である。

【0021】

提供されるべきものは特には、強力にヒトACC1を阻害する障害の療法のための構造である。求められる構造は、ヒトACC2と比較してより強力にヒトACC1を阻害するべきである。すなわちそれらはヒトACC2に対して選択的であるべきである。

【0022】

好ましくは、障害治療のために提供される構造はさらに、下記の特徴のうちの一つ、より良好にはまたは最良には全てをも有する。

【0023】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで300nM未満、より良好には200nM未満、さらに良好には100nM未満のIC₅₀でヒトACC1を阻害する。

【0024】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、0.5μM超、より良好には1.5μM超、さらに良好には2μM超のIC₅₀でヒトACC2を阻害する。

【0025】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、ヒトACC2阻害におけるIC₅₀のヒトACC1の阻害におけるIC₅₀の比は、少なくとも因数8、より良好には少なくとも因数15、さらに良好には少なくとも因数20である。

【0026】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、250nM未満、さらに良好には100nM未満、さらに良好には50nM未満のIC₅₀でMCF7細胞系の腫瘍細胞増殖を阻害する。

【0027】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、3未満、より良好には2.5未満のlogP/D値を有する。

【0028】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、3未満、より良好には2.5未満、さらに良好には2未満のlogMA値を有する。

【0029】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、1μmol/Lより大きいHSAタンパク質結合定数を有する。

【0030】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、記載のアッセイで、ヒト血漿タンパク質への結合に関して、0.1%超、より良好には0.2%超の遊離分画を有する。

【0031】

－1回の測定に従って、またはより良好には複数の測定の平均に従って、それらは、マウス血漿タンパク質およびヒト血漿タンパク質への結合に関する遊離分画の比として、因数15未満、より良好には10未満を有する。

【0032】

10

20

30

40

50

－それらは、許容される推定ヒト用量を生じる各種生物種の血漿タンパク質結合に関する遊離分画の比を有する。

【0033】

－それらは、許容される推定ヒト用量を生じ、医薬としての投与を可能とする薬物動態パラメータを有する。

【0034】

－それらは低いクリアランスを有する。

【0035】

－それらは高い生物学的利用能を有する。

【0036】

－それらは、中等度ないし高い分布容積を有する。

【0037】

－それらは、許容される推定ヒト用量を生じ、医薬としての投与を可能とする許容される相対的生物学的利用能を有する。

【0038】

－それらは、2週間以内の推定ヒト半減期を有する。

【0039】

－それらは、P C 3 異種移植マウスモデルでイン・ビボ活性を有する。

【0040】

－それらは、許容される推定ヒト用量を生じる血漿レベルで P C 3 異種移植マウスモデルにおいて活性を有する。

【0041】

－それらの推定ヒト1日用量は、患者当たり2 g未満、より良好には1 g未満である。

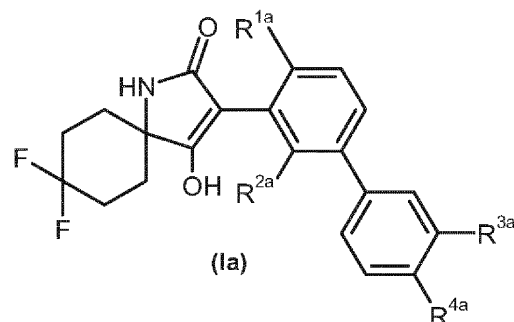
【課題を解決するための手段】

【0042】

驚くべきことに、式(I a)の化合物：

【0043】

【化1】



[式中、

R^{1a}は、メチル基または塩素原子を表し、

R^{2a}は、水素原子またはメチル基を表し、

R^{3a}は、水素またはフッ素原子を表し、

R^{4a}は、塩素またはフッ素原子を表す。] およびそれらの塩が、障害の治療に特に好適であることが見いだされており、本発明の目的が達成される。

【0044】

ここで、殺虫剤または除草剤として知られる構造が本発明の目的を達成するか否か、そしてそれらの構造のいずれが本発明の目的を達成するかは予測できなかったものである。すなわちそれらはヒト障害の治療で用いることができる構造を代表するものである。

【0045】

さらに、殺虫剤または除草剤として知られる構造がヒトACCを阻害するか否か、そしてどの構造が阻害するかはさらに予測できなかったものであり、ヒトアイソフォームの一

10

20

30

40

50

つに対する選択性を示すか否か、どれがそれを示すかはさらに予測できなかったものである。

【0046】

殺虫剤、殺菌剤または除草剤として知られる環状ケトエノールの大きい群から、式（I a）の化合物は驚くべきことに、ヒトACC類の良好な酵素阻害によって区別される。ここで、本発明による化合物は、ACC2に対して高い選択性を有し、特にACC1を阻害する。この性質は予測できなかったものであり、それによって本発明による化合物は、副作用が少ない治療に使える。望ましくない副作用は恐らくは、ヒトACC2の同時阻害によって引き起こされ、他方において効果は、主としてヒトACC1の阻害に基づいたものである。

10

【0047】

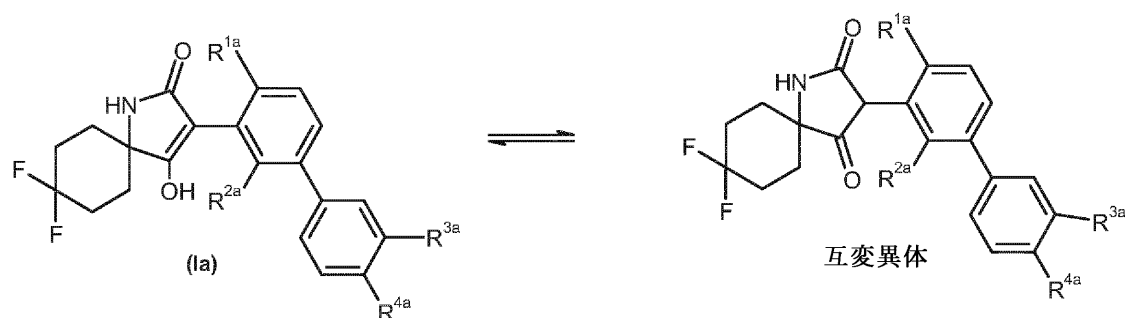
本発明はさらに、本発明による化合物の生理的に許容される塩の使用を包含する。

【0048】

本発明はまた、例えば下記のような本発明による式（I a）の化合物の互変異体の使用を包含する。

【0049】

【化2】



20

本発明による化合物（I a）の生理学的に許容される塩はまた、従来の塩基の塩、例として好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1から16個の炭素原子を有する有機アミンから誘導されるアンモニウム塩、例として好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジンなどがある。

30

【0050】

本発明はさらに、本発明による式（I a）の化合物および少なくとも1以上の別の活性化化合物を含む医薬、特に腫瘍障害の予防および／または治療のための医薬を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1は、腫瘍組織および相当する正常組織でのACC1発現をマイクロアレイによって測定した図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0052】

本発明による式（I a）の化合物は、全身のおよび／または局所的に作用し得る。それに関して、それは、好適な方法で、例えば、経口、非経口、経肺、経鼻、舌下、舌側（lingual）、口腔、直腸、皮膚、経皮、結膜、眼球（otic）経路で、またはインプラントもしくはステントとして投与される。

【0053】

本発明による式（I a）の化合物は、これら投与経路に適した投与形態で投与すること

50

ができる。

【0054】

経口投与に好適な投与形態は、先行技術に従って用いられるものであり、これは本発明による化合物を、迅速におよび／または改変された形で放出し、本発明による化合物を結晶形態および／または非晶質形態および／または溶解形態で含む、例えば、錠剤（非コート錠またはコート錠、例えば本発明による化合物の放出を制御する胃液耐性または溶解遅延性または不溶性のコティングのあるもの）、口腔内で迅速に崩壊する錠剤またはフィルム／ウェハ、フィルム／凍結乾燥物またはカプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、粒剤、ペレット、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾルまたは液剤である。

10

【0055】

非経口投与は、吸収段階の回避（例えば、静脈、動脈、心臓内、髄腔内または腰静脈投与）によるか、吸収の関与（例えば、筋肉、皮下、皮内、経皮または腹腔内経路によって）によって起こり得る。非経口投与に好適な投与形態には、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥品または無菌粉剤の形態での注射用および注入用製剤などがある。

【0056】

他の投与経路に好適な投与形態は、例えば、吸入（粉末吸入剤、ネブライザーなど）、経鼻用の滴剤、液剤もしくは噴霧剤；舌側、舌下または口腔投与用の錠剤、フィルム／ウェハまたはカプセル、坐剤、耳もしくは眼用製剤、腔カプセル、水系懸濁液（ローション、振盪混合物）、凍結懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば貼付剤）、ミ

20

【0057】

本発明による式（I a）の化合物は、言及した投与形態に変換することができる。これは、自体既知の方法で、不活性で無毒性の医薬として好適な補助剤と混合することによって行うことができる。これらの補助剤には、担体（例えば、微晶質セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿展剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸）、色素（例えば、無機顔料、例えば酸化鉄）および香味剤および／または矯味薬（odor correctants）などがある。

30

【0058】

本発明はさらに、代表的には1以上の不活性で無毒の医薬として好適な補助剤と共に本発明による式（I a）の化合物を含む医薬および上記の目的のためのそれらの使用を提供する。

【0059】

本発明による式（I a）の化合物は、自体公知の方法で、医薬製剤の業界で一般的な補助剤を含んだ活性化合物または複数の活性化合物を、所望の投与形態に変換することで医薬製剤に製剤する。

40

【0060】

補助剤として使用するのに適したものには、例えば担体、充填剤、崩壊剤、結合剤、保湿剤、流動促進剤、吸収剤および吸着剤、希釈剤、溶媒、共溶媒、乳化剤、可溶化剤、味覚矯正剤、着色剤、保存剤、安定剤、湿展剤、浸透圧を変えるための塩類または緩衝剤がある。

【0061】

参照すべき文献としては、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)がある。

【0062】

50

医薬製剤は、
固体形態で、例えば錠剤、糖衣錠、丸薬、坐剤、カプセル、経皮システムとして、または
半固体形態で、例えば軟膏、クリーム、ゲル、坐剤、乳濁液として、または
液体形態で、例えば液剤、チンキ剤、懸濁液または乳濁液として存在していることができる。

【0063】

本発明に関する補助剤は、例えば塩、糖類（単糖類、二糖類、三糖類、オリゴ糖類および／または多糖類）、タンパク質、アミノ酸、ペプチド、脂肪、ロウ類、オイル類、炭化水素およびその誘導体であり、それら補助剤は、天然起源のものであっても良く、合成もしくは部分合成によるものであっても良い。

10

【0064】

経口または経口投与に好適なものは、特には錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、粉剤、粒剤、トローチ、懸濁液、乳濁液または液剤である。非経口投与に好適なものは、特には懸濁液、乳濁液および特には液剤である。

【0065】

本発明は、本発明による式（I a）の化合物に関するものである。それらは、ヒト障害、特に腫瘍障害の予防および治療に用いることができる。

【0066】

本発明による式（I a）の化合物は、特には細胞増殖および／または細胞分裂を阻害もしくは低減するのに、および／またはアポトーシスを誘発する誘導するのに用いることができる。

20

【0067】

式（I a）の本発明による化合物は、例えば、

- －乾癬、
- －ケロイドおよび他の皮膚過形成、
- －良性前立腺肥大症（BPH）、
- －固体腫瘍および
- －血液系腫瘍

などの過剰増殖性障害の予防および／または治療に好適である。

30

【0068】

本発明に従って処置できる固形腫瘍は、例えば、乳房、気道、脳、生殖臓器、消化管、尿生殖路、眼球、肝臓、皮膚、頭部および頸部、甲状腺、副甲状腺、骨および結合組織の腫瘍、ならびにこれらの腫瘍の転移である。

【0069】

処置できる血液腫瘍は、例えば、

- －多発性骨髄腫、
- －リンパ腫または
- －白血病

である。

40

【0070】

処置できる乳癌は、例えば

- －陽性ホルモン受容体状態の乳癌
- －陰性ホルモン受容体状態の乳癌
- －Her-2陽性乳癌
- －ホルモン受容体およびHer-2陰性乳癌
- －BRCA関連乳癌
- －炎症性乳癌

である。

【0071】

50

処置できる気道癌は、例えば
－非小細胞気管支癌および
－小細胞気管支癌

である。

【0072】

処置できる脳腫瘍は、例えば
－神経膠腫、
－膠芽細胞腫、
－星状細胞腫、
－髄膜腫および
－髄芽腫

10

である。

【0073】

処置できる雄性生殖器の腫瘍は、例えば
－前立腺癌、
－悪性精巣腫瘍および
－陰茎癌

である。

【0074】

処置できる雌性生殖器の腫瘍は、例えば
－子宮内膜癌
－子宮頸癌
－卵巣癌
－陰癌
－外陰部癌

20

である。

【0075】

処置できる消化管の腫瘍は、例えば
－結腸直腸癌
－肛門癌
－胃癌
－膵臓癌
－食道癌
－胆嚢癌
－小腸の癌
－唾液腺癌
－神経内分泌腫瘍
－胃腸間質腫瘍

30

である。

【0076】

処置できる尿生殖路の腫瘍は、例えば
－膀胱癌
－腎臓癌
－腎盂および下部尿路の癌

40

である。

【0077】

処置できる眼球の腫瘍は、例えば
－網膜芽腫
－眼球内黒色腫

である。

50

【0078】

処置できる肝臓の腫瘍は、例えば

- －肝臓細胞癌
- －胆管細胞性腫瘍

である。

【0079】

処置できる皮膚の腫瘍は、例えば

- －悪性黒色腫
- －基底細胞腫
- －棘細胞癌
- －カポジ肉腫
- －メルケル細胞癌

10

である。

【0080】

処置できる頭部および頸部の腫瘍は、例えば

- －喉頭癌
- －咽頭および口腔の癌

である。

【0081】

処置できる肉腫は、例えば

- －軟組織肉腫
- －骨肉腫

20

である。

【0082】

処置できるリンパ腫は、例えば

- －非ホジキンリンパ腫
- －ホジキンリンパ腫
- －皮膚のリンパ腫
- －中枢神経系のリンパ腫
- －A I D S 関連リンパ腫

30

である。

【0083】

処置できる白血病は、例えば

- －急性骨髄性白血病
- －慢性骨髄性白血病
- －急性リンパ性白血病
- －慢性リンパ性白血病
- －有毛細胞白血病

である。

【0084】

有利には、本発明による式（I a）の化合物を、

乳癌、特に、ホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはB R C A 関連乳癌、特に
はホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性もしくはB R C A 関連乳癌、さらには

膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、
子宮内膜癌、

結腸直腸癌および前立腺癌の予防および／または治療に使用することができる。

40

【0085】

特に有利には、本発明による式（I a）の化合物を、乳癌、特にホルモン受容体陽性乳
癌、結腸直腸癌、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陰性前立腺癌、または非小細胞気
管支癌の予防および／または治療に使用することができる。

50

【0086】

これらの障害は、ヒトにおいてかなり特徴付けられているが、他の哺乳動物にも存在する。

【0087】

本願は、本発明による式 (I a) の化合物、特には下記化合物：

3-(3', 4'-ジフルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

3-(4'-クロロ-2, 4-ジメチルビフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

3-(4, 4'-ジクロロビフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

8, 8-ジフルオロ-3-(4'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

3-(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

3-(4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オンを提供する。

【0088】

本願はさらに、特には腫瘍障害の予防および／または治療における医薬としての使用のための本発明による式 (I a) の化合物を提供する。

【0089】

本願はさらに、乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌または前立腺癌の予防および／または治療のための本発明による式 (I a) の化合物を提供する。

【0090】

本願はさらに、乳癌、特にはホルモン受容体陽性乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陰性前立腺癌、または非小細胞気管支癌の予防および／または治療のための本発明による式 (I a) の化合物を提供する。

【0091】

本発明はさらに、医薬製造のための本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0092】

本願はさらに、腫瘍障害の予防および／または治療のための医薬を製造する上での本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0093】

本願はさらに、乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌または前立腺癌の予防および／または治療のための医薬を製造する上での本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0094】

本願はさらに、乳癌、特にはホルモン受容体陽性乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陰性前立腺癌、または非小細胞気管支癌の予防および／または治療のための医薬を製造する上での本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0095】

本願はさらに、腫瘍障害の予防および／または治療のための本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0096】

本願はさらに、乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌または前立腺癌の予防および／または治療のための本発明による式 (I a) の化合物の使用を提供する。

【0097】

本願はさらに、乳癌、特にはホルモン受容体陽性乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陰性前立腺癌、または非小細胞気管支癌の予防および／または治療のための本発明による式（I a）の化合物の使用を提供する。

【0098】

本願はさらに、乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌または前立腺癌の予防および／または治療のための本発明による式（I a）の化合物の一つを含む錠剤の形態での医薬製剤を提供する。

【0099】

本願はさらに、乳癌、特にはホルモン受容体陽性乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陰性前立腺癌、または非小細胞気管支癌の予防および／または治療のための本発明による式（I a）の化合物の一つを含む錠剤の形態での医薬製剤を提供する。

【0100】

本発明はさらに、増殖プロセスに関連する障害の治療のための本発明による式（I a）の化合物の使用を提供する。

【0101】

本発明による式（I a）の化合物を、それ自体で、または必要に応じて、組合せが望ましくないおよび許容できない副作用をもたらさない限り、1以上の他の薬理活性物質と組み合わせる用いることができる。従って、本発明はさらに、特に上記障害の予防および／または治療のための本発明による化合物および1以上の別の活性化合物を含む医薬を提供する。

【0102】

例えば、本発明による式（I a）の化合物を、既知の抗過剰増殖剤、細胞増殖抑制性または細胞毒性物質を、癌障害の処置のために組み合わせることができる。特に、本発明による化合物と癌治療あるいは放射線治療に一般的に使用される他の物質との組合せが示される。

【0103】

例として言及できる当該組み合わせに好適な活性化合物は、

アフィニトル（afinitor）、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン（alfaferron）、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム（aloprim）、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメト（anzmet）、アラネスプ（aranesp）、アルグラビン（arglablin）、三酸化ヒ素、アロマシン、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCGまたはタイスBCG、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン（cefesone）、セルモロイキン、セルビジン（cerubidin）、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クラドリビン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキシム（daunoxome）、デカドロン、リン酸デカドロン（decadron phosphate）、デレストロゲン（delestrogen）、デニロイキンジフチトクス、デポメドロール、デスロレリン（deslorelin）、デクスラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルピシン、ドロナビノール、DW-166HC、エリガード、エリテック（elitek）、エレンス（ellence）、エメンド（emend）、エピルピシン、エポエチン-α、エポゲン（epogen）、エプタプラチン（eptaplatin）、エルガミゾール（ergamisol）、エストレース（estrace）、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール

10

20

30

40

50

(ethyol)、エチドロン酸、エトポホス(etopophos)、エトポシド、ファドロゾール、フェアストン(farston)、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム(fligrastim)、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フルオロデオキシウリジン-リン酸、5-フルオロウラシル(5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、ホステアビン(fosteabine)、ホテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン塩化水素、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスローヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロン- α 、インターフェロン- α -2、インターフェロン- α -2 α 、インターフェロン- α -2 β 、インターフェロン- α -n1、インターフェロン- α -n3、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ -1 α 、インターロイキン-2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、ラパチニブ、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、酢酸リュープロリド、レバミソール、レボフォリン酸(levofolinic acid)カルシウム塩、レボスロイド(levothroid)、レボキシル(levoxyl)、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトビックス(metvix)、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナル(Modrenal)、マイオセット(myocet)、ネダプラチン、ニューラスト(neulasta)、ニューメガ(neumega)、ニューボジェン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、オndanセトロン塩酸塩、オラブレド(orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペジアブレド(pediapred)、ペグアスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、RDEA119、レビフ(rebif)、エチドロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロフェロン(roferon)-A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソルメドロール、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム-89、シンスロイド(synthroid)、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、テストラクトン(tastolactone)、タキソテル、テセロイキン、テモゾロミド、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド(testred)、チオグアニン、チオテパ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、テオスルファン(teosulfan)、トレチノイン、トレキサール(trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビルリジン(virulizin)、ジネカルド(zinecard)、ジノスタチン-スチマラマー、ゾフラン;ABI-007、アコルピフェン、アクティミューン、アフィニタック、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル(asoprisnil)、アタメスタン、アトラセンタン、BAY43-9006(ソラフェニブ)、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス(celebrex)、セツキシマブ、クリスナトール(crisnatol)、酢酸シプロテロン、デシタピン、DN-101、ドキソルビシン-MTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン(edotecarin)、エフロールニチン、エキサテカン(exatecan)、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリンヒドロゲルインプラント、ホルミウム-166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロン- γ 、イントロン-PEG、イクサベピロン、キーホールリンペットヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、ライブラ(libra)、ロナファアーニブ、ミプロキシフェン(miproxifen)、ミノドロン酸、MS

10

20

30

40

50

ー209、リポソームMTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルビシン (nemo rubicin)、ネオバスタット (neovastat)、ノラトレキセド (nolatrexed)、オブリメルセン、オンコ-TCS、オシデム (osidem)、ポリグルタミン酸パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナス (ranpirnas)、13-シス-レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール (seocalcitol)、T-138067、タルセバ、タキソプレキシシン (taxoprexin)、チモシン- α -1、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、トランスMID-107R、バルスポダル (valspodar)、バプレオチド (vapreotide)、バタラニブ、ベルテボルフィン、ビンフルニン、Z-100、ゾレドロン酸およびそれらの組み合わせである。

10

【0104】

好ましい実施態様において、本発明による化合物は、抗過剰増殖剤と組み合わせることができ、それは例として、下記のもの：アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ (colaspase)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、ドキソルビシン (アドリアマイシン)、エピルビシン、エポチロンおよびその誘導体、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、エトポシド、フルダラビンリン酸塩、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リン酸塩、5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、イフォスファミド (ifosfamide)、インターフェロン、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスタチン、メクロレタミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ (mesna)、メトトレキセート、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペントスタチン、L-アスパラギン酸N-ホスホノアセチル (PALA)、プリカマイシン、プレドニソロン、プレドニソン、プロカルバジン、ラロキシフェン、セムスチン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トリメチルメラミン、ウリジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびノレルピンであることができるが、これらのリストに限定されるものではない。

20

30

【0105】

有望な形で、本発明による式 (Ia) の化合物を、抗体 (例えば、アバスチン、リツキサン、アービタックス (Erbix)、ハーセプチン) および組み換えタンパク質などの生物学的治療方法と組み合わせることもできる。

【0106】

本発明による式 (Ia) の化合物は、血管新生に対する他の治療方法、例えば、アバスチン、アキシチニブ (axitinib)、レゴラフェニブ (regorafenib)、レセンチン (recentin)、ソラフェニブ (sorafenib) またはスニチニブ (sunitinib) との組み合わせにおいて陽性の効果を達成することもできる。プロテアソームおよびmTORおよび抗ホルモンの阻害剤ならびにステロイド代謝酵素阻害剤との組み合わせは、副作用のプロファイルが好ましいことから特に好適である。

40

【0107】

概して、本発明による式 (Ia) の化合物と細胞増殖抑制性または細胞毒性作用を有する他薬剤との組合せによって、下記の目的を達成することができる。

【0108】

・個々の活性化化合物による処置と比較して、腫瘍増殖を遅らせ、その大きさを低減し、またはその完全な排除を行う上での効力を改善する。

【0109】

50

・単剤療法の場合より低用量で化学療法剤を用いることができる。

【0110】

・個別投与と比較して副作用少なく、より耐受性の高い治療を行うことができる。

【0111】

・より広い範囲の腫瘍を処置することができる。

【0112】

・治療に対する応答率を高めることができる。

【0113】

・現在の標準治療と比較して、患者の生存時間を延長する。

【0114】

さらに、本発明による化合物を放射線療法および／または外科的介入と併用することもできる。

【0115】

1. 式(Ia)の化合物の合成経路

本発明による式(Ia)の化合物は、合成経路Aおよび／またはBを介して製造することができる。

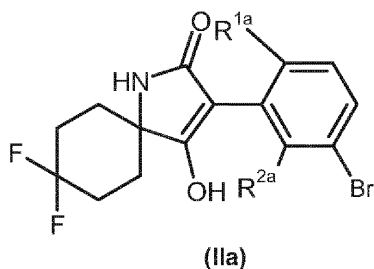
【0116】

合成経路A

下記式(IIa)のアリールブロマイド誘導体：

【0117】

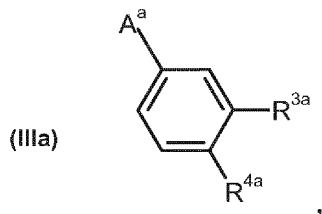
【化3】



(式中、 R^{1a} および R^{2a} は上記の意味を有する。) を、スズキカップリングで、式(I II a)の化合物：

【0118】

【化4】



(式中、 R^{3a} および R^{4a} は上記の意味を有し、

A^a は $-B(OH)_2$ 、ボロン酸エステル、好ましくはボロン酸ピナコールエステル、または $-BF_3^- K^+$ を表す。) と反応させる。

【0119】

スズギカップリングは、一般的には、触媒の存在下で、不活性溶媒中、適切な場合には別の試薬の存在下に、好ましくは大気圧下で室温から130℃の温度範囲で行う。その反応は、マイクロ波オーブンで加熱しながら密閉容器中で行っても良い。

【0120】

触媒は、例えば、スズキ反応条件に一般的なパラジウム触媒である。好ましいものは、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホ

10

20

30

40

50

スフィンパラジウム (0)、パラジウム／炭素、酢酸パラジウム (I I)、酢酸パラジウム (I I)／トリシクロヘキシルホスフィン、アセトアセトン酸パラジウム (I I)／トリ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム／ジクロロメタン錯体またはジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファンなどのリガンドを有する酢酸パラジウム (I I) などの触媒である。

【0121】

別の試薬は、例えば、酢酸カリウムまたは酢酸セシウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウム、リン酸カリウムまたは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、好ましいものは、炭酸セシウムおよび／または水酸化ナトリウム水溶液などの別の試薬である。

10

【0122】

不活性溶媒は、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル、ベンゼン、キシレンまたはトルエンなどの炭化水素、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリドンなどのカルボキサミド、またはジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド、またはこれらの溶媒とメタノールまたはエタノールなどのアルコールおよび／または水との混合物であり、好ましいものは、1, 2-ジメトキシエタンである。

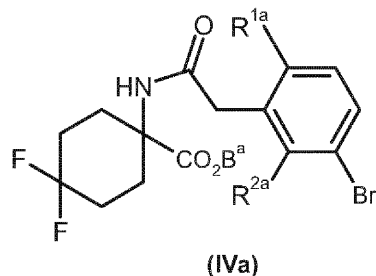
【0123】

式 (I I a) の化合物は、ディークマン縮合条件下で下記式 (I V a) の化合物を反応させることにより製造することができる。

20

【0124】

【化5】



30

式中、

R^{1a} および R^{2a} は上記の意味を有し、

B^a は $C_1 - C_6$ -アルキル、好ましくはエチルまたはメチルを表す。

【0125】

ディークマン縮合は、一般的には、塩基存在下に不活性溶媒中で、好ましくは大気圧下に室温から130℃の温度範囲で実施される。

【0126】

塩基は、例えば、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ土類アルコキシド、例えばナトリウム *tert*-ブトキシドまたはカリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドであり、好ましいものは、カリウム *tert*-ブトキシドである。

40

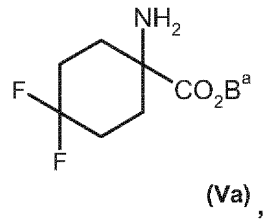
【0127】

不活性溶媒は、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、キシレンまたはトルエンなどの炭化水素類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドもしくはN-メチルピロリドンなどのカルボキサミド類、またはジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド類、またはメタノールもしくはエタノールなどのアルコール類であり、好ましいものは、ジメチルホルムアミドである。

【0128】

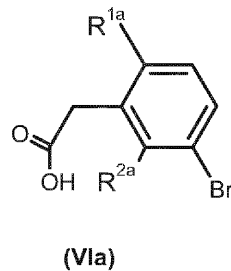
50

式 (IV a) の化合物は、下記式 (Va) の化合物または式 (Va) の化合物の塩：
 【0129】
 【化6】



10

(式中、 B^a は上記の意味を有する。) を、下記式 (VI a) の化合物：
 【0130】
 【化7】



20

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は上記の意味を有する。) と、アミドカップリング条件下で反応させることで製造することができる。

【0131】

その反応は、一般的には、不活性溶媒中で、式 (VI a) の化合物を最初に塩化チオニルまたは等価な当業者に公知の試薬と反応させ、第2段階で、式 (Va) の化合物または式 (Va) の化合物の塩と、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下にて反応させることで行う。

【0132】

別法において、当該反応は、不活性溶媒中で、脱水剤の存在下に、適切な場合には塩基の存在下に、好ましくは大気圧下で -30°C から 50°C の温度範囲で実施することができる。

30

【0133】

不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼンまたはトルエンなどの炭化水素、ニトロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルである。また、溶媒の混合物を使用することもできる。特に好ましいものは、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはトルエンである。

【0134】

塩基は、例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムまたは重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはトリアルキルアミン類 (例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミン) などの有機塩基である。

40

【0135】

好適な脱水剤は例えば、塩基と共に、カルボジイミド類、例えば、N, N'-ジエチル-、N, N, ' -ジプロピル-、N, N' -ジイソプロピル、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、N- (3-ジメチルアミノイソプロピル) -N' -エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N' -プロピルオキシメチル-ポリスチレン (PS-カルボジイミド) またはカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾール、または1, 2-オキサゾリウム化合物、例えば2-エチル-5-フェニ

50

ルー 1, 2-オキサゾリウム 3-スルフェートまたは 2-tert-ブチル-5-メチル
 イソオキサゾリウム過塩素酸塩、またはアシルアミノ化合物、例えば 2-エトキシ-1-
 エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、またはプロパンホスホン酸無水物、ま
 たはクロルギ酸イソブチル、またはビス-(2-オキソ-3-オキサゾリニル) 塩化ホス
 ホリル、または O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメ
 チルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2
 H)-ピリジル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
 (TPTU) または O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-
 テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、または 1-ヒド
 ロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシト
 リス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、またはベ
 ンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホス
 フェート (PyBOP)、または N-ヒドロキシコハク酸イミドまたはこれらの混合物で
 ある。

10

【0136】

好ましくは縮合は、HOBt 存在下に、PyBOP、TBTU を用いるか、EDC を用
 いて実施される。

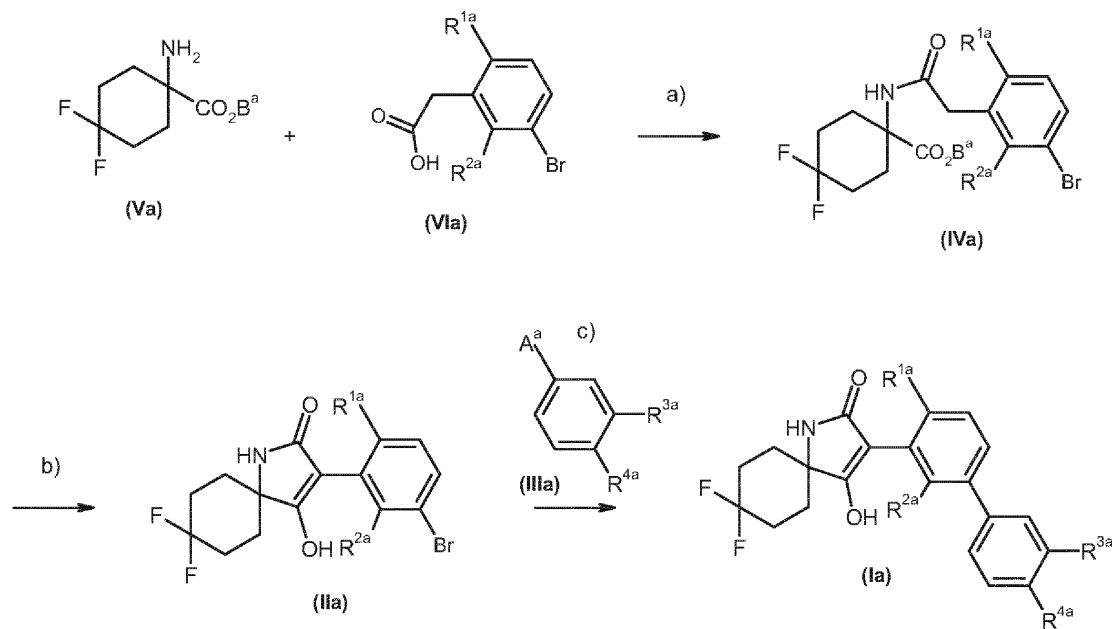
【0137】

上記工程は、以下の合成図式によって示される。

【0138】

20

【化 8】



30

a) : 1. SOCl₂、80℃、2. トリエチルアミン、ジクロロメタン、室温；

b) : KOtBu、DMF、80℃；

c) : 触媒ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウ
 ム/ジクロロメタン錯体、Cs₂CO₃、1, 2-ジメトキシエタン/水、還流。

40

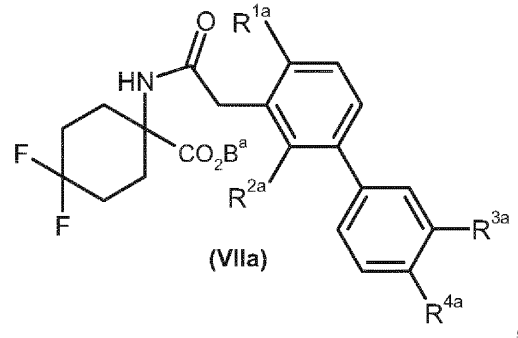
【0139】

合成経路 B

別法として、上記したディークマン縮合において上記で示した条件下で、本発明による
 式 (Ia) の化合物を、下記式 (VIIa) の化合物：

【0140】

【化 9】



10

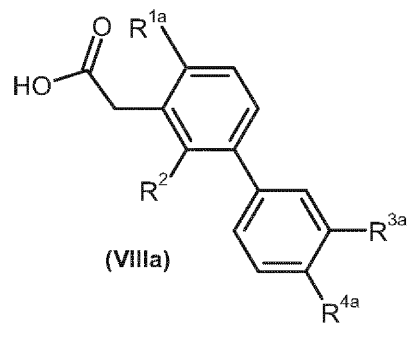
(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} および B^a は上記の意味を有する。)と反応させることにより製造できる。

【0141】

式(VIIa)の化合物は、上記で示したアミドカップリング条件下で、式(Va)の化合物または式(Va)の化合物の塩(Bは上記の意味を有する。)を、下記式(VIIIa)の化合物:

【0142】

【化10】



20

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は上記の意味を有する。)と反応させることで製造することができる。

30

【0143】

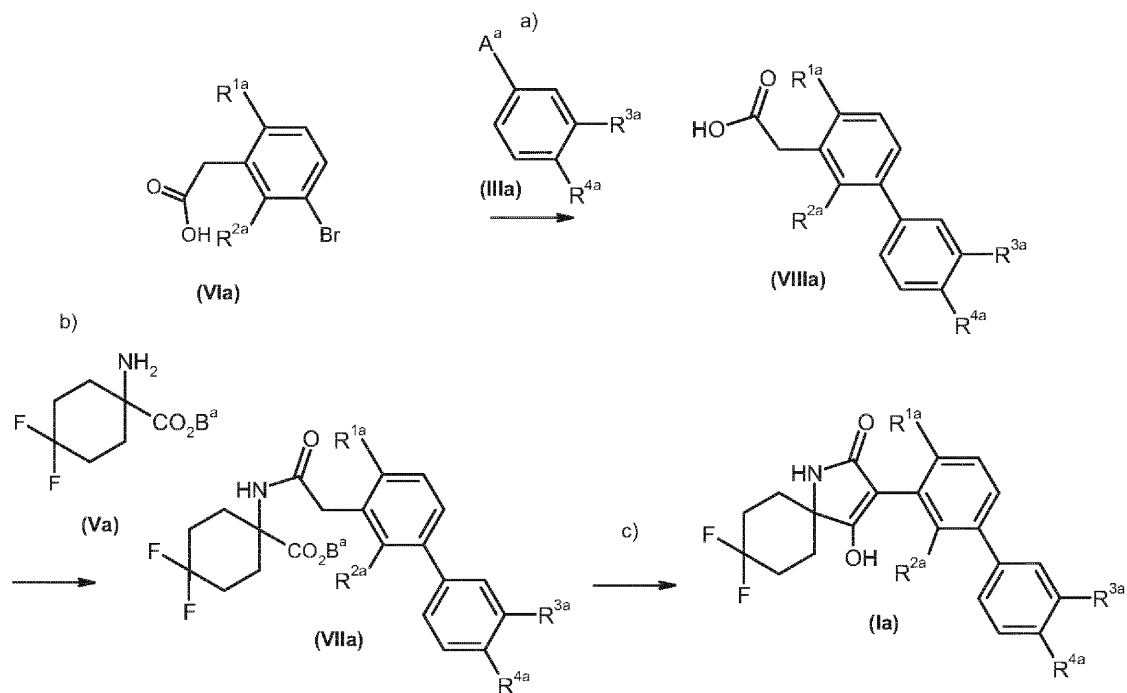
式(VIIIa)の化合物は、式(VIa)(R^{1a} および R^{2a} は上記の意味を有する。)の化合物を、スズキ反応で上記で示した条件下に、式(IIIa)(R^{3a} 、 R^{4a} および A^a は上記の意味を有する。)の化合物と反応させることで製造することができる。

【0144】

上記の工程は、下記の合成図式によって示される。

【0145】

【化 1 1】



a) : 触媒：アセチルアセトン酸パラジウム (I I)、触媒：トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、NaOH、THF/水；

b) : 1. SOCl₂、80℃、2. K₂CO₃、アセトニトリル、室温；

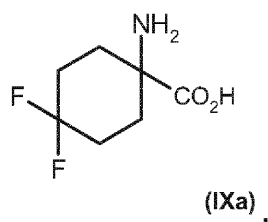
c) : KOtBu、DMF、室温。

【0146】

合成経路AおよびBに必要な式 (Va) の化合物または式 (Va) の化合物の塩 (B^a は上記の意味を有する。) は、例えばWO2002/02532またはWO2010/063378と同様にして公知の方法に従って、下記式 (IXa) の化合物または式 (IXa) の化合物の塩：

【0147】

【化 1 2】



をエステル化することで製造することができる。

【0148】

式 (IXa) の化合物または式 (IXa) の化合物の塩は、例えばWO2002/02532またはWO2010/063378と同様にして公知の方法に従って、下記式 (IXa) の化合物：

【0149】

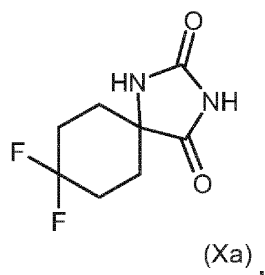
10

20

30

40

【化 1 3】



を開裂させることで製造することができる。

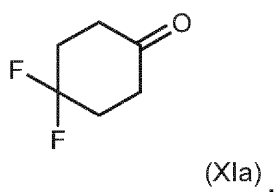
10

【0 1 5 0】

式 (X a) の化合物は、例えば WO 2 0 0 2 / 0 2 5 3 2 または WO 2 0 1 0 / 0 6 3 3 7 8 と同様にして、ブヘラーベルクス反応で公知の方法に従って、下記式 (X I a) の化合物：

【0 1 5 1】

【化 1 4】



20

を反応させることで製造することができる。

【0 1 5 2】

別法として、ストレッカー合成を用いて、公知の方法により、式 (X I a) のケトンからアミノニトリルを製造することができ、それを公知の方法によって加水分解して、式 (I X a) のアミノ酸とすることができる。

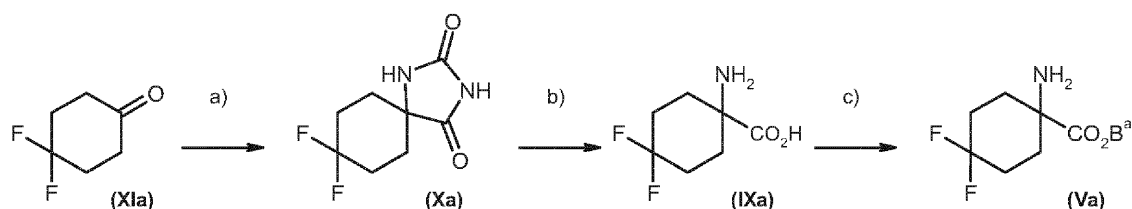
【0 1 5 3】

上記の工程は、下記の合成図式によって示される。

【0 1 5 4】

30

【化 1 5】



a) : NaCN、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 、水／エタノール、60℃；

b) : KOHまたはNaOH、水、還流；

c) : SOCl_2 、例えばメタノール、40℃から還流。

40

【0 1 5 5】

略称および頭字語

【0 1 5 6】

【表 1】

DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ELSD	蒸発光散乱検出器	
ESI	エレクトロスプレーオン化 (MS で)	
融点	融点	
h	時間	
HPLC	高圧、高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析	10
min	分	
MS	質量分析	
neg	負	
NMR	核磁気共鳴スペクトル測定	
pos	正	
RP	逆相 (クロマトグラフィーで)	
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLC で)	
tert	ターシャリー	
THF	テトラヒドロフラン	20
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	

LC-MS法およびHPLC法方法 1 (UPLC-MS)

装置: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm; 移動相 A: 水+0.1%ギ酸、移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 0 から 1.6 分、1 から 99% B、1.6 から 2.0 分、99% B; 流量 0.8 mL/分; 温度: 60℃; 注入量: 2 μL; DAD スキャン: 210 から 400 nm; ELSD。

【0157】

方法 2 (UPLC-MS)

装置: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm; 移動相 A: 水+0.05%ギ酸、移動相 B: アセトニトリル+0.05%ギ酸; 勾配: 0 から 1.6 分、1 から 99% B、1.6 から 2.0 分、99% B; 流量 0.8 mL/分; 温度: 60℃; 注入量: 2 μL; DAD スキャン: 210 から 400 nm; ELSD。

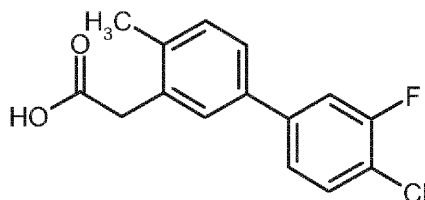
【0158】

2. 比較例および作業例の製造原料および中間体実施例 1A

(4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル) 酢酸

【0159】

【化 16】



アルゴン下、(5-ブロモ-2-メチルフェニル) 酢酸 (EP 1791816 および W

O 2006/29799) 40.0 g (175 mmol) の脱気 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 437 mL (437 mmol)、脱気水 160 mL および脱気テトラヒドロフラン 160 mL の混合物中溶液に、(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ボロン酸 33.5 g (192 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート 507 mg (1.75 mmol) およびアセチルアセトン酸パラジウム (II) 532 mg (1.75 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間攪拌した。トルエンおよび水を加え、濃塩化水素水溶液で pH を 1 から 2 に調節し、混合物を 10 分間攪拌し、相を分離し、水相をトルエンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を n-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテルの 6/1 混合物 300 mL 中で 30 分間攪拌し、吸引濾過し、n-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。これによって、標題化合物 38.0 g (理論量の 78%) を得た。

10

【0160】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H)、3.67 (s, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.49–7.59 (m, 3H)、7.61–7.75 (m, 2H)、12.4 (s, 1H)。

LC-MS (方法 1): R_t = 1.31 分; MS (ESI neg): m/z = 277 [M-H] $^-$ 。

【0161】

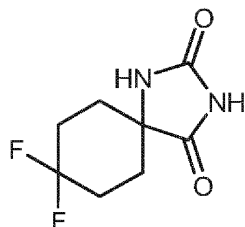
実施例 2 A

8, 8-ジフルオロ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

20

【0162】

【化 17】



30

最初に、炭酸アンモニウム 33.0 g およびシアン化ナトリウム 3.50 g を水 100 mL に入れた。室温で開始し、4, 4'-ジフルオロシクロヘキサノン 7.70 g を滴下し、反応混合物を 55 °C から 60 °C で 24 時間、次に 0 から 5 °C で 2 時間攪拌し、沈殿を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、乾燥した。これによって、標題化合物 10.1 g (理論量の 88%) を得た。

【0163】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1.77–1.84 (m, 2H)、1.93–2.09 (m, 4H)、2.17–2.28 (m, 2H)。

【0164】

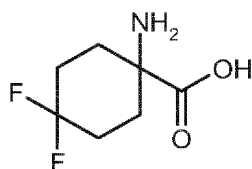
実施例 3 A

1-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサノールカルボン酸

40

【0165】

【化 18】



窒素ガス下に、実施例 2 A の化合物 4.10 g を 30% 強度の水酸化カリウム水溶液 1

50

00 mLに懸濁させ、混合物を還流下に終夜攪拌した。混合物を濃縮して約25%の体積とし、0から10℃で濃塩化水素水溶液を用いてpH5.5に調節した。溶液を濃縮し、乾燥させた。残留物(4.30 g)をエステル化に直接用いた。

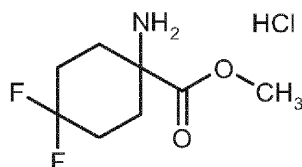
【0166】

実施例4A

1-アミノ-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩

【0167】

【化19】



10

最初に、アルゴン下に、実施例3Aからの化合物4.30 gを0から5℃でメタノール100 mLに加えた。塩化チオニル10 mLを滴下し、混合物を0℃で30分間、70℃で24時間攪拌した。混合物を冷却して5℃とし、沈殿を吸引濾過した。溶液をロータリーエバポレータを用いて濃縮し、メチルtertブチルエーテルを用いて残留物を結晶化させた。これによって、標題化合物5.20 g(定量的、なおも塩を含む)を得た。

【0168】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.97–2.33 (m、6H)、2.14–2.17 (m、2H)、3.78 (s、3H)、9.00 (s、3H)。

20

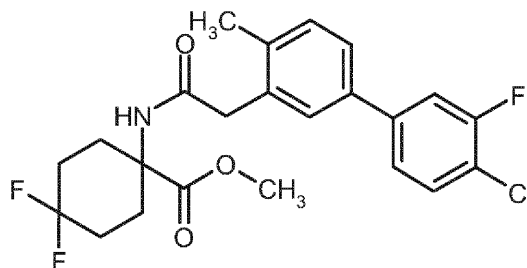
【0169】

実施例5A

1-{[(4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)アセチル]アミノ}-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル

【0170】

【化20】



30

実施例1Aからの化合物6.06 g(21.7 mmol)を塩化チオニル7.5 mL(103 mmol)に溶かした。反応混合物を80℃で1時間攪拌し、濃縮した。残留物をアセトニトリル30 mLに溶かした。実施例4Aからの化合物5.00 g(21.8 mmol)に酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチルで繰り返し抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。アセトニトリル140 mLおよび炭酸カリウム8.76 g(63.4 mmol)を残留物に加えた。氷冷しながら、酸塩化物の溶液を滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷水に加え、ジクロロメタンで繰り返し抽出し、合わせた有機相を1N塩化水素水溶液抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で繰り返し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物8.22 g(理論量の83%)を得て、それをそれ以上精製せずに変換した。

40

【0171】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.85–2.06 (m、6H)、2.08–2.18 (m、2H)、2.28 (s、3H)、3.55 (s

50

、3 H)、3.60 (s、2 H)、7.25 (d、1 H)、7.48–7.54 (m、2 H)、7.58 (d、1 H)、7.62–7.73 (m、2 H)、8.50 (s、1 H)。

【0172】

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.42$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 454$ [M+H]⁺。

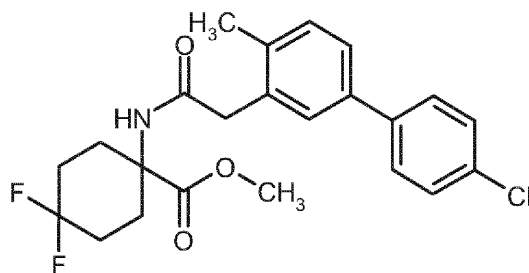
【0173】

実施例 6 A

1- { [(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } -4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル

【0174】

【化21】



最初に、実施例 4 A からの化合物 2.53 g (11 mmol) を純粋テトラヒドロフラン (THF) 50 mL に加えた。トリエチルアミン 3.07 mL を 20 °C で滴下し、混合物を 5 分間攪拌し、(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) 酢酸 (EP2029531A1 および US2009/298828A1) 2.61 g (10 mmol) を加えた。15 分後、追加のトリエチルアミン 2.3 mL を加え、その後ただちにオキシ塩化リン 0.58 mL (6.2 mmol) を滴下し、混合物を還流下に 30 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、移動相 n-ヘキサン/酢酸エチル 1:1 を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これによって、融点 186 °C の標題化合物 3.6 g (理論量の 73%) を得た。

【0175】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.87–2.07 (m、6 H)、2.11–2.15 (m、2 H)、2.28 (s、3 H)、3.55 (s、3 H)、3.60 (s、2 H)、7.23–7.25 (d、1 H)、7.43–7.45 (dd、1 H)、7.49–7.52 (m、3 H)、7.63–7.66 (m、2 H)、8.49 (s、1 H)。

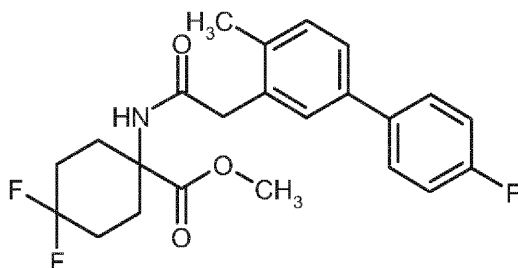
【0176】

実施例 7 A

4, 4-ジフルオロ-1- { [(4'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸メチル

【0177】

【化22】



最初に、実施例 4 A からの化合物 2.53 g (11 mmol) を純粋テトラヒドロフラ

ン (THF) 50 mL に加えた。20 °C で、トリエチルアミン 3.07 mL を滴下し、混合物を 5 分間攪拌し、(4'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル) 酢酸 2.44 g (10 mmol) を加えた。15 分後、追加のトリエチルアミン 2.3 mL を加え、直後にオキシ塩化リン 0.58 mL (6.2 mmol) を滴下し、混合物を還流下に 30 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、移動相 n-ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これによって融点 187 °C の標題化合物 2.84 g (理論量の 60 %) を得た。

【0178】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.88–2.14 (m, 8H)、2.27 (s, 3H)、3.54 (s, 3H)、3.59 (s, 2H)、7.22–7.29 (m, 3H)、7.40–7.42 (m, 1H)、7.48–7.49 (m, 1H)、7.63–7.66 (m, 2H)、8.48 (s, 1H)。

10

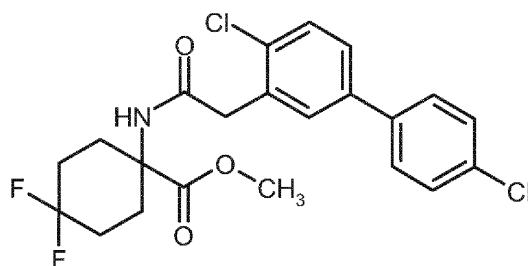
【0179】

実施例 8A

1- { [(4, 4'-ジクロロビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } -4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル

【0180】

【化 23】



20

最初に、実施例 4A からの化合物 2.53 g (11 mmol) を純粋テトラヒドロフラン (THF) 50 mL に加えた。トリエチルアミン 3.07 mL を 20 °C で滴下し、混合物を 5 分間攪拌し、(4, 4'-ジクロロビフェニル-3-イル) 酢酸 (EP1943218A1 および US2009/215624A1) 2.81 g (10 mmol) を加えた。15 分後、追加のトリエチルアミン 2.3 mL を加え、直後にオキシ塩化リン 0.58 mL (6.2 mmol) を滴下し、混合物を還流下に 30 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、移動相 n-ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これによって融点 146 から 147 °C の標題化合物 3.3 g (理論量の 59 %) を得た。

30

【0181】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.89–2.17 (m, 8H)、3.56 (s, 3H)、3.74 (s, 2H)、7.49–7.59 (m, 4H)、7.67–7.71 (m, 3H)、8.56 (s, 1H)。

【0182】

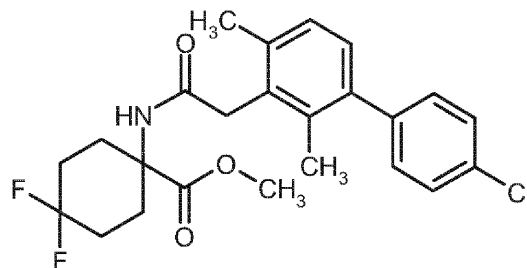
実施例 9A

1- { [(4'-クロロ-2, 4-ジメチルビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } -4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル

40

【0183】

【化 2 4】



最初に、実施例 4 A からの化合物 2. 53 g (11 mmol) を純粋テトラヒドロフラン (THF) 50 mL に加えた。20 °C で、トリエチルアミン 3. 07 mL を滴下し、混合物を 5 分間攪拌し、(4'-クロロ-2, 4-ジメチルビフェニル-3-イル) 酢酸 2. 75 g (10 mmol) を加えた。15 分後、追加の 2. 3 mL トリエチルアミンを加え、直後にオキシ塩化リン 0. 58 mL (6. 2 mmol) を滴下し、混合物を還流下に 30 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、移動相 n-ヘキサン/酢酸エチル 1: 1 を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これによって融点 179 から 183 °C の標題化合物 2. 59 g (理論量の 53 %) を得た。

【0184】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1. 89–2. 15 (m, 8H)、2. 11 (s, 3H)、2. 28 (s, 3H)、3. 55 (s, 3H)、3. 68 (s, 2H)、6. 94–6. 96 (d, 1H)、7. 05–7. 07 (d, 1H)、7. 26–7. 28 (m, 2H)、7. 46–7. 48 (m, 2H)、8. 46 (s, 1H)。

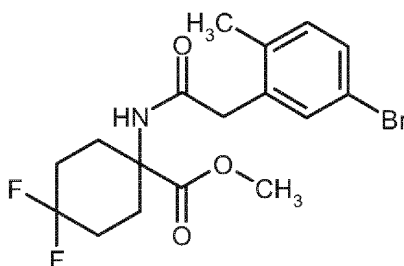
【0185】

実施例 10 A

1- { [(5-ブロモ-2-メチルフェニル) アセチル] アミノ } -4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸メチル

【0186】

【化 2 5】



(5-ブロモ-2-メチルフェニル) 酢酸 (EP1791816A1 および WO 2006/29799A1) 22. 91 g (100 mmol) に塩化チオニル 36. 5 mL (500 mmol) を加え、ガス発生が完了するまで混合物を 80 °C で攪拌し、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (THF) 100 mL に溶かした (溶液 A)。最初に、実施例 4 A からの化合物 25. 3 g (110 mmol) を THF 308 mL に加え、20 °C でトリエチルアミン 21. 3 mL を滴下し、次に溶液 A を冷却しながら滴下し、反応が完了してしまうまで混合物を室温で攪拌した。沈殿を吸引濾過し、THF で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮し、残留物をメチル tert-ブチルエーテルから再結晶する。これによって標題化合物 33. 6 g (理論量の 83 %) を得た。

【0187】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1. 91–2. 02 (m, 6H)、2. 09–2. 13 (m, 2H)、2. 19 (s, 3H)、3. 54 (s, 2H)、3. 58 (s, 3H)、7. 11–7. 13 (d, 1H)、7. 31–7. 3

3 (dd、1H)、7.39–7.40 (d、1H)、8.54 (s、1H)。

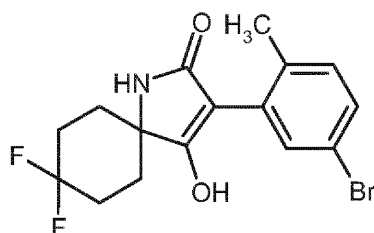
【0188】

実施例 11 A

3-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン

【0189】

【化26】



最初に、実施例 10 A からの化合物 11.0 g (27.2 mmol) を、DMA (N, N-ジメチルアセトアミド) の溶液 22 mL に加え、DMA 10 mL およびカリウム *tert*-ブトキシド 3.54 g (1.1 当量) の溶液を 20 から 30 °C で滴下し、混合物を 30 °C でさらに 1 時間攪拌した。混合物を水 200 mL に投入し、1 N 塩酸水溶液を用いて混合物を pH 2 に調節し、得られた沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、50 °C の真空乾燥キャビネット で乾燥した。生成物を熱メチル *tert*-ブチルエーテルに懸濁させ、*n*-ヘキサンを加え、混合物を吸引濾過し、乾燥させた。これによって純度 89 % の標題化合物 11.0 g (理論量の 97 %) を得た。

【0190】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) : δ [ppm] = 1.53–1.56 (m、2H)、1.92–2.23 (m、6H)、2.11 (s、3H)、7.17–7.19 (d、1H)、7.24 (d、1H)、7.36–7.40 (dd、1H)、8.80 (s、1H)、11.2 (s、1H)。

【0191】

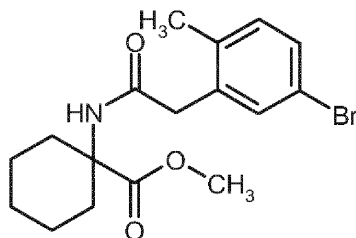
比較例のための原料および中間体

実施例 12 A

1-{[(5-ブロモ-2-メチルフェニル)アセチル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル

【0192】

【化27】



(5-ブロモ-2-メチルフェニル)酢酸 (EP1791816 および WO 2006/29799 に記載) 2.06 g (9.00 mmol) を塩化チオニル 3.7 mL (51.3 mmol) に溶かした。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物をジクロロメタン 20 mL に溶かした。1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 2.09 g (10.8 mmol) をジクロロメタン 25 mL に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン 55 mg (0.45 mmol) およびトリエチルアミン 3.1 mL (22.5 mmol) を加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。酸塩化物の溶液を滴下し、混合物を室温で 36 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水、1 N 塩化水素水溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。これによ

て標題化合物 2. 80 g (理論量の 84%) を得た。

【0193】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.15–1.31 (m, 1H)、1.37–1.58 (m, 5H)、1.59–1.73 (m, 2H)、1.86–1.99 (m, 2H)、2.19 (s, 3H)、3.51 (s, 2H)、3.54 (s, 3H)、7.10 (d, 1H)、7.30 (dd, 1H)、7.39 (d, 1H)、8.26 (s, 1H)。

【0194】

LC-MS (方法1) : R_t = 1.30 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 368 [M+H] $^+$ 。

10

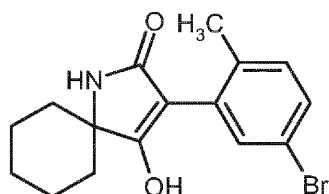
【0195】

実施例 13 A

3-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デク-3-エン-2-オン

【0196】

【化28】



20

N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL 中の実施例 12 A からの化合物 2. 80 g (7.60 mmol) に、カリウム *tert*-ブトキシド 1.71 g (15.2 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 15 分間加熱した。冷却後、水を加え、塩化水素水溶液を滴下した。沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥した。これによって標題化合物 2.33 g (理論量の 90%) を得た。

【0197】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.09–1.27 (m, 1H)、1.30–1.41 (m, 2H)、1.51–1.72 (m, 5H)、1.76–1.90 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、7.17 (d, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.36 (dd, 1H)、8.19 (s, 1H)、10.87 (s, 1H)。

30

【0198】

LC-MS (方法1) : R_t = 1.09 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 336 [M+H] $^+$ 。

【0199】

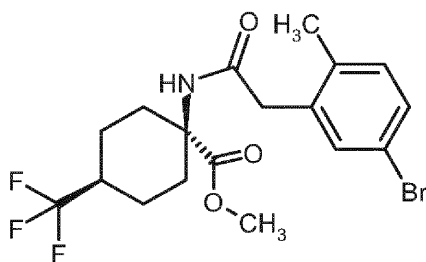
実施例 14 A

シス-1-{[(5-ブロモ-2-メチルフェニル)アセチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル

40

【0200】

【化 29】



窒素下に、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)酢酸(E P 1 7 9 1 8 1 6 A 1 および WO 2 0 0 6 / 2 9 7 9 9 A 1) 19.0 g (82.9 mmol) を塩化チオニル 97 mL (1327 mmol) に溶かした。反応混合物を 80℃で 4 時間、室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。高真空下での乾燥によって、標題化合物 20.5 g (100% 理論量の) を褐色様油状物として得た。室温で、スー-1-アミノ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩(E P 1 2 2 0 8 4 1 A 2 および WO 2 0 0 1 / 2 3 3 5 4 A 3) 10.00 g (38.22 mmol)、トリエチルアミン 9.67 g (95.54 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン 233 mg (1.91 mmol) をジクロロメタン 95 mL に溶かした。(5-ブロモ-2-メチルフェニル)アセチルクロライド 9.46 g (38.22 mmol) のジクロロメタン(95 mL) 中溶液を混合物に滴下した。得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。後処理のため、混合物をジクロロメタンで希釈し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および 5% 強度クエン酸水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水後、混合物を溶媒留去によって濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した(移動相: ジクロロメタン/メタノール勾配)。溶媒留去および乾燥によって、標題化合物 8.84 g (理論量の 53%) を得て、それを次の段階でそれ以上の特性決定を行わずに用いた。

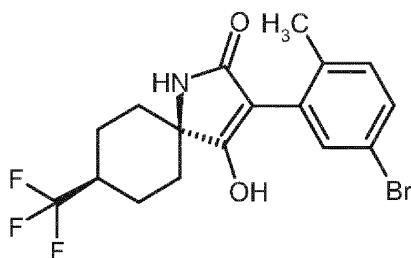
【0201】

実施例 15A

(5s, 8s) - 3 - (5-ブロモ-2-メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 - アザスピロ [4. 5] デカ-3-エン-2-オン

【0202】

【化 30】



N, N-ジメチルホルムアミド 100 mL 中のスー-1-{ [(5-ブロモ-2-メチルフェニル)アセチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(実施例 14A) 8.80 g (20.17 mmol) に、カリウム tert-ブトキシド 4.53 g (40.34 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃で 60 分間攪拌した。後処理のため、冷反応混合物を氷水 800 mL に投入し、塩酸水溶液で酸性とした。粗生成物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(移動相: ヘキサン/酢酸エチル勾配)。乾燥によって、標題化合物 5.23 g (理論量の 64%) を得た。

【0203】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.40 - 1.50 (m, 2H)、1.58 - 1.72 (m, 2H)、1.77 - 1.86 (m, 2H)、1

． 86-1.96 (m, 2H)、2.07 (s, 3H)、2.12-2.28 (m, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.33 (dd, 1H)、8.33 (s, 1H)、11.01 (s, 1H)。

【0204】

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 406$ [M+H]⁺。

【0205】

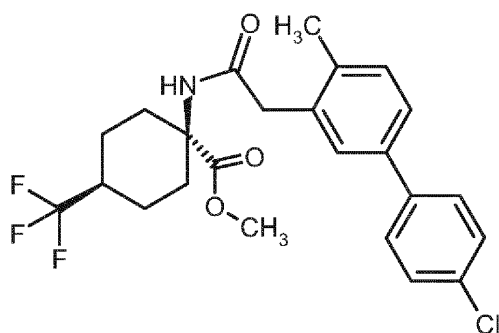
実施例 16A

シス-1- { [(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } -4-(トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル

10

【0206】

【化31】



20

(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) 酢酸 (EP 2029531 A1 および US 2009/298828 A1) 5.00 g (19.18 mmol) を塩化チオニル 36.51 g (306.84 mmol) に溶かした。反応混合物を 80℃ で 4 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。高真空下で乾燥することで、(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチルクロライド 5.4 g (理論量の 100%) を褐色様油状物として得た。室温で、シス-1-アミノ-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 (EP 1220841 A2 および WO 2001/23354 A3) 5.00 g (19.09 mmol)、トリエチルアミン 4.83 g (47.73 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン 117 mg (0.955 mmol) をジクロロメタン 40 mL に溶かした。(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチルクロライド 5.33 g (19.09 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中溶液を混合物に滴下した。得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。後処理のため、混合物をジクロロメタンで希釈し、有機相を 5% 強度クエン酸水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水後、混合物を溶媒留去によって濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した (移動相: ヘキサン/酢酸エチル勾配)。濃縮および乾燥によって、標題化合物 6.36 g (理論量の 71%) を得た。

30

【0207】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.35-1.80 (m, 6H)、2.05-2.18 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.25-2.40 (m, 1H)、3.49 (s, 3H)、3.56 (s, 2H)、7.19 (d, 1H)、7.40 (dd, 1H)、7.42-7.52 (m, 3H)、7.56-7.65 (m, 2H)、8.34 (s, 1H)。

40

【0208】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.50$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 468$ [M+H]⁺。

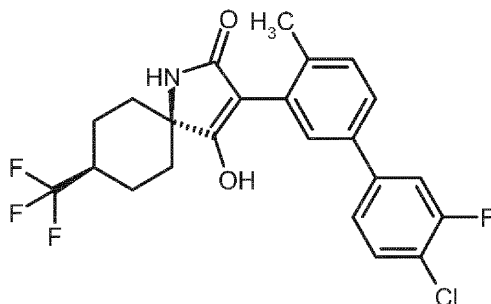
【0209】

比較例

作業例 1-1 用

50

V. 1-a
 (5s, 8s) - 3 - (4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-
 イル) - 4-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル) - 1-アザスピロ [4. 5] デク
 - 3-エン-2-オン
 【0210】
 【化32】



10

アルゴン下に、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム/ジクロロメタン錯体 1.01 g (1.24 mmol) を、脱気 1, 2-ジメトキシエタン 500 mL 中の実施例 15A からの化合物 5.00 g (12.4 mmol) に加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ボロン酸 3.24 g (18.5 mmol) および炭酸セシウム 14.1 g (43.3 mmol) の脱気水 (30 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を還流下に 2 時間加熱した。冷却後、濃塩化水素水溶液 10 mL を加え、水相を分離し、硫酸マグネシウムを加え、混合物をシリカゲルで濾過し、フィルタケーキを酢酸エチルで洗浄し、混合物を濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる粗生成物の精製 (移動相: ヘキサン/酢酸エチル勾配) および酢酸エチルからの結晶化によって、標題化合物 2.48 g (理論量の 44%) を得た。

20

【0211】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.45–1.57 (m, 2H)、1.62–1.79 (m, 2H)、1.81–2.05 (m, 4H)、2.19 (s, 3H)、2.20–2.33 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.49–7.58 (m, 2H)、7.64 (t, 1H)、7.70 (dd, 1H)、8.33 (s, 1H)、10.95 (s, 1H)。

30

LC-MS (方法 1) : R_t = 1.34 分; MS (ESI pos) : m/z = 454 [$M+H$] $^+$ 。

【0212】

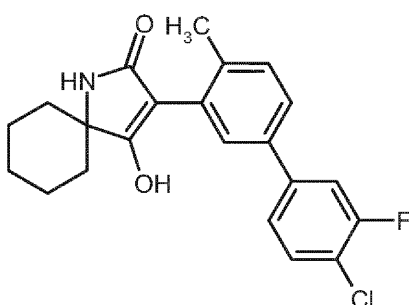
V. 1-b = WO 08/067911 の表 1、第 3 行、p. 41 および表 2、第 3 行、p. 44。

【0213】

3 - (4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン

【0214】

【化33】



40

50

アルゴン下に、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム錯体 36.4 mg (0.05 mmol) を脱気 1, 2-ジメトキシエタン 15 mL 中の実施例 13A からの化合物 150 mg (0.45 mmol) に加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ボロン酸 117 mg (0.67 mmol) および炭酸セシウム 509 mg (1.56 mmol) の脱気水 (0.9 mL) 中溶液を加えた。マイクロ波照射下に、反応混合物を 150 °C で 10 分間加熱した。冷却後、濃塩化水素水溶液 0.3 mL を加え、硫酸マグネシウムを加え、混合物をシリカゲルで濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、混合物を濃縮した。HPLC クロマトグラフィーによる粗生成物の精製 (C18 相、移動相: 水/アセトニトリル勾配/0.1% ギ酸) によって、標題化合物 43.7 mg (理論量の 25%) を得た。

10

【0215】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.11–1.28 (m, 1H)、1.33–1.44 (m, 2H)、1.52–1.73 (m, 5H)、1.78–1.92 (m, 2H)、2.19 (s, 3H)、7.31 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.49–7.57 (m, 2H)、7.64 (t, 1H)、7.70 (dd, 1H)、8.14 (s, 1H)、10.77 (s, 1H)。

【0216】

LC-MS (方法 1): R_t = 1.30 分; MS (ESI pos): m/z = 386 [$M+H$] $^+$ 。

20

【0217】

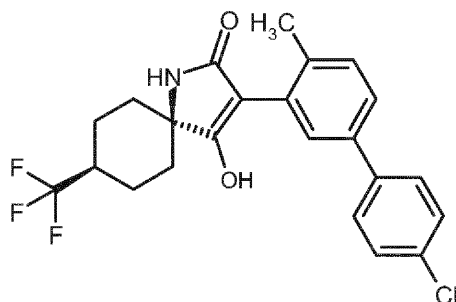
作業例 1–2 用

V. 2–a

(5s, 8s)–3–(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル)–4-ヒドロキシ–8–(トリフルオロメチル)–1-アザスピロ [4.5] デク–3-エン–2-オン

【0218】

【化34】



30

カリウム *tert*-ブトキシド 3.05 g (27.18 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド 68 mL 中のシス-1- { [(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル) アセチル] アミノ } –4–(トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (実施例 16A) 6.36 g (13.59 mmol) に加えた。反応混合物を 80 °C で 60 分間攪拌した。後処理のため、冷反応混合物を氷水 800 mL に投入し、塩酸水溶液で酸性とした。粗生成物を濾過し、乾燥させ。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した (ヘキサン/酢酸エチル勾配)。溶媒留去によって、標題化合物 4.1 g (理論量の 69%) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.40–1.55 (m, 2H)、1.58–1.77 (m, 2H)、1.78–2.02 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、2.17–2.30 (m, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.42–7.51 (m, 3H)、7.58–7.66 (m, 2H)、8.29 (s, 1H)、10.90 (s, 1H)。

【0219】

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 436$ [$M+H$] $^+$ 。

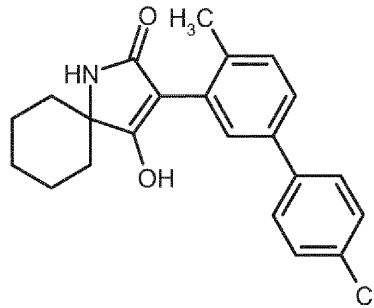
【0220】

V. 2-b = WO 03/059065 の実施例 I-1-a18

3-(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-アザ
スピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン

【0221】

【化35】



10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.10–1.29 (m, 1H)、
1.33–1.43 (m, 2H)、1.52–1.73 (m, 5H)、1.78–1.9
2 (m, 2H)、2.19 (s, 3H)、7.29 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)
、7.45–7.52 (m, 3H)、7.62–7.68 (m, 2H)、8.10 (br
s, 1H)、10.82 (br s, 1H)。

20

【0222】

表Vに、本願人が最も近い先行技術であるとする比較例の概要を示している。

【0223】

表V

【0224】

【表 2】

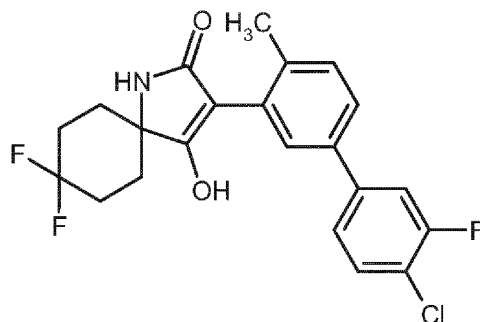
実施例	構造／名称	開示箇所
V. 1-a		
V. 1-b		WO 08/067911の表1、第3行、p. 41および表2、第3行、p. 44
V. 2-a		
V. 2-b		WO 03/059065の実施例 I-1-a 18

作業例

実施例 1-1

3-(4'-クロロ-3'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン
【0225】

【化36】



窒素下に、N、N-ジメチルホルムアミド（80 mL）中の実施例 5Aからの化合物 8

10

20

30

40

50

． 19 g (18.0 mmol) にカリウム *tert*-ブトキシド 2.23 g (19.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、pH 1 から 2 に達するまで 1 N 塩化水素水溶液を滴下し、混合物を 30 分間攪拌し、吸引濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、沈殿を乾燥させた。さらに精製するため、生成物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、1 N 塩酸水溶液で酸性とすることで沈殿させ、30 分間攪拌し、水で洗浄し、濾過し、乾燥させた。これによって標題化合物 7.50 g (理論量の 97%) を得た。

【0226】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.50–1.62 (m, 2H)、2.05–2.31 (m, 6H)、2.20 (s, 3H)、7.32 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.49–7.57 (m, 2H)、7.64 (t, 1H)、7.69 (dd, 1H)、8.32 (s, 1H)、11.08 (s, 1H)。

10

【0227】

LC-MS (方法1) : R_t = 1.26 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 422 [M+H] $^+$ 。

【0228】

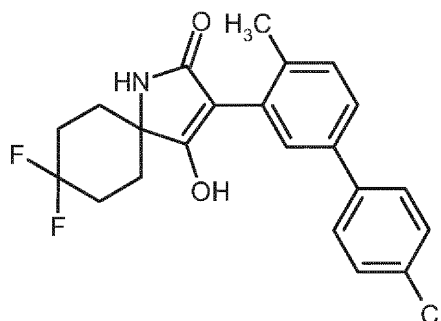
実施例 1-2

3-(4'-クロロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デク-3-エン-2-オン

【0229】

20

【化37】



30

アルゴン下、20 から 30 °C で、N, N-ジメチルアセトアミド 22 mL 中の実施例 6 A からの化合物 11.1 g (25.5 mmol) に N, N-ジメチルアセトアミド 10 mL 中のカリウム *tert*-ブトキシド 3.31 g (28.0 mmol) を加えた。反応混合物を 30 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水 250 mL に加え、pH 2 に達するまで 1 N 塩化水素水溶液を滴下し、沈殿を吸引濾過し、水で洗浄した。さらに精製するため、生成物を塩化メチレンに取り、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL で抽出し、水相を過剰の 1 N 塩酸水溶液で酸性とし、吸引濾過し、水で洗浄し、精製のため、超音波浴上で熱アセトニトリル 25 mL に懸濁させ、吸引濾過し、洗浄し、乾燥した。これによって標題化合物 5.70 g (理論量の 55%) を得た。

40

【0230】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.54–1.56 (d, 2H)、2.07–2.33 (m, 6H)、2.19 (s, 3H)、7.29–7.31 (d, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.48–7.53 (m, 3H)、7.64–7.71 (m, 2H)、8.28 (s, 1H)、11.5 (s, 1H)。

LC-MS (方法2) : R_t = 1.24 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 404 [M+H] $^+$ 。

【0231】

実施例 1-3

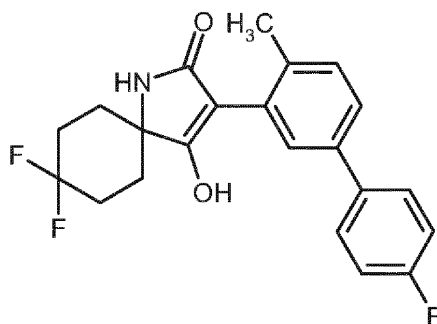
8,8-ジフルオロ-3-(4'-フルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-4

50

ーヒドロキシー１ーアザスピロ〔４．５〕デク－３－エン－２－オン

【０２３２】

【化３８】



10

最初に、実施例 7 A からの化合物 2.80 g (5.94 mmol) を、DMA (N, N-ジメチルアセトアミド) の溶液 8 mL に加え、DMA 5 mL およびカリウム *tert*-ブトキシド 1.75 g (2.5 当量) の溶液を 20 °C で滴下し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水 200 mL に投入し、反応液を濃塩酸水溶液を用いて pH 2 に調節し、得られた残留物を吸引濾過した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル; 酢酸エチル/n-ヘキサン 1:1) によって、標題化合物 1.07 g (4 理論量の 4 %) を得た。

【０２３３】

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.55–1.57 (m, 2H), 2.07–2.30 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 7.24–7.34 (m, 4H), 7.45–7.47 (dd, 1H), 7.63–7.67 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)。

【０２３４】

LC-MS (方法 1): R_t = 1.21 分; MS (ESI pos): m/z = 388 [M+H]⁺。

【０２３５】

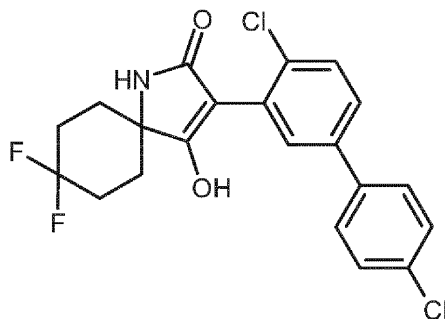
実施例 1–4

3-(4,4'-ジクロロビフェニル-3-イル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ〔４．５〕デク-3-エン-2-オン

30

【０２３６】

【化３９】



40

最初に、実施例 8 A からの化合物 3.20 g (5.74 mmol) を DMA (N, N-ジメチルアセトアミド) の溶液 14 mL に加え、DMA 9 mL およびカリウム *tert*-ブトキシド 1.69 g (2.5 当量) の溶液を 20 °C で滴下し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水 200 mL に投入し、濃塩酸水溶液を用いて反応液を pH 2 に調節し、得られた残留物を吸引濾過した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル; 酢酸エチル/n-ヘキサン 1:1) によって、融点 156 °C の標題化合物 1.50 g (理論量の 52 %) を得た。

【０２３７】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.50–1.62 (m, 2H)、2.02–2.24 (m, 6H)、7.50–7.57 (m, 4H)、7.58–7.65 (m, 1H)、7.66–7.72 (m, 2H)、8.37 (s, 1H)、11.4 (s, 1H)。

【0238】

LC-MS (方法1) : R_t = 1.28分 ; MS (ESI pos) : m/z = 424 [$M+H$] $^+$ 。

【0239】

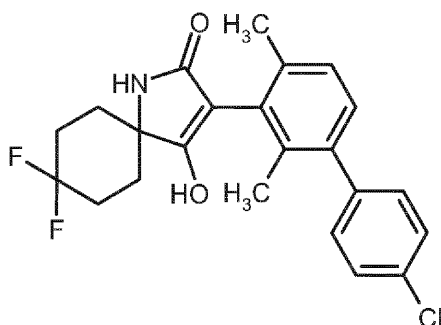
実施例 1-5

3-(4'-クロロ-2,4-ジメチルビフェニル-3-イル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デク-3-エン-2-オン

10

【0240】

【化40】



20

最初に、実施例9Aからの化合物2.55g (5.29mmol)をDMA (N,N-ジメチルアセトアミド)の溶液5mLに加え、DMA 5mLおよびカリウムtert-ブトキシド1.88g (3当量)の溶液を20℃で滴下し、混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を水200mLに投入し、濃塩酸水溶液を用いて反応液をpH2に調節し、得られた残留物を吸引濾過した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル；酢酸エチル／n-ヘキサン2：1)によって、標題化合物0.87g (理論量の31%)を得た。

30

【0241】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.55 (m, 2H)、2.07–2.33 (m, 6H)、1.98 (d, 3H)、2.13 (s, 3H)、7.03–7.05 (d, 1H)、7.11–7.13 (d, 1H)、7.28–7.31 (m, 2H)、7.46–7.49 (m, 2H)、8.22 (s, 1H)、10.95 (s, 1H)。

【0242】

LC-MS (方法1) : R_t = 1.31分 ; MS (ESI pos) : m/z = 418 [$M+H$] $^+$ 。

【0243】

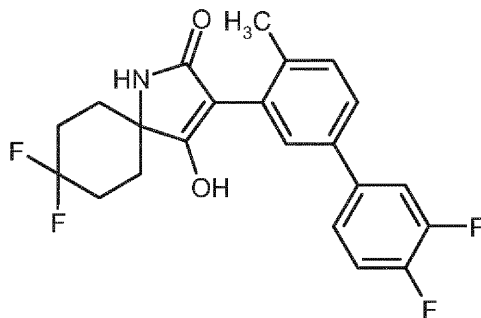
実施例 1-6

3-(3',4'-ジフルオロ-4-メチルビフェニル-3-イル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.5]デク-3-エン-2-オン

40

【0244】

【化 4 1】



最初に、実施例 11 A からの化合物 0.74 g (2.0 mmol) を、エチレングリコールジメチルエーテル 5 mL に加え、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 14.5 mL を滴下し、ビス(トリスフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド 10 mg を加えた。3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸 0.35 g (2.2 mmol) を加え、混合物を還流下に終夜撹拌した。冷却後、混合物を 1 N 塩酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を脱水し、濃縮した。移動相ヘキサン/酢酸エチル 1/1 を用いるシリカゲルでの MPLC 分離によって精製を行った。これによって標題化合物 0.7 g (理論量の 70%) を得た。次に、395 mg を再度 HPLC [カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 mm $\times$ 30 mm; 移動相: 0.1% ギ酸を加えた水/アセトニトリル勾配] によって精製した。これによって標題化合物 121 mg を得た。

【0245】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.49–1.63 (m、2H)、2.02–2.35 (m、9H)、7.31 (d、1H)、7.38 (d、1H)、7.43–7.57 (m、3H)、7.65–7.77 (m、1H)、8.37 (s、1H)、11.08 (s、1H)。

【0246】

LC-MS (方法 2) : R_t = 1.20 分; MS (ESI pos) : m/z = 406 [M+H] $^+$ 。

【0247】

3. アッセイ

3.1 : ヒト ACC 酵素アッセイ

ACC1 および ACC2 阻害データを下記の 2 種類のアッセイを用いて得た。ほとんどの場合、その 2 種類の測定用に共通の試験物質の一連の連続希釈液を調製し、次に、384 ウェル 50 nL キャピラリーピペッター (Genomics Solutions からの Hummingbird (商標名)) を用いて、この連続希釈液からいくつかの物質プレートコピーを製造した。次に、至適に比較ができるように、前記 2 種類の構造阻害測定を、同じ一連の物質希釈液のコピーを用いて行うように、これらを各場合で、ACC1 アッセイおよび ACC2 アッセイで用いた。

【0248】

ヒト ACC1 酵素アッセイ

本発明の物質の hACC1 阻害活性を、下記の段落に記載の nACC1 アッセイを用いて測定した。

【0249】

実質的に、酵素活性は、Promega からの ADP-Glo (商標名) 検出システムを用いて、酵素反応の副生成物として形成されるアデノシン三リン酸 (ADP) を定量することで測定される。この試験では最初に、酵素反応で消費されないアデノシン三リン酸 (ATP) を、アデニル酸シクラーゼ (「ADP-GLO 試薬」) を用いて定量的に cAMP に変換し、次にアデニル酸シクラーゼを停止し、(「キナーゼ検出試薬」) 生成した ADP を次に ATP に変換し、それをルシフェラーゼに基づく反応でグロー発光シグナルに変換する。

【0250】

使用した酵素は、バキュロウイルス感染昆虫細胞（Hi5）で発現され、抗FLAGアフィニティークロマトグラフィーにより精製されたC末端FLAG標識された組換えヒトACC1（アセチル補酵素Aカルボキシラーゼα転写変異体1）（GenBank登録番号NM_198834）、（アミノ酸39-末端）であった。

【0251】

アッセイには、DMSO中の試験物質の100倍濃縮溶液50nLを、白色低容量384ウェルマイクロタイタープレート（Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany）中にピペットで入れ、hACC1のアッセイ緩衝液[50mM HEPES/NaOH pH 7.5、2mM MgCl₂、2mM クエン酸カリウム、12 mM NaHCO₃、2mMジチオトレイトール（DTT）、0.005%（w/v）ウシ血清アルブミン（BSA）]中溶液2.5μLを加え、得られた混合物を15分インキュベートして、酵素反応の前に当該物質をその酵素に予め結合させた。次に、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸溶液2.5μL（ATP、100μM⇒アッセイ容量5μLでの最終濃度：50μM）およびアセチル-CoA（20μM⇒アッセイ容量5μLでの最終濃度：10μM）を加えることで酵素反応を開始し、得られた混合物を、反応時間45分にわたり22℃でインキュベートした。hACC1濃度を酵素の各活性に調節し、アッセイが直線範囲で行われるように設定した。代表的な濃度は1.75ng/μLの範囲である。「ADP-GLO試薬」（1：1.5倍希釈）2.5μLを加えることで反応停止し、得られた混合物を22℃で1時間インキュベートすることで、未反応ATPを完全にcAMPに変換した。次に、「キナーゼ検出試薬」2.5μLを加え（製造者推奨値より1.2倍濃度が高い）、得られた混合物を22℃で1時間インキュベートし、好適な測定装置を用いて発光を測定した（Perkin-ElmerからのViewluxもしくはTopcount、またはBMG LabtechnologiesからのPherastar）。発光量を、形成されたADPの量の尺度として、従ってhACC1の酵素活性の尺度と見なした。得られたデータを正規化した（阻害剤なしでの酵素反応=0%阻害、他の全てのアッセイ要素があるが酵素がない場合=100%阻害）。通常は、20μMから1nMの範囲内の10種類の異なる濃度（20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、一連の希釈液は、連続1：3希釈によって100倍濃度液に基づいてアッセイ前に調製した。）で、各濃度につき二連で、同じマイクロタイタープレートで試験物質の試験を行い、社内ソフトウェアを用い、4-パラメータ適合によってIC₅₀値を計算した。

【0252】

ヒトACC2酵素アッセイ

本発明の物質のhACC2阻害活性を、下記の段階に記載のhACC2アッセイを用いて測定した。

【0253】

実質的に、酵素活性は、PromegaからのADP-Glo（商標名）検出システムを用いて、酵素反応の副生成物として形成されるアデノシン二リン酸（ADP）を定量することで測定される。この試験では最初に、酵素反応で消費されないアデノシン三リン酸（ATP）を、アデニル酸シクラーゼ（「ADP-GLO試薬」）を用いて定量的にcAMPに変換し、次にアデニル酸シクラーゼを停止し、（「キナーゼ検出試薬」）生成したADPを次にATPに変換し、それをルシフェラーゼに基づく反応でグロー発光シグナルに変換する。

【0254】

使用した酵素は、バキュロウイルス感染昆虫細胞（Hi5）で発現され、抗FLAGアフィニティークロマトグラフィーにより精製されたC末端FLAG標識された組換えヒトACC2（アセチル補酵素Aカルボキシラーゼ2）（GenBank登録番号NM_001084）、（アミノ酸27-末端）であった。

【0255】

アッセイには、DMSO中の試験物質の100倍濃縮溶液50nLを、白色低容量384ウェルマイクロタイタープレート（Greiner Bio-One, Frickenhäusen, Germany）中にピペットで入れ、hACC2のアッセイ緩衝液[50mM HEPES/NaOH pH 7.5、2mM MgCl₂、2mM クエン酸カリウム、12 mM NaHCO₃、2mMジチオトレイトール（DTT）、0.005%（w/v）ウシ血清アルブミン（BSA）]中溶液2.5μLを加え、得られた混合物を15分インキュベートして、酵素反応の前に当該物質をその酵素に予め結合させた。次に、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸溶液2.5μL（ATP、100μM⇒アッセイ容量5μLでの最終濃度：50μM）およびアセチル-CoA（20μM⇒アッセイ容量5μLでの最終濃度：10μM）を加えることで酵素反応を開始し、得られた混合物を、反応時間45分にわたり22℃でインキュベートした。hACC2濃度を酵素の各活性に調節し、アッセイが直線範囲で行われるように設定した。代表的な濃度は2ng/μLの範囲である。「ADP-GLO試薬」（1：1.5倍希釈）2.5μLを加えることで反応停止し、得られた混合物を22℃で1時間インキュベートすることで、未反応ATPを完全にcAMPに変換した。次に、「キナーゼ検出試薬」2.5μLを加え（製造者推奨値より1.2倍濃度が高い）、得られた混合物を22℃で1時間インキュベートし、好適な測定装置を用いて発光を測定した（Perkin-ElmerからのViewluxもしくはTopcount、またはBMG Lab technologiesからのPherastar）。発光量を、形成されたADPの量の尺度として、従ってhACC2の酵素活性の尺度と見なした。得られたデータを正規化した（阻害剤なしでの酵素反応＝0%阻害、他の全てのアッセイ要素があるが酵素がない場合＝100%阻害）。通常は、20μMから1nMの範囲内の10種類の異なる濃度（20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、一連の希釈液は、連続1：3希釈によって100倍濃度液に基づいてアッセイ前に調製した。）で、各濃度につき二連で、同じマイクロタイタープレートで試験物質の試験を行い、社内ソフトウェアを用い、4-パラメータ適合によってIC₅₀値を計算した。

【0256】

3.2：細胞アッセイ

本発明に従って、前記物質と共に96時間インキュベーション後の腫瘍細胞増殖を阻害する物質の能力について、細胞に基づくアッセイで、当該物質を調べた。細胞生存性を、CellTiter-Glo（登録商標）蛍光細胞生存能力アッセイ（Promega）を用いて調べた。細胞を、96ウェルマイクロタイタープレートでの増殖培地100μL中で細胞2000から5000個/ウェルの密度（細胞系によって決まる）で播種した。調べた各細胞系について、細胞を、分離プレート上に播種して、t=0時間およびt=96時間の蛍光を求めた。37℃で終夜インキュベーションの後、t=0サンプルについての蛍光値を測定した。t=96時間点で用量プレートを、増殖培地で希釈した物質で処理した。次いで、細胞を、37℃で96時間インキュベートし、t=96時間サンプルについての蛍光値を求めた。データ解析のため、t=0値を、処理サンプルおよび非処理サンプルについてのt=96時間値から減算した。物質処理サンプル値と対照値の間の蛍光%における差を用いて、増殖阻害%を求めた。

【0257】

前記物質を、例示的に記載の適応を代表する下記細胞系で調べた。

【0258】

【表 3】

細胞系	入手源	適応
MCF 7	ATCC	ホルモン受容体陽性乳癌
KM1 2	NCI	結腸直腸癌
PC 3	DMSZ	アンドロゲン受容体陰性前立腺癌
H 4 6 0	ATCC	非小細胞気管支癌

ATCC: American Type Culture Collection

NCI: (米国) 国立癌研究所

DMSZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH. 10

【0259】

3. 3: 腫瘍組織および正常組織におけるACC1発現の分析

マイクロアレイを用いて、ACC1発現を求めた。そのために、各種腫瘍組織および相当する正常組織のRNAを単離した。その方法では、Trizol RNA抽出試薬 (Invitrogen) を用い、その後にRNeasy miniキット (Qiagen) を用いて精製を行った。さらに、DNase I (Qiagen) 消化を行って、ゲノムDNAを排除した。品質管理のため、Agilent Bioanalyzer 2100 Platform (Agilent Technologies) でのRNA Lab Chipの支援下に総RNAを分析し、PqLab NanoDropシステムを用いてRNA濃度を求めた。ハイブリダイゼーションのため、Affymetrixからの1サイクル真核生物標的標識アッセイを用い、次にアッセイをAffymetrix GeneChip 3000 スキャナ (Affymetrix) で読み取った。Expressionist Pro 4.0 Refiner (GeneData) ソフトウェアを用いて評価および品質管理を行った。 20

【0260】

3. 4: オクタノール／水分配係数 ($\log P/D$)、膜アフィニティ ($\log MA$) およびヒト血清アルブミンへのタンパク質結合 ($K_d HSA$) 測定のためのアッセイ

オクタノール／水分配係数 ($\log P/D$) 測定のためのアッセイ

分配係数オクタノール 2 相系オクタノール／水中の物質の平衡濃度の比と定義される。 30

【0261】

【数 1】

$$P/D = \frac{C_{\text{オクタノール}}}{C_{\text{水}}}$$

P = パーティション (分配)

D = 分配

c (オクタノール) = オクタノール相中の物質濃度

c (水) = 水相での物質濃度

それは通常、10を底とする対数の形で表される ($\log P$ または $\log D$)。 40

【0262】

$\log P$ は、専ら中性型で存在する物質の分配挙動を説明するものである。 $\log D$ は、物質のイオン化定数 pK_a に応じたある一定の pH での物質の分配挙動を説明するものであり、その物質の一部がイオン型で存在し、一部が中性型で存在しても良い。

【0263】

定組成HPLC法 (HPLC = 高速液体クロマトグラフィー) (文献: OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 117) を用いて、活性化合物 $\log P/D$ を求めた。その方法は、分配係数既知の基準物質の保持時間に対する試験物質の保持時間の相関に基づくものである。

【0264】

試験物質は、DMSO（DMSO＝ジメチルスルホキシド）中の10mM溶液として用いた。この溶液10μLを、比率7＋3でのメタノール／水混合物で100μLとした。

【0265】

9個の基準物質を、個々にメタノールに溶かした。濃度は表1に示してある。原液各100μLをHPLCバイアルに加え、水300μLと混合した。

【0266】

表1

【0267】

【表4】

基準物質	log P	大体の保持時間 [分]	モル質量	原液重量 [mg／10mL]
アセトアニリド	1.0	0.8	135.2	12
4-メチルベンジル アルコール	1.6	0.9	122.2	15
安息香酸メチル	2.1	1.1	136.2	18
安息香酸エチル	2.6	1.4	150.2	19
ナフタレン	3.6	2.1	128.2	3
1, 2, 4-トリク ロロベンゼン	4.2	3.4	181.5	14
2, 6-ジフェニル ピリジン	4.9	4.6	231.3	5
トリフェニルアミン	5.7	8.0	245.3	8
DDT	6.2	10.3	354.5	10

ホルムアミド溶液を用いて、ホールドアップ時間を求めた。このために、ホルムアミド7mgをメタノール10mLに溶かした。この原液100μLを、メタノール500μLおよび水200μLと混合した。

【0268】

いずれの溶液も、1.00mL／分の流量を用いてクロマトグラフィー精製した。

【0269】

クロマトグラフィー条件

HPLCシステム：Waters Alliance HT2790

UV検出器：DAD Waters 996

MS検出器：MS Micromass ZQ

HPLCソフトウェア：WatersからのMass Lynx 4.1

カラム：Spherisorb ODS 3μm 4.6×60mm

移動相：0.01M酢酸アンモニウム含有（0.77g／リットル）メタノール＋水75＋25、pH7.0

注入体積：

ホルムアミド：5μL

基準：5μL

試験物質：15μL

注入プロトコール：

ホルムアミド、基準物質、試験物質1、試験物質2、...、ホルムアミド、基準物質。

【0270】

200から400nmでダイオードアレイ検出器（DAD）において、保持時間の評価を行った。分子質量を介して、下流の質量分析装置を用いて、試験物質が何であることを調べた。

【0271】

10

20

30

40

50

WatersのソフトウェアMasslynx 4.1を用いて、HPLC運転を評価した。

【0272】

ソフトウェア「POW Determination」（独自開発）を用いて、log P/D値を計算した。

【0273】

膜アフィニティ logMAおよびヒト血清アルブミン（HSA）へのタンパク質結合を求めるためのアッセイ

膜アフィニティおよびヒト血清アルブミン（HSA）へのタンパク質結合の測定を、Transil技術（文献：A. Loidl-Stahlhofen, A. Eckert, T. Hartmann, M. Schottner J Pharm Sci 90, 599-606 (2001)）を介して行った。Transil（登録商標）（Sovicell in Leipzig（ドイツ）から市販）は、ホスファチジルコリン（MA-Transil）または共有結合したヒト血清アルブミン（HSA-Transil）の二重層膜でコーティングされたガラスビーズ（直径10から12 μm）である。

10

【0274】

logMAおよびHSAに対するタンパク質結合定数を求めるには、市販のTRANSIL Intestinal Absorption & HSA Binding Combined Assay Kitを用いた。これは、Transilが充填され、各場合で8種類の活性化化合物のMA-TransilおよびHSA-Transil結合を求めるのに用いることができる96ウェルマイクロタイタープレート（96ウェル-MTP）である。各活性化化合物について、Transilプレートは、12ウェルの列を提供する。2個のウェルが基準として用いられ、緩衝液pH7.4のみが充填される。5個の別のウェルが各種形態で濃度上昇させながらMA-Transilを含み、残りの5個のウェルは各種形態で濃度上昇させながらHSA-Transilを含む。

20

【0275】

活性化化合物のTransilへの結合を測定するため、HPLC-MSカップリング（HPLC-MS＝高速液体クロマトグラフィー／質量分析）によって、Transilを入れたウェルの上清を、Transilを含まない基準溶液に対して定量した。

30

【0276】

下記は、当該アッセイの個々の段階を行う方法である。

【0277】

社内物質貯蔵所から、96ウェルMTPに活性化化合物を入れた。このプレートは母プレートと称する。各ウェルは、活性化化合物のDMSO（ジメチルスルホキシド）中溶液30 μLを含んだものである。プレートの開始点（ウェルA1）および終了点（ウェルH12）の2個のプレートに、10 mmolのワーファリンのDMSO中溶液30 μLを充填した。膜アフィニティおよびHSAへの結合が既知であるワーファリンは、測定が正確であるか否かを調べる上で役立つ。その母液を用いて、緩衝液pH7.4およびDMSOの比率1+1での混合液で1から4000倍希釈しながら娘プレートを準備した。各ウェルの活性化化合物濃度は2.5 μmol／リットルであり、各ウェルの体積は400 μLであった。

40

【0278】

Hamiltonピペット操作ロボットMicrolab STARを用いて、娘プレートからの96個の活性化化合物を、合計で12枚のTransilプレートに分けた。娘プレートの各ウェルから、20 μLを12回除去した。Transilプレートの各ウェルの濃度は0.25 μmol／リットルであり、それは1対10希釈に相当する。DMSO含有率は5％であった。

【0279】

充填されたTransilプレートをそれぞれ2分間再懸濁させ、室温で少なくとも2

50

分間放置し、5分間にわたり60回転／分で遠心した。ピペット操作ロボットを用いて、Transilプレートの各ウェルから上清20 μ Lを除去し、それらを別のマイクロタイタープレートに移した。ここで、各場合で4個のTransilプレートの上清をマイクロタイタープレートに蓄積することで、最終的に各場合で溶液80 μ Lおよび活性化化合物濃度62.5nM／ウェルの蓄積マイクロタイタープレート3個となった。

【0280】

HPLC-MSによる活性化合物の定量の前に、単一の注入によって、娘イオンおよび至適電圧を求める至適化を各活性化合物について行わなければならない。このために、ピペット操作ロボットによって、別のマイクロタイタープレートにおいて、アセトニトリル／水の比率8+2での混合物で1から100000000000倍の母プレート希釈液を調製した。

10

【0281】

このマイクロタイタープレートを、AB SciexからのソフトウェアDiscovery Quant Optimizeを用いてHPLC-MSによって測定した。前記3個の蓄積マイクロタイタープレートは、AB SciexからのソフトウェアDiscovery Quant Analyzeを用いてHPLC-MSによって測定した。

【0282】

クロマトグラフィー条件

HPLC-MSシステム：

Agilent 1200 Rapid resolution HPLC
Sciex Triple Quad 5500質量分析装置 (AB Sciexから)

20

PAL Autosampler DLW Option

ソフトウェア：

Analyt 1.4 (AB Sciexから)

Discovery Quant Optimize (AB Sciexから)

Discovery Quant Analyze (AB Sciexから)

最適化

カラム：キャピラリー

注入容量：5 μ L

30

流量：

0分→80 μ L／分

0から0.19分→80 μ L／分

0.20から0.65分→30 μ L／分

0.66から0.7分→150 μ L／分

移動相：

A=アセトニトリル+0.05%ギ酸

B=水+0.05%ギ酸

定組成A：B8+2

分析

カラム：Poroshell 120 SB-C18 2.7 μ m 3×30mm

注入容量：2 μ L

流量：1mL／分

移動相：勾配

A=アセトニトリル+0.05%ギ酸

B=水+0.05%ギ酸

0分→95%A、5%B

0から1.0分→5%A、95%B (直線的に上昇)

1.0から2.2分→5%A、95%B (定組成)

2.21から2.3分→95%A、5%B (定組成)

40

50

3. 5：平衡透析による血漿タンパク質結合の測定

テフロン（登録商標）および半透膜（再生セルロース、MWCO 12-14 K）製のHt透析装置（96ウェル）による平衡透析によって、試験物質の血漿タンパク質への結合を求める。これは、血漿側および緩衝液側（50 mMリン酸緩衝液）それぞれ150 μ Lを分離する。試験物質を2種類の濃度（通常、3および0.3 μ M）で血漿側に加え、血漿タンパク質に結合させる。試験物質の未結合画分はその膜を通過し、平衡が確立するまでいずれかの側に分配される（37℃で約6から8時間後）。緩衝液側および血漿側の物質濃度を、LC-MS分析によって求める。そのために、両側を緩衝液または血漿によって希釈することで同じ基質（10%血漿）とし、次にメタノールで沈殿させる。緩衝液および血漿濃度の商から遊離（未結合）画分（f_u）を計算する。安定性試験および回収試験を、対照として同時に行う。さらに、緩衝液中の物質を緩衝液に対して透析して、装置および膜への非特異的結合と平衡の確立を調べる。インキュベーション中、血漿タンパク質の浸透圧によって血漿の希釈を生じることから（体積変位）、ブランク血漿サンプルを秤量することで、この可能な誤差を求め、f_uの計算に含める。平衡および血漿安定性の確立（establishment）は80%以上の値を有するべきであり、回収は少なくとも30%であるべきである。<1%の遊離画分は高血漿タンパク質結合と見なし、1から10%は中等度血漿タンパク質結合と見なし、>10%は低血漿タンパク質結合と見なす。

10

【0283】

3. 6：薬物動態パラメータ

20

ラットおよびイヌにおける試験物質の薬物動態パラメータの測定

このために、試験物質を静脈投与および胃内投与の両方用の溶解型で投与し、その場合に、PEG 400および／またはエタノールなどの適合性の安定剤を適量で用いた。

【0284】

静脈投与

試験物質を0.1から1 mg/kgの用量で投与した。投与は、雄ラットにおいてはボラス注射として、雌犬においては注入（15分間）として行った。ボラス注射からの各種時間点後、そして注入の15分前および15分後に、尾静脈（ラット）から、または伏在静脈（イヌ）からカテーテルを用いて血液検体約100から150 μ Lを採取した。リチウムヘパリンを、抗凝血薬として血液検体に加え、それらを、さらなる処理に必要となるまで冷蔵庫で貯蔵した。検体を3000 rpmで15分間遠心した後、100 μ Lの小分けサンプルを上清（血漿）から取り、冷ACNまたはメタノール（純粋品）400 μ Lを加えることで沈殿させた。沈殿したサンプルを20℃で終夜にて固化させ、再度3000 rpmで15分間遠心し、その後、透明上清150 μ Lを除去して濃度を求めた。LCMS/MS検出に接続されたAgilent 1200 HPLCシステムによって分析を行った。

30

【0285】

PKパラメータの計算（PK計算ソフトウェア、例えばWinNonLin（登録商標）を使用）：CL_{血漿}：試験物質の総血漿クリアランス（単位：l * kg/h）；CL_{血液}：試験物質の総血液クリアランス（単位：l * kg/h）（ここで、CL_{血液} = CL_{血漿} * C_p / C_b）；V_{ss}：見かけの定常状態分布容積（単位：l / kg）；t_{1/2}：指定区間内の半減期（この場合、終末相t_{1/2}（単位：時間））；AUC_{norm}：体重に関して正規化された用量で割った、無限大に対して外挿された時間点ゼロからの血漿濃度時間曲線下の面積（単位：kg * l / h）；AUC（0-t_n）_{norm}：時間点ゼロから血漿濃度が測定可能である最後の時間点までの血漿濃度時間曲線下の統合面積を体重について正規化した用量で割ったもの（単位：kg * l / h）；C_{max}：血漿中の試験物質の最大濃度（単位： μ g / L）；C_{max, norm}：血漿中の試験物質の最大濃度を、体重について正規化した用量によって割ったもの（単位：kg / L）；C_b / C_p：血液の血漿濃度分布に対する比。

40

【0286】

50

胃内投与

絶食雄ラットまたは雌イヌに対して、0.3から1mg/kgの用量で給餌管を用いて、試験物質をボラスとして胃内投与した。投与後の各種時間点で、尾静脈（ラット）から、または伏在静脈（イヌ）からカテーテルを用いて血液検体約100から150μLを採取した。リチウムヘパリンを、抗凝血薬として血液検体に加え、それらを、さらなる処理に必要となるまで冷蔵庫で貯蔵した。検体を3000rpmで15分間遠心した後、100μLの小分けサンプルを上清（血漿）から取り、冷ACNまたはメタノール（純粋品）400μLを加えることで沈殿させた。沈殿したサンプルを-20℃で終夜にて凍結させ、次に3000rpmで15分間遠心し、その後、透明上清150μLを除去して濃度を求めた。LCMS/MS検出に接続されたAgilent 1200HPLCシステムによって分析を行った。

10

【0287】

PKパラメータの計算（PK計算ソフトウェア、例えばWinNonLin（登録商標）を使用）：AUCnorm：体重に関して正規化された用量で割った、無限大に対して外挿された時間点ゼロからの血漿濃度時間曲線下の面積（単位：kg*1/h）；AUC（0-tn）norm：時間点ゼロから血漿濃度が測定可能である最後の時間点までの血漿濃度時間曲線下の統合面積を体重について正規化した用量で割ったもの（単位：kg*1/h）；Cmax：血漿中の試験物質の最大濃度（単位：μg/L）；Cmax, norm：血漿中の試験物質の最大濃度を、体重について正規化した用量によって割ったもの（単位：kg/L）；t1/2：指定区間内の半減期（この場合、終末相t1/2（単位：時間））；Fobs%：実測経口生物学的利用能、胃内投与後のAUC（0-tn）normを静脈投与後のAUC（0-tn）normで割った値。tmax：血漿中で試験物質の最大濃度が測定される時間点。

20

【0288】

試験物質の相対生物学的利用能を計算するため、微結晶物質の懸濁液の胃内投与後のAUC（0-tn）normを、物質溶液投与後のAUC（0-tn）normによって割る。

【0289】

3.7：イン・ビボ効力

異種移植モデル

30

免疫抑制したマウスにおける異種移植モデルを用いて、生存生物での抗腫瘍活性を測定した。

【0290】

このために、最初に、最大耐容用量（MTD）を、下記のプロトコルを用いて求めた。

【0291】

3週間の期間をかけて、規定用量の試験物質を雌ヌードマウス（NMRI-ヌード（nu/nu）マウス、Taconic M&B A/S）に1日1回経口投与し、死亡率および体重についてマウスを1日1回観察した。MTDは、処理期中に動物の死亡を起こさず、初期体重と比較して10%を超える体重減少を生じることなく投与できる最高用量と定義した。

40

【0292】

試験物質を、そのMTDで投与した、またはそれを事前に確認することができなかった場合は、標準的な媒体で製剤することが可能な最高用量で投与した、そして場合によってはそれより低い用量で投与した異種移植モデルを用いて、抗腫瘍活性を求めた。雄ヌードマウス（NMRI-ヌード（nu/nu）マウス、Taconic M&B A/S）におけるホルモン非依存性ヒトPC-3細胞を有する前立腺癌モデルを主として用いた。このために、腫瘍細胞300万個（培地+Matrigelに懸濁）1：1、最終0.1mLを、各動物の側部に皮下注射した。腫瘍が面積20から30mm²まで拡大したら、マウスを治療群に無作為に割り当て、治療を開始した。次に、試験物質の媒体のみを投

50

与した対照群、または治療群のいずれかで平均主要サイズが130から160mm²に到達するまで治療を続け、腫瘍面積および体重を週に2から3回測定した。この時間点で、実験を全ての群で終了し、得られた腫瘍の重量を測定した。

【0293】

最終腫瘍重量：媒体群での腫瘍重量で割った治療群での平均腫瘍重量に対する効果を用いて、T/C値を主要奏功パラメータとして計算した。

【0294】

4. 結果

4.1. 酵素アッセイ

表2に、酵素アッセイからの作業例および比較例の結果をまとめている。選択性を正確に求めるため、ACC1およびACC2の阻害の測定値（各場合でIC₅₀測定）を各場合でペアごとに比較し、その二つのアッセイでは同じ物質希釈のコピーを用いた。データ品質が不十分であるためにACC1およびACC2のいずれのIC₅₀測定も評価しなかった場合は、両方の測定値を虫し、表には列記しなかった。次に、ACC1の阻害とACC2の阻害の選択性を、個々の測定で認められた選択性の平均として求めた。

【0295】

表2

【0296】

【表5】

実施例	測定番号	製造番号	ACC1 IC ₅₀ [μmol/L]	ACC2 IC ₅₀ [μmol/L]	IC ₅₀ 比 ACC2/ACC1 (個々の測定値)	選択性 ACC1 対 ACC2(個々の測定値 の平均±標準偏差)
1-1	1	1	0.053	2.780	52.7	33.8±15.3
	2	1	0.054	3.239	59.9	
	3	1	0.117	3.371	28.8	
	4	1	0.125	2.112	16.9	
	5	2	0.069	2.515	36.3	
	6	2	0.095	3.744	39.6	
	7	3	0.058	0.957	16.5	
	8	3	0.097	1.914	19.7	
1-2	1	1	0.068	2.35	34.7	13.4±4.5
	2	1	0.080	2.07	26.1	
	3	2	0.099	2.45	24.6	
	4	2	0.109	2.79	25.5	
	5	3	0.072	0.65	9.1	
	6	3	0.065	1.28	19.7	
	7	2	0.135	1.23	9.1	
	8	2	0.153	1.74	11.4	

【0297】

【表 6】

実施例	測定番号	製造番号	ACC1 IC ₅₀ [μmol/L]	ACC2 IC ₅₀ [μmol/L]	IC ₅₀ 比 ACC2/ACC1 (個々の測定値)	選 択 性 ACC1 対 ACC2(個々の測定値の 平均±標準偏差)
1-3	1 2	1 1	0.166 0.241	>20 >20	>120.8 >82.8	>101.8±19.0
1-4	1 2	1 1	0.121 0.091	5.48 3.11	45.5 34.0	39.7±5.7
1-5	1	1	0.218	2.70	12.4	12.4
1-6	1 2	1 1	0.133 0.107	3.87 8.03	29.1 74.7	51.9±22.8
V.1-a	1 2	1 1	0.067 0.059	0.580 0.610	8.6 10.3	9.4±0.8
実施例	測定番号	製造番号	ACC1 IC ₅₀ [μmol/L]	ACC2 IC ₅₀ [μmol/L]	IC ₅₀ 比 ACC2/ACC1 (個々の測定値)	選 択 性 ACC1 対 ACC2(個々の測定値の 平均±標準偏差)
V.1-b	1	0.04 3	1.95	45.9	45.9	46.9
V.2-a	1 2	1 1	0.109 0.111	1.22 0.94	11.2 8.4	9.8±1.4
V.2-b	1 2	1 1	0.208 0.196	2.40 2.76	11.5 14.1	12.8±1.3

これらのデータは、本発明による化合物がヒトACCを強力に阻害し、ヒトACC2に対して顕著な選択性を有することを示している。この特性は未知であり、自明ではなく、かなりの実験を行うことなく確認することはできなかった。

【0298】

4. 2: 細胞アッセイ

表3には、細胞アッセイからの作業例および比較例の結果をまとめてある。

【0299】

表3

【0300】

10

20

30

40

【表 7】

実施例	KM12 IC ₅₀ (μ mol/L)	PC3 IC ₅₀ (μ mol/L)	H460 IC ₅₀ (μ mol/L)	MCF7 IC ₅₀ [μ m/L]
1-1	0.028	0.039	0.131	0.022
1-2	0.058	0.050	0.134	0.030
1-3	0.578	0.476	0.678	0.209
1-4	0.319	0.231	0.481	0.086
1-5	0.668	0.506	0.769	0.205
1-6	0.257	0.158	0.371	0.045
V.1-a	0.245	0.398	0.573	0.030
V.1-b				0.022
V.2-a	0.037	0.038	0.057	0.035
V.2-b				0.041

10

4. 3：腫瘍組織および正常組織でのACC1

腫瘍組織および相当する正常組織でのACC1発現をマイクロアレイによって測定した（図1）。乳癌、結腸直腸癌、気管支癌および膵臓癌において、ACC1の発現が正常組織と比較して有意に上昇した。

【0301】

20

4. 4：オクタノール／水分配係数（logP/D）、膜アフィニティ（logMA）およびヒト血清アルブミンへのタンパク質結合（K_dHSA）

表4には、logP/D、logMAおよびK_dHSA測定値を示してある。

【0302】

Discovery Quant Analyzeを用いて、HPLCピークの評価を行った。Sovicellから提供されたエクセルワークブックを用いて結果（logMAおよびHSAに対する結合定数K_d）を計算した。

【0303】

表4

【0304】

30

【表 8】

実施例	logP/D pH7.4	logMA	K _d HSA[μ mol/L]
1-1	1.9(n=3)	1.87(1.7-2, n=3)	3.04(2.23-3.64, n=3)
V.1-a	2.55(2.4-2.7, n=2)	2.55(2.4-2.7, n=2)	1.43(1.16-1.7, n=2)
V.1-b	2.8(2.7-2.9, n=5)	2.55(2.4-2.9, n=4)	3.5(2.52-4.27, n=4)
1-2	1.73(1.5-1.9, n=3)	1.83(1.7-1.9, n=3)	3.86(2.81-5.39, n=3)
V.2-a	2.23(1.8-2.5, n=3)	2.38(2.0-2.7, n=4)	3.07(2.38-2.8, n=3)
V.2-b	2.77(2.7-2.9, n=4)	2.05(1.9-2.2, n=2)	3.22(2.35-4.1, n=2)

40

4. 5：平衡透析による血漿タンパク質結合

表5に、平衡分析によって求めたヒト、マウスおよびラットの血漿タンパク質への結合を示してある。

【0305】

表5

【0306】

【表 9】

実施例	fu[%](ヒト)	fu[%](マウス)	fu[%](ラット)	fu(マウス)/fu(ヒト)
1-1	0.35 (0.33-0.37、n=3)	1.84 (1.02-2.71、n=4)	0.27 (0.26-0.28、n=3)	5
V.1-a	0.05 (n=1)	1.9 (n=1)	-	39
V.1-b	0.4 (0.40-0.41、n=2)	7.46 (7.35-7.57、n=2)	6.12 (5.61-6.64、n=2)	19
1-2	0.42 (n=1)	3.49 (2.96-4.02、n=2)	-	8
V.2-a	0.07 (n=1)	2.41 (n=1)	-	34
V.2-b	0.36 (n=1)	2.81 (1.29-3.87、n=6)	0.71 (0.14-2.92、n=8)	8

10

4. 6 : 薬物動態パラメータ

ラットから得た薬物動態パラメータ

20

表 6 に、ラットから得られた薬物動態パラメータを示している。

【0307】

表 6

【0308】

【表 10】

実施例	CL _{血漿} [l/h/kg]	CL _{血液} [l/h/kg]	t _{1/2} [h]	V _{ss} [L/kg]	F[%]
1-1	0.010	0.022	40	0.55	95
V.1-a	-	-	-	-	-
V.1-b	-	-	-	-	-
1-2	0.006	0.012	52	0.36	123
V.2-a	-	-	-	-	-
V.2-b	-	-	-	-	-

30

4. 7 : イン・ビボ効力

マウスでの最大耐容用量 (MTD)

実施例 1-1 を雌ヌードマウス (NMR I nu / nu) に投与した。

40

【0309】

用量：表 7 参照

投与経路：経口

媒体：PEG 400 / エタノール / Solutol HS 15 (70 / 5 / 25、体積比)

(Solutol HS 15 : 12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル)

投与体積：10 mL / kg

プロトコール：表 7 参照。

【0310】

50

処置期後に、21日間の観察期を設けた。この期間中に起こった死亡および体重に対する効果を表1にまとめている。

【0311】

表7

【0312】

【表11】

物質	用量 (mg/kg)	プロトコル	体重の最大変化 (%)	死亡
1-1	12.5	21日間、1日1回投与	+11	4匹中0匹
1-1	25	21日間、1日1回投与	+12	4匹中0匹
1-1	50	21日間、1日1回投与	+6	4匹中0匹
1-1	75	21日間、1日1回投与	+8	4匹中0匹
1-1	100	21日間、1日1回投与	+14	4匹中0匹
1-1	50	21日間、1日2回投与	+11	4匹中0匹

10

従って、1日1回投与による21日間処置のMTDは、100mg/kgより高い。

【0313】

従って、1日2回投与による21日間処置のMTDは、50mg/kgより高い。

【0314】

マウスでのPC3異種移植モデルにおけるイン・ビボ効力

20

次に、PC-3前立腺癌異種移植モデルで、実施例1-1を雄ヌードマウス(NMRInu/nu)に投与した。

【0315】

用量：表8参照

投与経路：経口

媒体：PEG400/エタノール/Solutol HS15(70/5/25、体積比)

投与容量：10mL/kg

プロトコル：表8参照

マウス数：9匹。

30

【0316】

表8

【0317】

【表12】

物質	用量 (mg/kg)	プロトコル	T/C	体重の最大変化 (%)	死亡
1-1	40	17日間、 1日2回投与	0.26	-2	9匹中0匹
1-1	1から3日は80 4日目以降は70	17日間、 1日2回投与	0.26	-7	9匹中0匹

40

治療効力は ≤ 0.50 のT/Cと定義した。良好な耐容性は、 $\leq -10\%$ の最大体重変化および試験動物生存率100%と定義した。80mg/kgの投与および1日2回投与を行ってから、3日後に個々の動物で10%を超える体重減少があったことから、4日目以降は、用量を70mg/kgに減らし、投与を1日2回とした。

【0318】

従って、40mg/kgおよび1日2回投与で、治療効力および良好な耐容性が観察された。

【0319】

50

従って、最初の3日間が80mg/kgで次に70mg/kg（各場合で1日2回投与）とした場合に、治療効力および良好な耐容性が観察された。

【0320】

ヒト薬物動態パラメータおよびヒト治療用量の予測

血漿中の遊離画分（fu）における動物種間差を考慮しながら、ラットについて得られたイン・ビボPKパラメータに基づいて、ヒト薬物動態（PK）パラメータ（表9）を予測した（1種類スケーリング）。マウス（nu/nuマウス）のPC3腫瘍モデルにおけるイン・ビボ効力についての測定血漿濃度時間曲線に基づいて、有効AUC（曲線下面積）を求めた。予測ヒトクリアランス（CL）を用い、100%生物学的利用能（F=1）を仮定し、下記式による動物モデルでの有効AUCを用いて、ヒト治療用量を求めた。

10

【0321】

【数2】

$$\text{容量} = AUC \times \frac{fu_{\text{マウス}}}{fu_{\text{ヒト}}} \times \frac{CL}{F}$$

表9

【0322】

【表13】

実施例	用量 (マウス) [mg/kg]	ther.AUC (マウス) [mg* h/L]	fu (マウス /ヒト)	calc. AUC (ヒト) [mg* h/L]	pred. CL (ヒト) [L/h/kg]	pred. 用量(ヒ ト) [mg/kg]	pred. 用量 (ヒト) [mg/ 患者]
1-1	40[1日2回] 80[1日2回]	376 6085	4	1882 3041	0.003	5.6 9.1	395 639
V.1-a	-	-	-	-	-	-	-
V.1-b	-	-	-	-	-	-	-
1-2	-	-	-	-	-	-	-
V.2-a	-	-	-	-	-	-	-
V.2-b	-	-	-	-	-	-	-

20

30

ther. = 治療

calc. = 計算

pred. = 予測（fu補正）

本発明は、式（I）の新規なハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類、それらの複数の製造方法、そして農薬および／または除草剤および／または殺虫剤としてのそれらの使用に関するものである。本発明は、第1にハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類および第2に作物適合性改善性化合物を含む選択的除草剤組成物も提供する。

40

【0323】

本発明はさらに、特に、アンモニウム塩またはホスホニウム塩および適宜に浸透剤を加えることでハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類を含む作物保護組成物の作用を強化すること、相当する組成物、それらの製造方法、そして殺虫剤および／または殺ダニ剤および／または殺線虫剤および／または殺菌剤としての作物保護での、および／または望ましくない植物成長を予防するためのそれらの施用に関するものである。

【0324】

3-アシルピロリジン-2, 4-ジオン類は、医薬特性を有すると既に報告されている（S. Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 15

50

1120(1967))。さらに、N-フェニルピロリジン-2, 4-ジオン類が、R.

SchmiederおよびH. Mildenerによって合成されている(Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095)。これら化合物の生理活性については報告されていない。

【0325】

EP-A-0262399およびGB-A-2266888には、類似の構造の化合物が開示されているが(3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン類)、それについては除草活性、殺虫活性および殺ダニ活性は知られていない。置換されていない二環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体(EP-A-355599、EP-A-415211およびJP-A-12-053670)および置換されている単環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体(EP-A-377893、EP-A-442077およびWO 10/066780)は、除草、殺虫もしくは殺ダニ活性を有することが知られている。

10

【0326】

さらに、多環式3-アリールピロリジン-2, 4-ジオン誘導体(EP-A-442073)および1H-アリールピロリジンジオン誘導体も知られている(EP-A-456063、EP-A-521334、EP-A-596298、EP-A-613884、EP-A-613885、WO 95/01971、WO 95/26954、WO 95/20572、EP-A-0668267、WO 96/25395、WO 96/35664、WO 97/01535、WO 97/02243、WO 97/36868、WO 97/43275、WO 98/05638、WO 98/06721、WO 98/25928、WO 99/24437、WO 99/43649、WO 99/48869、WO 99/55673、WO 01/17972、WO 01/23354、WO 01/74770、WO 03/013249、WO 03/062244、WO 2004/007448、WO 2004/024688、WO 04/065366、WO 04/080962、WO 04/111042、WO 05/044791、WO 05/044796、WO 05/048710、WO 05/049569、WO 05/066125、WO 05/092897、WO 06/000355、WO 06/029799、WO 06/056281、WO 06/056282、WO 06/089633、WO 07/048545、DEA102005059892、WO 07/073856、WO 07/096058、WO 07/121868、WO 07/140881、WO 08/067873、WO 08/067910、WO 08/067911、WO 08/138551、WO 09/015801、WO 09/039975、WO 09/049851、WO 09/115262、WO 10/052161、WO 10/102758、WO 10/063378、WO 10/063670、WO 11/098440、WO 11/098443、WO 11/067135、WO 11/067240)。さらに、WO 99/16748からケタール置換されている1H-アリールピロリジン-2, 4-ジオン類、そしてJP-A-14205984およびIto M. et. al., Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67, 1230-1238(2003)から(スピロ)-ケタール置換されているN-アルコキシアルコキシ置換されているアリールピロリジンジオン類が知られている。薬害軽減剤のケトエノール類への添加も、基本的にWO 03/013249から知られている。さらに、WO 06/024411には、ケトエノール類を含む除草剤組成物が開示されている。これまでのところ、WO 2011/098433、DE-A-102010008642、DE-A-102010008643およびDE出願番号102010008640に医薬活性が開示されている。

20

30

40

【0327】

ある種の置換されている Δ^3 -ジヒドロフラン-2-オン誘導体類が除草活性を有することが知られている(DE-A-4014420参照)。原料として使用される(例えば

50

3-(2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)- Δ^3 -ジヒドロフラン-(2)など)テトロン酸誘導体の合成は、DE-A-4014420にも記載されている。類似の構造の化合物が刊行物 Campbell et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, (8) 1567-76から公知であるが、殺虫活性および/または殺ダニ活性については言及されていない。除草特性、殺ダニ特性および殺虫特性を有する3-アリール- Δ^3 -ジヒドロフラン-5-オン誘導体はさらに、EP-A-528156、EP-A-647637、WO 95/26954、WO 96/20196、WO 96/25395、WO 96/35664、WO 97/01535、WO 97/02243、WO 97/36868、WO 98/05638、WO 98/06721、WO 99/16748、WO 98/25928、WO 99/43649、WO 99/48869、WO 99/55673、WO 01/23354、WO 01/74770、WO 01/17972、WO 04/024688、WO 04/080962、WO 04/111042、WO 05/092897、WO 06/000355、WO 06/029799、WO 07/048545、WO 07/073856、WO 07/096058、WO 07/121868、WO 07/140881、WO 08/067911、WO 08/083950、WO 09/015801、WO 09/039975、WO 10/133337、WO 10/135914およびWO 11/098440)からも公知である。

【0328】

4-ヒドロキシ-3-メシチルテトロン酸類も、刊行物 Tetrahedron 57, 2001, 4133-4137に記載されている。

【0329】

殺菌活性を有するビフェニル置換されている1H-ピロリジンジオン誘導体も知られている(WO 03/059065)。

【0330】

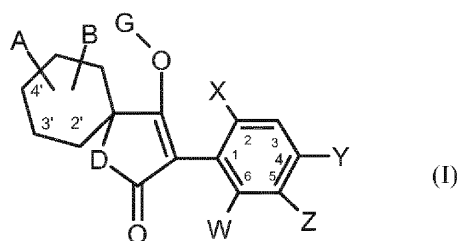
しかしながら、これら化合物の活性および活性スペクトラムは、特に低施用量および低濃度では、常に十分満足できるものとは限らない。さらに、作物に関してのこれら化合物の植物適合性は、常に十分であるとは限らない。さらに、これら化合物の毒性および/または環境特性は、常に完全に満足できるものであるとは限らない。

【0331】

ここで、本発明は下記式(I)の新規化合物を提供する。

【0332】

【化42】



式中、

Wは水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはシアノを表し、

Xはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ニトロまたはシアノを表し、

10

20

30

40

50

YおよびZは互いに独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロまたは各場合で置換されていても良いアリールまたはヘタリールを表し、

Aはハロゲンを表し、

Bはハロゲンまたは隣接する炭素原子への結合を表し、

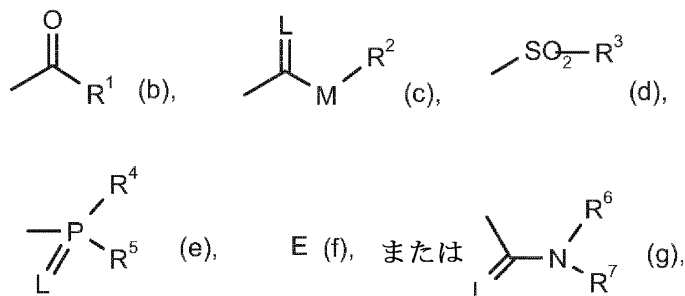
ただし、AおよびBは3'位および/または4'位にあり、

DはNHまたは酸素を表し、

Gは水素(a)を表し、または下記の基：

【0333】

【化43】



のうちの一つを表し、

Eは金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

Lは酸素または硫黄を表し、

Mは酸素または硫黄を表し、

R¹は、各場合でハロゲン—もしくはシアノ—置換されていても良いアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキルまたはポリアルコキシアルキルを表し、または各場合でハロゲン—、アルキル—もしくはアルコキシ—置換されていても良いシクロアルキルまたは複素環を表し、または各場合で置換されていても良いフェニル、フェニルアルキル、ヘタリール、フェノキシアルキルまたはヘタリールオキシアルキルを表し、

R²は、各場合でハロゲン—もしくはシアノ—置換されていても良いアルキル、アルケニル、アルコキシアルキルまたはポリアルコキシアルキルを表し、または各場合で置換されていても良いシクロアルキル、フェニルまたはベンジルを表し、

R³、R⁴およびR⁵は互いに独立に、各場合でハロゲン—置換されていても良いアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルケニルチオまたはシクロアルキルチオを表し、または各場合で置換されていても良いフェニル、ベンジル、フェノキシまたはフェニルチオを表し、

R⁶およびR⁷は互いに独立に、水素を表し、各場合でハロゲン—もしくはシアノ—置換されていても良いアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキルを表し、各場合で置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、またはそれらが結合しているN原子とともに、酸素または硫黄を含んでいても良い置換されていても良い環を形成している。

【0334】

特に置換基の性質に応じて、式(I)の化合物は、光学異性体として、または所望に応じて一般的方法で分離可能である各種組成の異性体混合物として存在することができる。本発明は、純粋な異性体および異性体混合物の両方、それらの製造および使用、ならびにそれらを含む組成物を提供する。しかしながら、簡潔を期すため、純粋な化合物と適切な場合には各種割合の異性体化合物を有する混合物の両方を意味するものであるが、下記では常に式(I)の化合物と称する。

【0335】

基Gの各種意味(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)および(g)を考慮

10

20

30

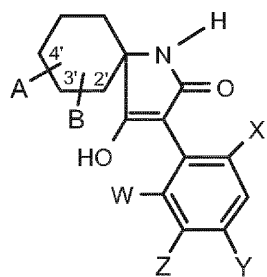
40

50

すると、DがNHである場合に、下記の主要構造（I-1-a）から（I-1-g）となる。

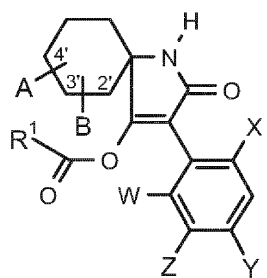
【0336】

【化44】



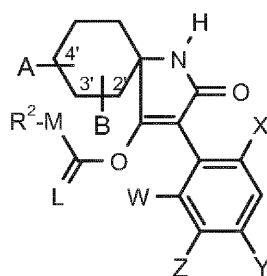
(I-1-a)

10



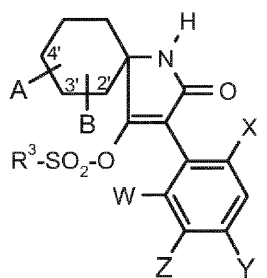
(I-1-b)

20



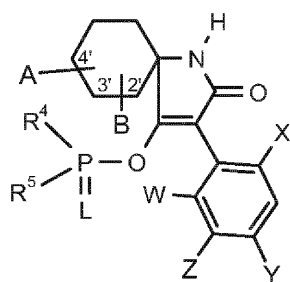
(I-1-c)

30

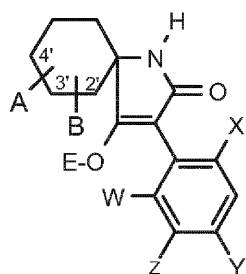


(I-1-d)

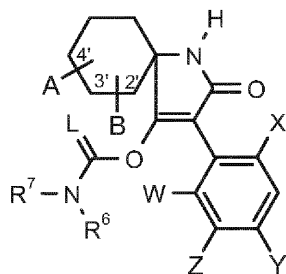
40



(I-1-e)



(I-1-f)



(I-1-g)

式中、

A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記の意味を有する。

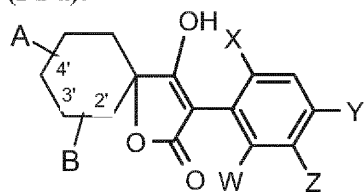
【0337】

基Gの各種意味(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)および(g)を考慮すると、Dが酸素の場合は、下記の主要構造(I-2-a)から(I-2-g)となる。

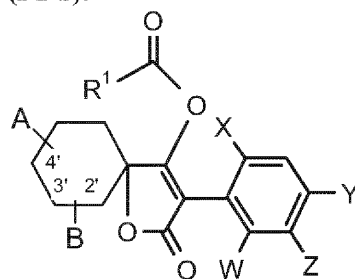
【0338】

【化45】

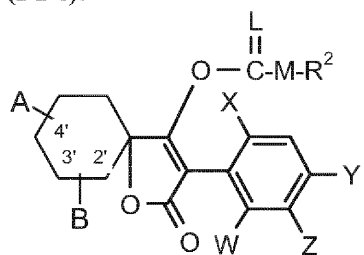
(I-2-a):



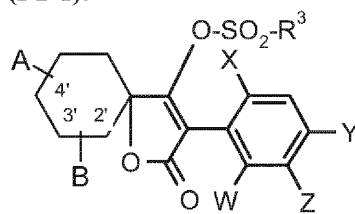
(I-2-b):



(I-2-c):



(I-2-d):



(I-2-e):

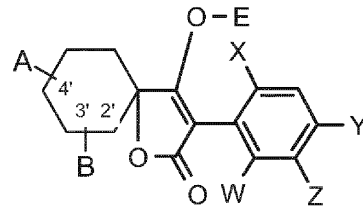
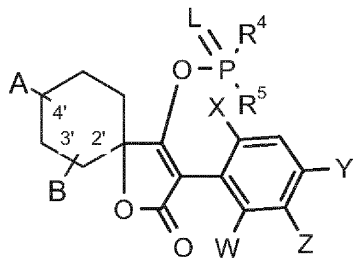
(I-2-f):

10

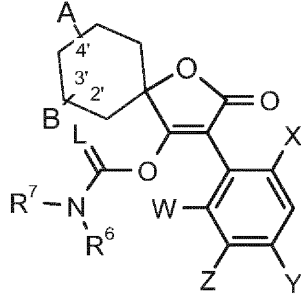
20

30

40



(I-2-g):



10

式中、

A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記の意味を有する。

【0339】

20

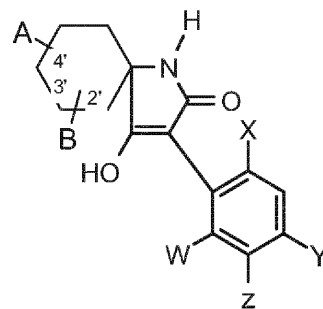
さらに、式 (I) の新規化合物が下記に記載の方法のいずれかによって得られることが見いだされた。

【0340】

(A) 置換されている 3-フェニルピロリジン-2, 4-ジオン類または下記式 (I-1-a) のそれらのエノール類：

【0341】

【化46】



(I-1-a)

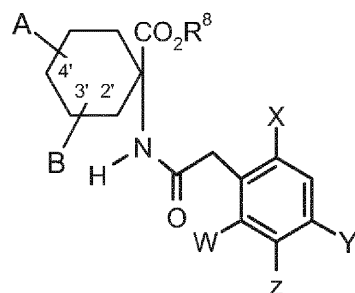
30

(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。) は、
下記式 (I I) のN-アシルアミノ酸エステル：

【0342】

【化47】

40



(II)

(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有し、

50

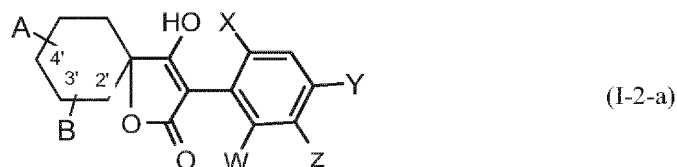
R^8 はアルキル（好ましくは $C_1 - C_6$ -アルキル）を表す。）を、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合させる場合に得られる。

【0343】

(B) さらに、下記式 (I-2-a) の置換されている 3-フェニル-4-ヒドロキシ- Δ^3 -ジヒドロフラノン誘導体：

【0344】

【化48】



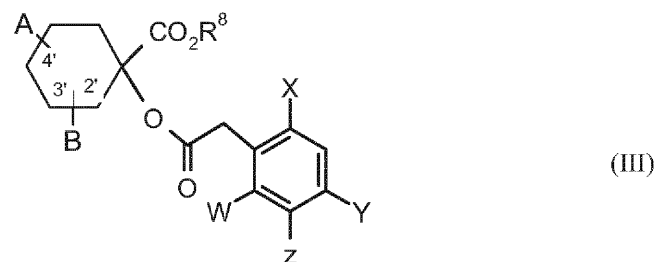
10

(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)が、

下記式 (I I I) のカルボン酸エステル：

【0345】

【化49】



20

(式中、A、B、W、X、Y、Zおよび R^8 は上記の意味を有する。)を、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合させると得られることが見いだされた。

【0346】

さらに、

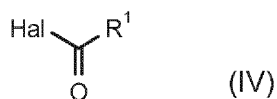
(C) 上記で示した式 (I-1-a) および (I-2-a) の個々の化合物 (A、B、D、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に

30

α) 下記式 (I V) の化合物：

【0347】

【化50】



(式中、

R^1 は上記の意味を有し、

Hal はハロゲン（特には塩素または臭素）を表す。）と反応させると、

または

β) 下記式 (V) のカルボン酸無水物：

【0348】

【化51】



40

(式中、 R^1 は上記の意味を有する。)と反応させると、上記で示した式 (I-1-b) および (I-2-b) の化合物 (R^1 、A、B、D、W、X、YおよびZは上記の意味を

50

有する。)が得られることが見いだされた。

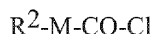
【0349】

(D) 上記で示した式 (I-1-a) および (I-2-a) の個々の化合物 (A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。) を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に

下記式 (VI) のクロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステル：

【0350】

【化52】



(VI)

10

(式中、 R^2 および M は上記の意味を有する。) と反応させると、上記で示した式 (I-1-c) および (I-2-c) の化合物 (R^2 、A、B、D、M、W、X、Y および Z は上記の意味を有し、L は酸素を表す。) が得られることが見いだされた。

【0351】

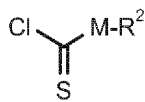
(E) 上記で示した式 (I-1-a) および (I-2-a) の個々の化合物 (A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。) を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に

下記式 (VII) のクロロモノチオギ酸エステル類またはクロロジチオギ酸エステル類：

20

【0352】

【化53】



(VII)

(式中、M および R^2 は上記の意味を有する。) と反応させると、上記で示した式 (I-1-c) および (I-2-c) の化合物 (R^2 、A、B、D、M、W、X、Y および Z は上記の意味、L は硫黄を表す。) が得られることが見いだされた。

【0353】

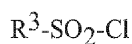
30

(F) 上記で示した式 (I-1-a) および (I-2-a) の個々の化合物 (A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。) を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、

下記式 (VIII) のスルホニルクロライド：

【0354】

【化54】



(VIII)

(式中、 R^3 は上記の意味を有する。) と反応させると、上記で示した式 (I-1-d) および (I-2-d) の化合物 (R^3 、A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。) が得られることが見いだされた。

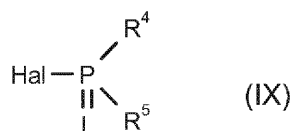
40

【0355】

(G) 上記で示した式 (I-1-a) および (I-2-a) の個々の化合物 (A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。) を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、下記式 (IX) のリン化合物：

【0356】

【化 5 5】



(式中、L、R⁴ および R⁵ は上記の意味を有し、

Hal はハロゲン（特には塩素または臭素）を表す。）と反応させると、上記で示した式（I-1-e）および（I-2-e）の化合物（L、R⁴、R⁵、A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。）が得られることが見いだされた。

10

【0357】

(H) 式（I-1-a）および（I-2-a）の個々の化合物（A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。）を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下に下記式（X）または（XI）の金属化合物またはアミン類：

【0358】

【化 5 6】



20

(式中、Me は 1 価または 2 価金属（好ましくはアルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム）を表し、

t は数 1 または 2 を表し、

R¹⁰、R¹¹、R¹² は互いに独立に、水素またはアルキル（好ましくは C₁ - C₈ - アルキル）を表す。）と反応させると、上記で示した式（I-1-f）および（I-2-f）の化合物（E、A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。）が得られることが見いだされた。

【0359】

(I) 上記で示した式（I-1-a）および（I-2-a）の個々の化合物（A、B、D、W、X、Y および Z は上記の意味を有する。）を各場合で、

30

α) 適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に触媒の存在下に、下記式（XI I）のイソシアネート類またはイソチオシアネート類：

【0360】

【化 5 7】



(式中、R⁶ および L は上記の意味を有する。) と反応させると、

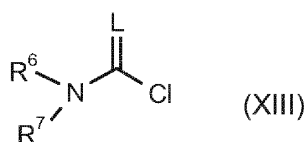
または

β) 適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、下記式（X I I I）のカルバモイルクロライド類またはチオカルバモイルクロライド類：

40

【0361】

【化 5 8】



(式中、L、R⁶ および R⁷ は上記の意味を有する。) と反応させると、上記で示した式（I-1-g）および（I-2-g）の化合物（L、R⁶、R⁷、A、B、D、W、X、

50

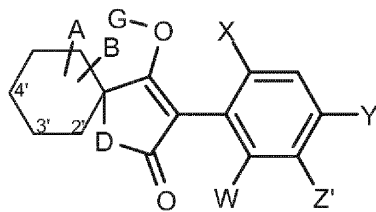
YおよびZは上記の意味を有する。)が得られることが見いだされた。

【0362】

(J α) 下記式 (I-1') および (I-2') の化合物 (A、B、D、G、W、X および Y は上記で示した意味を有し、Z' は好ましくは臭素またはヨウ素を表す。) :

【0363】

【化59】



(I-1'またはI-2')

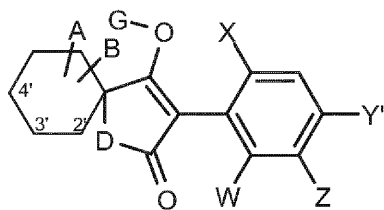
10

を下記のものと同様にカップリングさせると、上記で示した式 (I-1) および (I-2) の化合物 (A、B、D、G、W、X、Y および Z は上記で示した意味を有する。) が得られることが見いだされ、

(J β) 下記式 (I-1'') および (I-2'') の化合物 (A、B、D、G、W、X および Z は上記の意味を有し、Y' は好ましくは臭素またはヨウ素を表す。) :

【0364】

【化60】



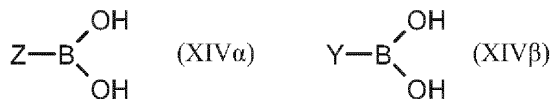
(I-1''またはI-2'')

20

を、溶媒の存在下に、触媒 (例えば Pd 錯体) の存在下におよび塩基 (例えば炭酸ナトリウム、リン酸カリウム) の存在下に、カップリング能力のある (ヘト) アリール誘導体、例えば下記式 (XIV α) および (XIV β) のフェニルボロン酸類:

【0365】

【化61】



またはこれらのエステルとカップリングさせると、上記で示した式 (I-1) および (I-2) の化合物 (A、B、D、G、W、X、Y および Z は上記で示した意味を有する。) が得られることが見いだされた。

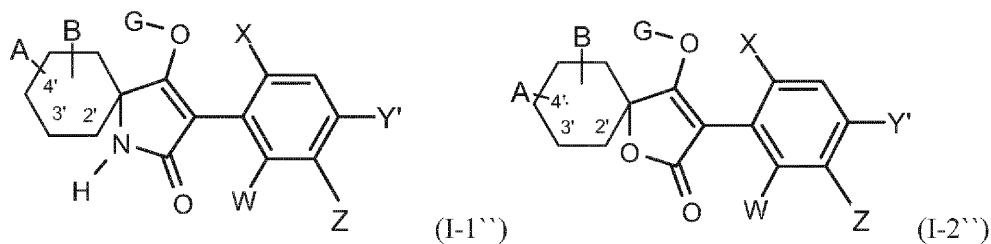
【0366】

(K) 下記式 (I-1'') および (I-2'') の化合物 (A、B、G、W、X および Z は上記で示した意味を有し、Y' は好ましくは臭素またはヨウ素を表す。) :

【0367】

40

【化 6 2】



を、溶媒の存在下に、銅塩（例えば Cu-I-J）の存在下に、塩基（例えばカリウム t e r t -ブトキシド、水素化ナトリウム）の存在下に、下記式（X V）のハロゲン化アルコール類、例えばトリフルオロエタノール：

【0368】

【化 6 3】



と反応させて臭素またはヨウ素原子を交換すると、上記で示した式（I-1）および（I-2）の化合物（A、B、G、W、X、YおよびZは上記で示した意味を有する。）が得られることが見いだされた。

【0369】

さらに、新規な式（I）の化合物が農薬として、好ましくは殺虫剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、殺菌剤および除草剤として非常に良好な活性を有しており、さらに非常に多くの場合で植物、特別には作物と非常に高い適合性を有しており、および／または好ましい毒性および／または環境関連特性を有することが見いだされている。

【0370】

驚くべきことに、ある種の置換されている環状ケトエノール類が、下記に記載の作物適合性改善性化合物（薬害軽減剤／解毒剤）と併用すると、効果的に作物に対する損傷を防止するものであり、例えば、穀類だけでなくトウモロコシ、大豆およびイネなどの有用植物の作物における望ましくない植物の選択的防除のための広スペクトラムの組み合わせ製剤として特に有利な形で使用可能であることも見いだされている。

【0371】

本発明はさらに、成分として

a'）少なくとも一つの式（I）の化合物（A、B、D、G、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。）

および

b'）少なくとも一つの作物適合性改善性化合物（薬害軽減剤）

を含む活性化合物組み合わせの有効量を含む選択的除草剤組成物を提供する。

【0372】

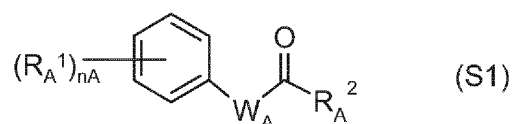
薬害軽減剤は好ましくは、下記のものからなる群から選択される。

【0373】

S1）式（S1）の化合物：

【0374】

【化 6 4】



[記号および指数は下記の意味を有し、

n_A は 0 から 5、好ましくは 0 から 3 の自然数であり；

10

20

30

40

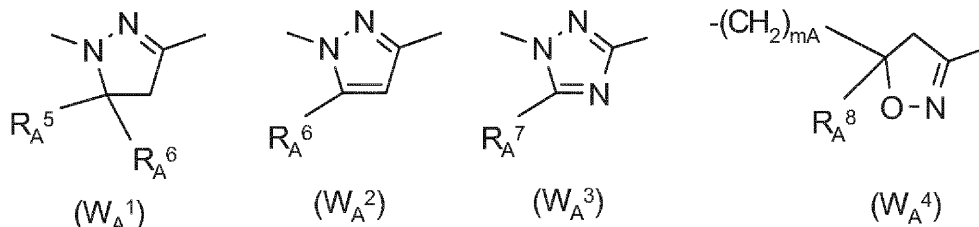
50

R_A^1 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ニトロまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルであり；

W_A は、NおよびO型の1から3個の環ヘテロ原子を有する部分不飽和もしくは芳香族の5員複素環の群からの置換されていないか置換されている2価複素環基であり、その環には少なくとも1個の窒素原子および最大で1個の酸素原子が存在し、好ましくは下記の (W_A^1) から (W_A^4) ；

【0375】

【化65】



10

の群からの基であり；

m_A は0または1であり；

R_A^2 は、 OR_A^3 、 SR_A^3 もしくは $NR_A^3 R_A^4$ または好ましくはOおよびSの群からの少なくとも1個の窒素原子および3個以下のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和の3から7員複素環（それは窒素原子を介して（S1）におけるカルボニル基に結合しており、置換されていないか $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシもしくは置換されていても良いフェニルの群からの基によって置換されている。）、好ましくは式 OR_A^3 、 NHR_A^4 または $N(CH_3)_2$ の基、特別には式 OR_A^3 の基であり；

20

R_A^3 は、水素または好ましくは合計で1から18個の炭素原子を有する置換されていないか置換されている脂肪族ヒドロカルビル基であり；

R_A^4 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシまたは置換されているまたは置換されていないフェニルであり；

R_A^5 は、H、 $(C_1 - C_8)$ -アルキル、 $(C_1 - C_8)$ -ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ— $(C_1 - C_8)$ -アルキル、シアノまたは $COOR_A^9$ であり、 R_A^9 は水素、 $(C_1 - C_8)$ -アルキル、 $(C_1 - C_8)$ -ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ— $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ -シクロアルキルまたはトリ— $(C_1 - C_4)$ -アルキルシリルであり；

30

R_A^6 、 R_A^7 、 R_A^8 は同一であるか異なっており、水素、 $(C_1 - C_8)$ -アルキル、 $(C_1 - C_8)$ -ハロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ -シクロアルキルまたは置換されているまたは置換されていないフェニルである。]；

好ましくは：

a) ジクロロフェニルピラゾリン-3-カルボン酸型の化合物 ($S1^a$)、好ましくは1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-5-メチル-2-ピラゾリン-3-カルボン酸、1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-5-メチル-2-ピラゾリン-3-カルボン酸エチル ($S1-1$) (「メフェンピル—ジエチル」) などの化合物、およびWO-A-91/07874に記載の関連化合物；

40

b) ジクロロフェニルピラゾールカルボン酸の誘導体 ($S1^b$)、好ましくは1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸エチル ($S1-2$)、1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-3-カルボン酸エチル ($S1-3$)、1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(1,1-ジメチルエチル)ピラゾール-3-カルボン酸エチル ($S1-4$) などの化合物およびEP-A-333131およびEP-A-269806に記載の関連化合物；

50

c) 1, 5-ジフェニルピラゾール-3-カルボン酸の誘導体 (S1^c)、好ましくは 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸エチル (S1-5)、1-(2-クロロフェニル)-5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸メチル (S1-6) などの化合物および例えば EP-A-2 685 54 に記載の関連化合物 ;

d) トリアゾールカルボン酸型の化合物 (S1^d)、好ましくはフェンクロラゾール (エチルエステル)、すなわち 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-トリクロロメチル-(1H)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル (S1-7) などの化合物、および EP-A-1 745 62 および EP-A-3 466 20 に記載の関連化合物 ;

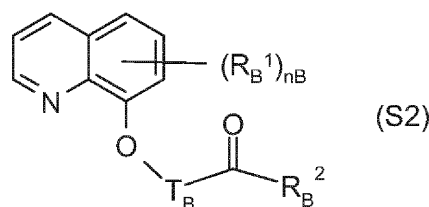
e) 5-ベンジル-もしくは 5-フェニル-2-イソオキサゾリン-3-カルボン酸型または 5, 5-ジフェニル-2-イソオキサゾリン-3-カルボン酸型の化合物 (S1^e)、好ましくは 5-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-イソオキサゾリン-3-カルボン酸エチル (S1-8) または 5-フェニル-2-イソオキサゾリン-3-カルボン酸エチル (S1-9) などの化合物および WO-A-9 1/0 820 2 に記載の関連化合物、または特許出願 WO-A-9 5/0 789 7 に記載の 5, 5-ジフェニル-2-イソオキサゾリンカルボン酸 (S1-10) もしくは 5, 5-ジフェニル-2-イソオキサゾリンカルボン酸エチル (S1-11) (「イソキサジフェン-エチル」) もしくは 5, 5-ジフェニル-2-イソオキサゾリンカルボン酸 n-プロピル (S1-12) もしくは 5-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-イソオキサゾリン-3-カルボン酸エチル (S1-13)。

【0376】

S2) 下記式 (S2) のキノリン誘導体 :

【0377】

【化66】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

R_B^1 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ニトロまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルであり ;

n_B は、0 から 5、好ましくは 0 から 3 の自然数であり ;

R_B^2 は、 OR_B^3 、 SR_B^3 もしくは $NR_B^3 R_B^4$ または好ましくは O および S の群からの少なくとも 1 個の窒素原子および 3 個以下のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和の 3 から 7 員複素環 (それは窒素原子を介して (S2) におけるカルボニル基に結合しており、置換されていないか $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシもしくは置換されていても良いフェニルの群からの基によって置換されている。) 、好ましくは式 OR_B^3 、 NHR_B^4 または $N(CH_3)_2$ の基、特別には式 OR_B^3 の基であり ;

R_B^3 は、水素または好ましくは合計で 1 から 18 個の炭素原子を有する置換されていないか置換されている脂肪族ヒドロカルビル基であり ;

R_B^4 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシまたは置換されているまたは置換されていないフェニルであり ;

T_B は、置換されていないか 1 個もしくは 2 個の $(C_1 - C_4)$ -アルキル基または $[(C_1 - C_3)$ -アルコキシ] カルボニルによって置換されている $(C_1$ または $C_2)$ -アルカンジイル鎖である。] ;

好ましくは、

a) 8-キノリンオキシ酢酸型の化合物 (S2^a)、好ましくは (5-クロロ-8-キ

ノリンオキシ) 酢酸 1-メチルヘキシル (「クロキントセト-メキシル」) (S2-1)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 1, 3-ジメチルブト-1-イル (S2-2)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 4-アリルオキシブチル (S2-3)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 1-アリルオキシプロプ-2-イル (S2-4)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸エチル (S2-5)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸メチル (S2-6)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸アリル (S2-7)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 2-(2-プロピリデンイミノキシ)-1-エチル (S2-8)、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 2-オキソプロプ-1-イル (S2-9) および EP-A-86750、EP-A-94349 および EP-A-191736 または EP-A-0492366 に記載の関連化合物、さらには WO-A-2002/34048 に記載の (5-クロロ-8-キノリンオキシ) 酢酸 (S2-10)、その水和物および塩、例えばそのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄、アンモニウム、四級アンモニウム、スルホニウムまたはホスホニウム塩;

10

b) (5-クロロ-8-キノリンオキシ) マロン酸型の化合物 (S2^b)、好ましくは (5-クロロ-8-キノリンオキシ) マロン酸ジエチル、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) マロン酸ジアリル、(5-クロロ-8-キノリンオキシ) マロン酸メチルエチルなどの化合物および EP-A-0582198 に記載の関連化合物。

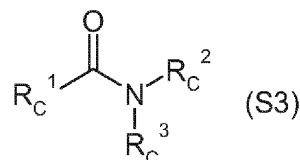
【0378】

S3) 下記式 (S3) の化合物:

20

【0379】

【化67】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

R_C^1 は、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-ハロアルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-アルケニル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-ハロアルケニル、($\text{C}_3 - \text{C}_7$)-シクロアルキル、好ましくはジクロロメチルであり;

30

R_C^2 、 R_C^3 は同一であるか異なっており、水素、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-アルケニル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-アルキニル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-ハロアルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-ハロアルケニル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキルカルバモイル- ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_4$)-アルケニルカルバモイル- ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルコキシ- ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、ジオキサニル- ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)-アルキル、チアゾリル、フリル、フリルアルキル、チエニル、ピペリジル、置換されているまたは置換されていないフェニルであり、または R_C^2 および R_C^3 が一体となって、置換されているまたは置換されていない複素環、好ましくはオキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサヒドロピリミジンまたはベンゾオキサジン環を形成している。]

40

好ましくは:

発芽前薬害軽減剤 (土壌作用性薬害軽減剤) として使用されるジクロロアセトアミド型の活性化合物、例えば「ジクロルミド」(N, N-ジアリル-2, 2-ジクロロアセトアミド) (S3-1)、Stauffer からの「R-29148」(3-ジクロロアセチル-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-オキサゾリジン) (S3-2)、Stauffer からの「R-28725」(3-ジクロロアセチル-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン) (S3-3)、「ベノキサコール」(4-ジクロロアセチル-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン) (S3-4)、PPG Industries からの「PPG-1292」(N-アリル-N-[(1, 3-ジオキサラン

50

ー2-イル)メチル]ジクロロアセトアミド)(S3-5)、Sagro-Chemからの「DKA-24」(N-アリル-N-[(アリルアミノカルボニル)メチル]ジクロロアセトアミド)(S3-6)、NitrokemiaまたはMonsantoからの「AD-67」または「MON4660」(3-ジクロロアセチル-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン)(S3-7)、TRI-Chemical RTからの「TI-35」(1-ジクロロアセチルアゼパン)(S3-8)、「ジクロノン(diclono)」(ジシクロノン(dicyclonone))またはBASFからの「BAS145138」または「LAB145138」(S3-9)(3-ジクロロアセチル-2,2,5-トリメチル-1,3-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン)、「フリラゾール(furilazole)」または「MON13900」((RS)-3-ジクロロアセチル-5-(2-フリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン)(S3-10)、およびその(R)異性体(S3-11)。

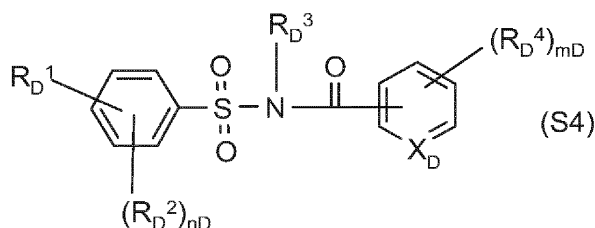
10

【0380】

S4)下記式(S4)のN-アシルスルホンアミド類およびその塩。

【0381】

【化68】



20

[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

X_D はCHまたはNであり；

R_D^1 は $CO-NR_D^5 R_D^6$ または $NHCO-R_D^7$ であり；

R_D^2 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -ハロアルキル、 (C_1-C_4) -ハロアルコキシ、ニトロ、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニルまたは (C_1-C_4) -アルキルカルボニルであり；

30

R_D^3 は、水素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_4) -アルケニルまたは (C_2-C_4) -アルキニルであり；

R_D^4 は、ハロゲン、ニトロ、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -ハロアルキル、 (C_1-C_4) -ハロアルコキシ、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、フェニル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、シアノ、 (C_1-C_4) -アルキルチオ、 (C_1-C_4) -アルキルスルフィニル、 (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニルまたは (C_1-C_4) -アルキルカルボニルであり；

R_D^5 は、水素、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、 (C_2-C_6) -アルケニル、 (C_2-C_6) -アルキニル、 (C_5-C_6) -シクロアルケニル、フェニルまたは窒素、酸素および硫黄の群からの v_D 個のヘテロ原子を含む3から6員複素環であり、後者の7種類の基はそれぞれ、ハロゲン、 (C_1-C_6) -アルコキシ、 (C_1-C_6) -ハロアルコキシ、 (C_1-C_2) -アルキルスルフィニル、 (C_1-C_2) -アルキルスルホニル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルキルカルボニルおよびフェニル、そして環状基の場合にはさらに (C_1-C_4) -アルキルおよび (C_1-C_4) -ハロアルキルの群からの v_D 個の置換基によって置換されており；

40

R_D^6 は、水素、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニルまたは (C_2-C_6) -アルキニルであり、後者の3種類の基はハロゲン、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシおよび (C_1-C_4) -アルキルチオの群からの v_D 個の基によってそれぞれ置換されており、または

50

R_D^5 および R_D^6 がそれらが有する窒素原子とともに、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成しており；

R_D^7 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、後者の2種類の基はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ - ハロアルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、そしてさらに環状基の場合には $(C_1 - C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキルの群からの v_D 個の置換基によって置換されており；

n_D は0、1または2であり；

m_D は1または2であり；

v_D は0、1、2または3である。]

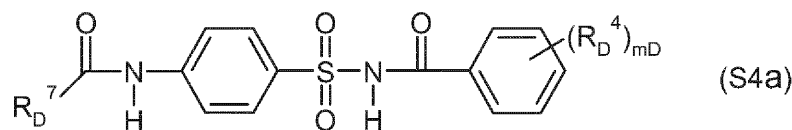
10

【0382】

これらのうち、好ましいものは、N-アシルスルホンアミド型の化合物、例えばWO-A-97/45016から公知である下記の式(S4^a)の化合物：

【0383】

【化69】



20

[式中、

R_D^7 は、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、後者の2種類の基は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ - ハロアルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、そして環状基の場合はさらに $(C_1 - C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキルの群からの v_D 個の置換基によって置換されており；

R_D^4 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 CF_3 であり；

m_D は1または2であり；

v_D は0、1、2または3である。]

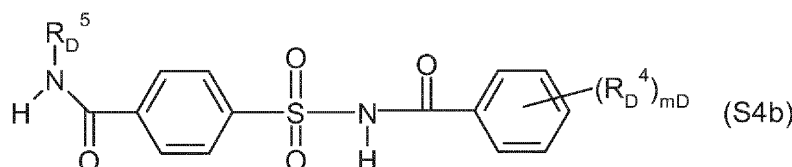
30

および

例えばWO-A-99/16744から公知である下記式(S4^b)のアシルスルファモイルベンズアミド類：

【0384】

【化70】



40

例えば、

R_D^5 = シクロプロピルおよび $(R_D^4) = 2-OMe$ (「シプロスルファミド」、S4-1)、

R_D^5 = シクロプロピルおよび $(R_D^4) = 5-Cl-2-OMe$ (S4-2)、

R_D^5 = エチルおよび $(R_D^4) = 2-OMe$ (S4-3)、

R_D^5 = イソプロピルおよび $(R_D^4) = 5-Cl-2-OMe$ (S4-4) および

R_D^5 = イソプロピルおよび $(R_D^4) = 2-OMe$ (S4-5)

であるもの、

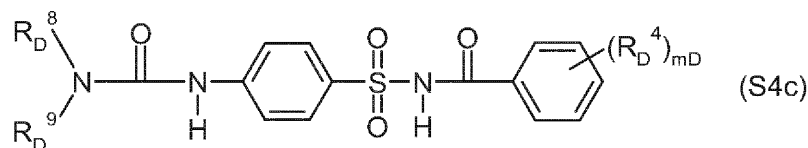
50

および

例えばEP-A-365484から公知である式(S4^c)のN-アシルスルファモイルフェニル尿素型の化合物:

【0385】

【化71】



10

[式中、

R_D^8 および R_D^9 はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1 - C_8)$ -アルキル、 $(C_3 - C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ -アルケニル、 $(C_3 - C_6)$ -アルキニルであり、

R_D^4 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 CF_3 であり、

m_D は1または2である。];

例えば

1-[4-(N-2-メトキシベンゾイルスルファモイル)フェニル]-3-メチル尿素、

20

1-[4-(N-2-メトキシベンゾイルスルファモイル)フェニル]-3,3-ジメチル尿素、

1-[4-(N-4,5-ジメチルベンゾイルスルファモイル)フェニル]-3-メチル尿素。

【0386】

S5) ヒドロキシ芳香族および芳香族-脂肪族カルボン酸誘導体(S5)の種類からの活性化合物、例えばWO-A-2004/084631、WO-A-2005/015994、WO-A-2005/016001に記載の3,4,5-トリアセトキシ安息香酸エチル、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸、3,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-ヒドロキシサリチル酸、4-フルオロサリチル酸、2-ヒドロキシ桂皮酸、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボキサミド、2,4-ジクロロ桂皮酸。

30

【0387】

S6) 1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン(S6)の種類からの活性化合物、例えばWO-A-2005/112630に記載の1-メチル-3-(2-チエニル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン、1-メチル-3-(2-チエニル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-チオン、1-(2-アミノエチル)-3-(2-チエニル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン塩酸塩、1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-6,7-ジメチル-3-チオフェン-2-イルキノキサリン-2(1H)-オン、1-(2-メチルスルホニルアミノエチル)-3-(2-チエニル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

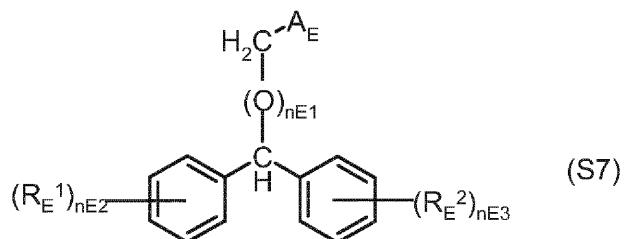
40

【0388】

S7) WO-A-1998/38856に記載の式(S7)の化合物:

【0389】

【化 7 2】



[式中、記号および指数は下記の意味を有し、

10

R_E^1 、 R_E^2 はそれぞれ互いに独立に、でありハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ニトロ；

A_E は、 $COOR_E^3$ または $COSR_E^4$ であり；

R_E^3 、 R_E^4 はそれぞれ互いに独立に、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニル、シアノアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、フェニル、ニトロフェニル、ベンジル、ハロベンジル、ピリジニルアルキルおよびアルキルアンモニウムであり、

n_E^1 は 0 または 1 であり、

n_E^2 、 n_E^3 はそれぞれ互いに独立に 0、1 または 2 である。]

20

好ましくは、

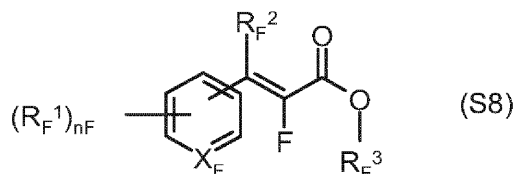
ジフェニルメトキシ酢酸、ジフェニルメトキシ酢酸エチル、ジフェニルメトキシ酢酸メチル (CAS 登録番号 41858-19-9) (S7-1)。

【0390】

S8) WO-A-98/27049 に記載の式 (S8) の化合物：

【0391】

【化 7 3】



30

[式中、

X_F は CH または N であり、

n_F は、 $X_F = N$ の場合、0 から 4 の整数であり、

$X_F = CH$ の場合、0 から 5 の整数であり、

R_F^1 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いフェノキシであり、

40

R_F^2 は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R_F^3 は、水素、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニルまたはアリールであり、上記炭素含有基のそれぞれは、置換されていないか 1 以上、好ましくは 3 個以下のハロゲンおよびアルコキシからなる群からの同一もしくは異なる基によって置換されている。] またはその塩。

【0392】

好ましくは、

X_F が CH であり、

n_F が 0 から 2 の整数であり、

50

R_F^1 がハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシであり、

R_F^2 が水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R_F^3 が水素、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニルまたはアリールであり、前記炭素含有基のそれぞれが置換されていないか1以上、好ましくは3個以下のハロゲンおよびアルコキシからなる群からの同一もしくは異なる基置換されている化合物またはその塩。

【0393】

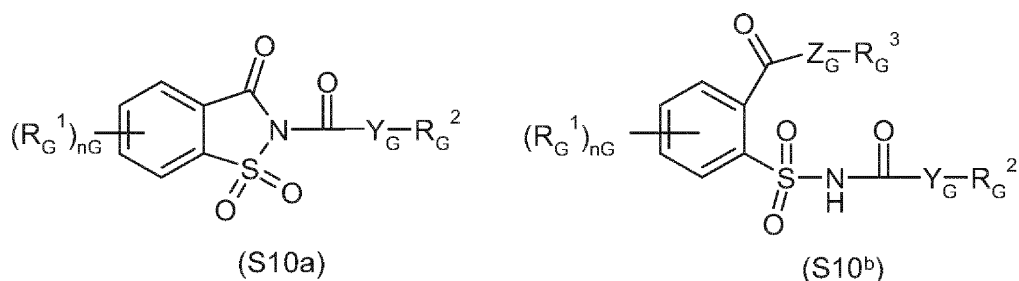
S9) 3 - (5 - テトラゾリルカルボニル) - 2 - キノロン類の種類からの活性化合物 (S9)、例えば WO - A - 1999 / 000020 に記載の 1, 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - エチル - 3 - (5 - テトラゾリルカルボニル) - 2 - キノロン (CAS 登録番号 219479 - 18 - 2)、1, 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (5 - テトラゾリルカルボニル) - 2 - キノロン (CAS 登録番号 95855 - 00 - 8)。

【0394】

S10) WO - A - 2007 / 023719 および WO - A - 2007 / 023764 に記載の式 (S10^a) または (S10^b) の化合物

【0395】

【化74】



式中、

R_G^1 はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、メトキシ、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 であり、

Y_G 、 Z_G はそれぞれ互いに独立に O または S であり、

n_G は 0 から 4 の整数であり、

R_G^2 は $(C_1 - C_{16})$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、アリール、ベンジル、ハロベンジルであり、

R_G^3 は水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0396】

S11) 種子粉衣として知られるオキシイミノ化合物の型の活性化合物 (S11)、例えばキビがメトラクロール損傷に対抗するための種子粉衣薬害軽減剤として知られる「オキサベトリニル」((Z) - 1, 3 - ジオキサラン - 2 - イルメトキシイミノ (フェニル) アセトニトリル) (S11 - 1)、

キビがメトラクロール損傷に対抗するための種子粉衣薬害軽減剤として知られる「フルキソフェニム」(1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - エタノン - O - (1, 3 - ジオキサラン - 2 - イルメチル) オキシム) (S11 - 2) および

キビがメトラクロール損傷に対抗するための種子粉衣薬害軽減剤として知られる「シオメトリニル」または「CGA - 43089」((Z) - シアノメトキシイミノ (フェニル) アセトニトリル) (S11 - 3)。

【0397】

S12) イソチオクロマトグラフィーノン類の種類からの活性化合物 (S12)、例えば [(3 - オクソ - 1H - 2 - ベンゾチオピラン - 4 (3H) - イリデン) メトキシ] 酢酸メチル (CAS 登録番号 205121 - 04 - 6) (S12 - 1) および WO - A - 1

10

20

30

40

50

998/13361からの関連化合物。

【0398】

S13) 群 (S13) からの1以上の化合物:

トウモロコシがチオカーバメート除草剤損傷に対抗するための種子粉衣薬害軽減剤として知られる「無水ナフタリン酸」(無水1, 8-ナフタリンジカルボン酸) (S13-1)、

播種したイネでのプレチラクロール用の薬害軽減剤として知られる「フェンクロリム」(4, 6-ジクロロ-2-フェニルピリミジン) (S13-2)、

キビがアラクロールおよびメトラクロール損傷に対抗するための種子粉衣薬害軽減剤として知られる「フルラゾール」(ベンジル-2-クロロ-4-トリフルオロメチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート) (S13-3)

10

トウモロコシがイミダゾリノン類による損傷に対抗するための薬害軽減剤として知られる American Cyanamid からの「CL304415」(CAS登録番号31541-57-8) (4-カルボキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-酢酸) (S13-4)、

トウモロコシ用薬害軽減剤として知られる Nitrokemia からの「MG191」(CAS登録番号96420-72-3) (2-ジクロロメチル-2-メチル-1, 3-ジオキソラン) (S13-5)、

Nitrokemia からの「MG-838」(CAS登録番号133993-74-5) (2-プロペニル1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン-4-カルボジチオエート) (S13-6)、

20

「ジスルホトン」(O, O-ジエチルS-2-エチルチオエチルホスホロジチオエート) (S13-7)、

「ジエトラート」(O, O-ジエチルO-フェニルホスホロチオエート) (S13-8)、

「メフェナート」(4-クロロフェニルメチルカーバメート) (S13-9)。

【0399】

S14) 有害植物に対する除草作用に加えて、イネなどの作物に対する薬害軽減剤作用も有する活性化合物、例えば

イネが除草剤モリネートによる損傷に対抗するための薬害軽減剤として知られる「ジメピペラート」または「MY-93」(S-1-メチル-1-フェニルエチルピペリジン-1-カルボチオエート)、

30

イネがイマズスルフロン除草剤損傷に対抗するための薬害軽減剤として知られる「ダイムロン」または「SK23」(1-(1-メチル-1-フェニルエチル)-3-p-トリル尿素)、

イネがいくつかの除草剤に対抗するための薬害軽減剤として知られる「クミルロン」=「JC-940」(3-(2-クロロフェニルメチル)-1-(1-メチル-1-フェニルエチル)尿素、JP-A-60087254参照)、

イネがいくつかの除草剤に対抗するための薬害軽減剤として知られる「メトキシフェノン」または「NK049」(3, 3'-ジメチル-4-メトキシベンゾフェノン)、

40

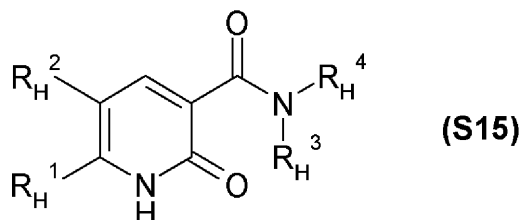
イネにおいていくつかの除草剤に対抗するための薬害軽減剤として知られる Kumia i からの「CSB」(1-ブromo-4-(クロロメチルスルホニル)ベンゼン)(CAS登録番号54091-06-4)。

【0400】

S15) WO-A-2008/131861およびWO-A-2008/131860に記載の式(S15)の化合物またはその互変異体。

【0401】

【化 7 5】



式中、

R_H^1 は $(C_1 - C_6)$ - ハロアルキル基であり、

R_H^2 は水素またはハロゲンであり、

R_H^3 、 R_H^4 はそれぞれ互いに独立に水素、 $(C_1 - C_{16})$ - アルキル、 $(C_2 - C_{16})$ - アルケニルまたは $(C_2 - C_{16})$ - アルキニル（後者の 3 種類の基のそれぞれは、置換されていないか、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ $[(C_1 - C_4)$ - アルキル] - アミノ、 $[(C_1 - C_4)$ - アルコキシ] - カルボニル、 $[(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ] - カルボニル、置換されていないまたは置換されている $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換されていないまたは置換されているフェニル、および置換されていないまたは置換されている複素環の群からの 1 以上の基によって置換されている。）

または環の一方の側で 4 から 6 員の飽和もしくは不飽和炭素環に縮合した $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_4 - C_6)$ - シクロアルケニル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、または環の一方の側で 4 から 6 員の飽和もしくは不飽和炭素環に縮合した $(C_4 - C_6)$ - シクロアルケニル（後者の 4 種類の基のそれぞれは、置換されていないか、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ $[(C_1 - C_4)$ - アルキル] アミノ、 $[(C_1 - C_4)$ - アルコキシ] カルボニル、 $[(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシ] カルボニル、置換されていないまたは置換されている $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換されていないまたは置換されているフェニル、および置換されていないまたは置換されている複素環の群からの 1 以上の基によって置換されている。）であり、

または

R_H^3 は、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニルオキシ、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニルオキシまたは $(C_2 - C_4)$ - ハロアルコキシであり、

R_H^4 は水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、または

R_H^3 および R_H^4 が、直接結合した窒素原子と一体となって、4 から 8 員のヘテロ環であり、その環はその窒素原子以外に、N、O および S の群からの別の環ヘテロ原子、好ましくは 2 個以下の別の環ヘテロ原子を含んでも良く、置換されていないか、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシおよび $(C_1 - C_4)$ - アルキルチオの群からの 1 以上の基によって置換されている。

【0402】

S16) 主として除草剤として用いられるだけでなく、作物に対する葉害軽減剤作用も有する活性化合物、例えば

(2, 4-ジクロロフェノキシ) 酢酸 (2, 4-D)、

(4-クロロフェノキシ) 酢酸、

(R, S) - 2 - (4-クロロ-*o*-トリルオキシ) プロピオン酸 (メコプロップ)、

4 - (2, 4-ジクロロフェノキシ) 酪酸 (2, 4-DB)、

(4-クロロ-*o*-トリルオキシ) 酢酸 (MCPA)、

4-（4-クロロ-オトリルオキシ）酪酸、
 4-（4-クロロフェノキシ）酪酸、
 3, 6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸（ジカンバ）、
 3, 6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸 1-（エトキシカルボニル）エチル（ラクチジクロール-エチル）。

【0403】

作物適合性改善性化合物〔成分（b'）〕として最も好ましいものは、クロキントセト-メキシル、フェンクロラゾール-エチル、イソキサジフェン-エチル、メフェンピル-ジエチル、フェンクロリム、クミルロン、S4-1およびS4-5であり、特に強調されるものはクロキントセト-メキシルおよびメフェンピル-ジエチルである。

10

【0404】

驚くべきことに、一般式（I）の化合物および上記で記載の群（b'）からの薬害軽減剤（解毒剤）の上記で定義の活性化合物組み合わせが、非常に良好な有用植物耐容性と特に高い除草活性とを組み合わせるものであり、雑草の選択的防除のために、各種作物、特に穀類（特別にはコムギ）だけでなく、大豆、ジャガイモ、トウモロコシおよびイネでも使用可能であることが見いだされた。

【0405】

この文脈において、作物に対する除草剤の損傷効果に拮抗する能力を有する多数の公知の薬害軽減剤または解毒剤から、それが具体的には、作物に対する式（I）の化合物の損傷効果を（ほぼ完全に）相殺しながら、同時に雑草に対する除草活性にはほとんど有害効果を持たない上記の群（b'）の化合物であることは驚くべきことであると考えらるべきである。

20

【0406】

ここで強調することができる点は、特に作物としての例えばコムギ、オオムギおよびイネなどの穀類植物、さらにはトウモロコシおよびイネの優しい処理に関して、群（b'）からの特に好ましいおよび最も好ましい組み合わせ相手の特に有利な効果である。

【0407】

式（I）は、本発明による化合物の一般的定義を提供する。上記および下記で示される式下で提供される基の好ましい置換基または範囲を以下に示す。

【0408】

30

Wは好ましくは、水素、ハロゲン、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（C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはC₃-C₆-シクロアルキルによってモノないしジ置換されていても良い。）、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシまたはシアノを表し、

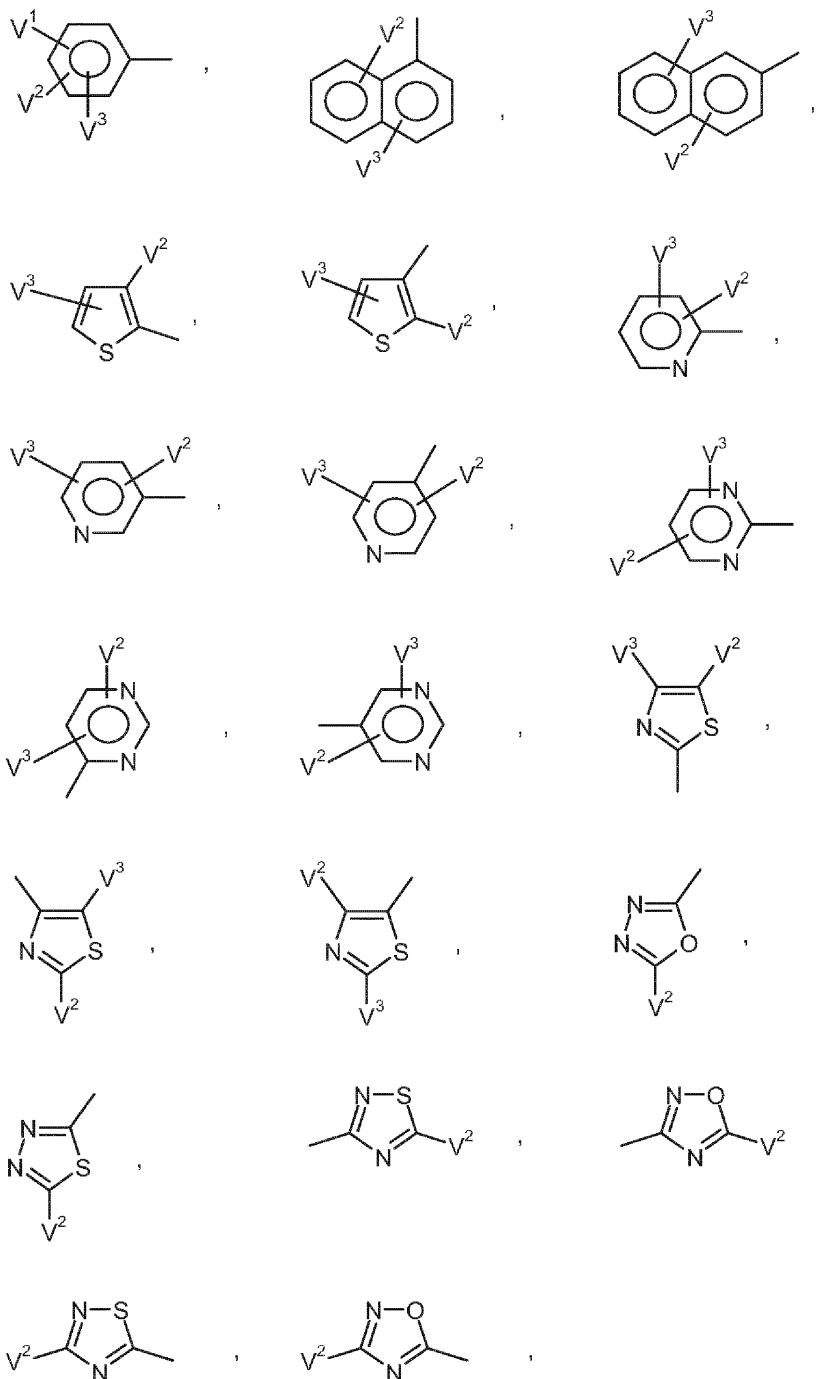
Xは好ましくは、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル（C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルもしくはC₃-C₆-シクロアルキルによってモノないしジ置換されていても良い。）、C₁-C₆-ハロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₃-C₆-アルケニルオキシ、C₁-C₆-アルキルチオ、C₁-C₆-アルキルスルフィニル、C₁-C₆-アルキルスルホニル、C₁-C₆-ハロアルコキシ、C₃-C₆-ハロアルケニルオキシ、ニトロまたはシアノを表し、

40

YおよびZは互いに独立に好ましくは、水素、ハロゲン、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（C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはC₃-C₆-シクロアルキルによってモノないしジ置換されていても良い。）、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-ハロアルキル、C₁-C₆-ハロアルコキシ、シアノを表し、または下記の（ヘト）-アリール基：

【0409】

【化 7 6】



のうちの一つを表し、(ヘト)アリールの場合、基YまたはZのうちの一つのみが(h e t)アリールを表すことができ、

V^1 は好ましくは、水素、ハロゲン、 C_1-C_{12} -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 -アルキルスルホニル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ニトロ、シアノを表し、またはフェニル、フェノキシ、フェノキシ- C_1-C_4 -アルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルコキシ、フェニルチオ- C_1-C_4 -アルキルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキルチオを表し、それらのそれぞれがハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ニトロまたはシアノによってモノ置換もしくは多置換されていても良く、

V^2 および V^3 は互いに独立に好ましくは、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシ

10

20

30

40

50

を表し、

Aは好ましくはハロゲンを表し、

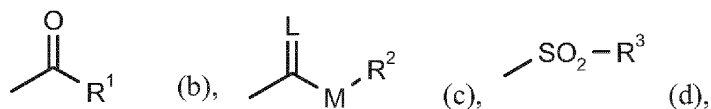
Bは好ましくは、ハロゲンまたはAと同じ炭素原子に結合している結合を表し、ただし、AおよびBは3'位および/または4'位にあり、

Dは好ましくはNHまたは酸素を表し、

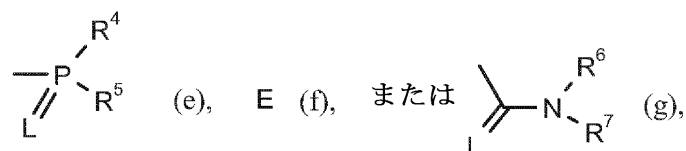
Gは好ましくは水素(a)を表すか、下記の基：

【0410】

【化77】



10



のうちの一つを表し、

式中、

20

Eは金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

Lは酸素または硫黄を表し、

Mは酸素または硫黄を表し、

R¹は好ましくは、各場合でハロゲンーもしくはシアノー置換されていても良いC₁－C₂₀－アルキル、C₂－C₂₀－アルケニル、C₁－C₈－アルコキシ－C₁－C₈－アルキル、C₁－C₈－アルキルチオ－C₁－C₈－アルキルまたは多－C₁－C₈－アルコキシ－C₁－C₈－アルキルを表し、またはハロゲンー、C₁－C₆－アルキルーもしくはC₁－C₆－アルコキシ－置換されていても良いC₃－C₈－シクロアルキル（1個もしくは2個の直接隣接していないメチレン基が酸素および/または硫黄によって置き換わっていても良い。）を表し、

30

ハロゲンー、シアノー、ニトロー、C₁－C₆－アルキルー、C₁－C₆－アルコキシ－、C₁－C₆－ハロアルキルー、C₁－C₆－ハロアルコキシ－、C₁－C₆－アルキルチオーもしくはC₁－C₆－アルキルスルホニルー置換されていても良いフェニルを表し、

ハロゲンー、ニトロー、シアノー、C₁－C₆－アルキルー、C₁－C₆－アルコキシ－、C₁－C₆－ハロアルキルーもしくはC₁－C₆－ハロアルコキシ－置換されていても良いフェニルーC₁－C₆－アルキルを表し、

酸素、硫黄および窒素からなる群からの1個もしくは2個のヘテロ原子を有するハロゲンーもしくはC₁－C₆－アルキルー置換されていても良い5員もしくは6員のヘタリールを表し、

40

ハロゲンーもしくはC₁－C₆－アルキルー置換されていても良いフェノキシ－C₁－C₆－アルキルを表し、または

酸素、硫黄および窒素からなる群からの1個もしくは2個のヘテロ原子を有するハロゲンー、アミノーもしくはC₁－C₆－アルキルー置換されていても良い5員もしくは6員のヘタリールオキシ－C₁－C₆－アルキルを表す。

【0411】

R²は好ましくは、各場合でハロゲンーもしくはシアノー置換されていても良いC₁－C₂₀－アルキル、C₂－C₂₀－アルケニル、C₁－C₈－アルコキシ－C₂－C₈－アルキルまたは多－C₁－C₈－アルコキシ－C₂－C₈－アルキルを表し、

ハロゲンー、C₁－C₆－アルキルもしくはC₁－C₆－アルコキシ－置換されていて

50

も良い C_3-C_8 -シクロアルキルを表し、または

それぞれハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキルもしくは C_1-C_6 -ハロアルコキシによって置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、

R^3 は好ましくは、ハロゲン-置換されていても良い C_1-C_8 -アルキルまたは各場合でハロゲン-、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_4 -ハロアルキル-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ-、シアノ-もしくはニトロ-置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、

R^4 および R^5 は互いに独立に、好ましくは各場合でハロゲン置換されていても良い C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、 C_1-C_8 -アルキルアミノ、ジー (C_1-C_8 -アルキル) アミノ、 C_1-C_8 -アルキルチオまたは C_3-C_8 -アルケニルチオを表し、または各場合でハロゲン-、ニトロ-、シアノ-、 C_1-C_4 -アルコキシ-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ-、 C_1-C_4 -アルキルチオ-、 C_1-C_4 -ハロアルキルチオ-、 C_1-C_4 -アルキル-もしくは C_1-C_4 -ハロアルキル-置換されていても良いフェニル、フェノキシまたはフェニルチオを表し、

R^6 および R^7 は互いに独立に好ましくは水素を表し、各場合でハロゲン-もしくはシアノ-置換されていても良い C_1-C_8 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、 C_3-C_8 -アルケニルまたは C_1-C_8 -アルコキシ- C_2-C_8 -アルキルを表し、各場合でハロゲン-、 C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -ハロアルキル-もしくは C_1-C_8 -アルコキシ-置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、または一体となって、1個のメチレン基が酸素または硫黄によって置き換わっていても良い C_1-C_6 -アルキル-置換されていても良い C_3-C_6 -アルキレン基を表す。

【0412】

好ましいものと言及した基の定義において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、特にはフッ素、塩素および臭素を表す。

【0413】

Wは特に好ましくは、水素、塩素、臭素、 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 -シクロアルキルを表し、それはメチル、エチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはシクロプロピル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルキルまたは C_1-C_2 -ハロアルコキシによってモノ置換されていても良く、

Xは特に好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素、 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 (メチル、エチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルによってモノ置換されていても良い。)、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシまたはシアノを表し、

YおよびZは互いに独立に特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 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 (メチル、エチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルによってモノ置換されていても良い。)、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、シアノを表し、または下記の (ヘト) アリール基：

【0414】

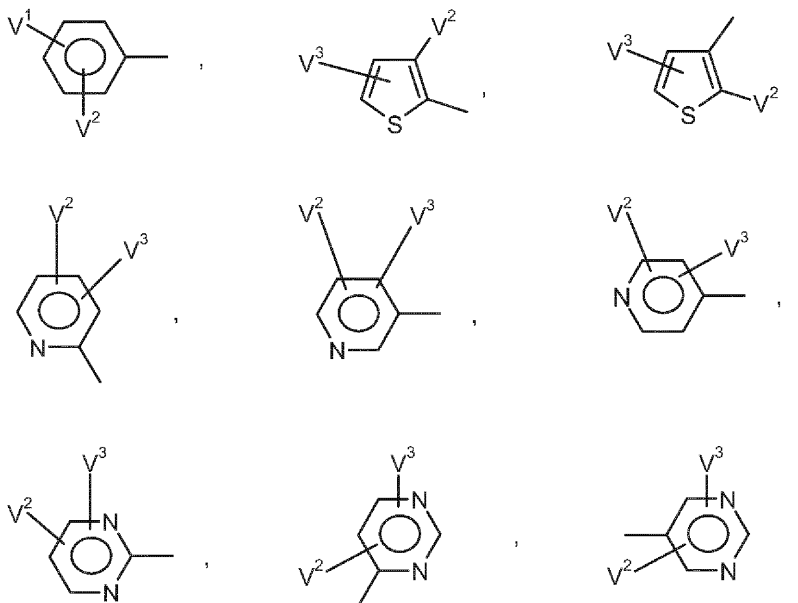
10

20

30

40

【化 7 8】



10

のうちの一つを表し、

(ヘト) アリールの場合、基 Y または Z のうちの一つのみが (ヘト) アリールを表すことができる、

20

V^1 は特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、ニトロ、シアノまたはフェニル（フッ素、塩素、臭素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、ニトロまたはシアノによってモノもしくはジ置換されていても良い。）を表し、

V^2 および V^3 は互いに独立に特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルキルまたは C_1-C_2 -ハロアルコキシを表し、

A は特に好ましくは、フッ素または塩素を表し、

30

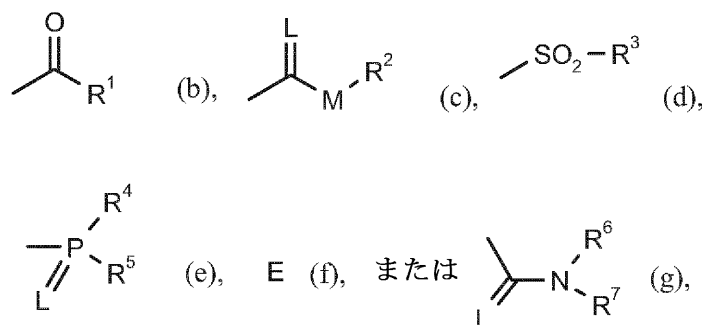
B は特に好ましくは、フッ素、塩素または A と同じ炭素原子に結合した結合を表し、ただし、A および B は 3' 位および / または 4' 位にあり、

D は特に好ましくは NH または酸素を表し、

G は特に好ましくは水素 (a) を表すか、下記の基：

【0 4 1 5】

【化 7 9】



40

のうちの一つを表し、

式中、

E は金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

L は酸素または硫黄を表し、

50

Mは酸素または硫黄を表し、

R¹は特に好ましくは、各場合でフッ素もしくは塩素によってモノないしトリ置換されていても良いC₁－C₁₆－アルキル、C₂－C₁₆－アルケニル、C₁－C₆－アルコキシ－C₁－C₄－アルキル、C₁－C₆－アルキルチオ－C₁－C₄－アルキルまたは多－C₁－C₆－アルコキシ－C₁－C₄－アルキルを表し、またはを表しフッ素、塩素、C₁－C₅－アルキルもしくはC₁－C₅－アルコキシによってモノもしくはジ置換されていても良いC₃－C₇－シクロアルキル（1個もしくは2個の直接隣接していないメチレン基が酸素および／または硫黄によって置き換わっていても良い。）を表し、

フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₄－アルコキシ、C₁－C₃－ハロアルキル、C₁－C₃－ハロアルコキシ、C₁－C₄－アルキルチオもしくはC₁－C₄－アルキルスルホニルによってモノないしはトリ置換されていても良いフェニルを表し、

10

フッ素、塩素、臭素、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₄－アルコキシ、C₁－C₃－ハロアルキルもしくはC₁－C₃－ハロアルコキシによってモノもしくはジ置換されていても良いフェニル－C₁－C₄－アルキルを表し、

それぞれフッ素、塩素、臭素もしくはC₁－C₄－アルキルによってモノもしくはジ置換されていても良いピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、フラニルまたはチエニルを表し、

フッ素、塩素、臭素もしくはC₁－C₄－アルキルによってモノもしくはジ置換されていても良いフェノキシ－C₁－C₅－アルキルを表し、

20

それぞれフッ素、塩素、臭素、アミノもしくはC₁－C₄－アルキルによってモノもしくはジ置換されていても良いピリジルオキシ－C₁－C₅－アルキル、ピリミジルオキシ－C₁－C₅－アルキルまたはチアゾリルオキシ－C₁－C₅－アルキルを表し、

R²は特に好ましくは、それぞれフッ素または塩素によってモノないしトリ置換されていても良いC₁－C₁₆－アルキル、C₂－C₁₆－アルケニル、C₁－C₆－アルコキシ－C₂－C₆－アルキルまたは多－C₁－C₆－アルコキシ－C₂－C₆－アルキルを表し、

フッ素、塩素、C₁－C₄－アルキルもしくはC₁－C₄－アルコキシによってモノもしくはジ置換されていても良いC₃－C₇－シクロアルキルを表し、または

それぞれフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₃－アルコキシ、C₁－C₃－ハロアルキルまたはC₁－C₃－ハロアルコキシによってモノないしトリ置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、

30

R³は特に好ましくは、フッ素もしくは塩素によってモノないしトリ置換されていても良いC₁－C₆－アルキルまたは各場合でフッ素、塩素、臭素、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₄－アルコキシ、C₁－C₂－ハロアルコキシ、C₁－C₂－ハロアルキル、シアノもしくはニトロによってモノまたはジ置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、

R⁴およびR⁵は互いに独立に、特に好ましくはそれぞれフッ素もしくは塩素によってモノないしトリ置換されていても良いC₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルコキシ、C₁－C₆－アルキルアミノ、ジー（C₁－C₆－アルキル）アミノ、C₁－C₆－アルキルチオまたはC₃－C₄－アルケニルチオを表し、またはそれぞれフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、C₁－C₃－アルコキシ、C₁－C₃－ハロアルコキシ、C₁－C₃－アルキルチオ、C₁－C₃－ハロアルキルチオ、C₁－C₃－アルキルもしくはC₁－C₃－ハロアルキルでモノもしくはジ置換されていても良いフェニル、フェノキシまたはフェニルチオを表し、

40

R⁶およびR⁷は互いに独立に特に好ましくは水素を表し、それぞれフッ素もしくは塩素によってモノないしトリ置換されていても良いC₁－C₆－アルキル、C₃－C₆－シクロアルキル、C₁－C₆－アルコキシ、C₃－C₆－アルケニルまたはC₁－C₆－アルコキシ－C₂－C₆－アルキルを表し、それぞれフッ素、塩素、臭素、C₁－C₅－ハロアルキル、C₁－C₅－アルキルもしくはC₁－C₅－アルコキシでモノないしトリ置

50

換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、または一体となって、1個のメチレン基が酸素または硫黄によって置き換わっていても良い C_1-C_4 -アルキル-置換されていても良い C_3-C_6 -アルキレン基を表す。

【0416】

特に好ましいものと言及した基の定義において、ハロゲンハフッ素、塩素および臭素、特にはフッ素および塩素を表す。

【0417】

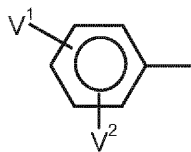
Wは非常に特に好ましくは、水素、塩素、臭素、メチル、エチル、ビニル、エチニル、プロピニル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメチルを表し、

Xは非常に特に好ましくは、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ビニル、エチニル、プロピニル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはシアノを表し、

YおよびZは互いに独立に非常に特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、ビニル、エチニル、プロピニル、シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノまたはフェニル基：

【0418】

【化80】



を表し、

フェニルの場合、基YまたはZのうちの1個のみがフェニルを表すことができ、

V^1 は非常に特に好ましくは、水素、フッ素または塩素を表し、

V^2 は非常に特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメチルを表し、

Aは非常に特に好ましくは、フッ素を表し、

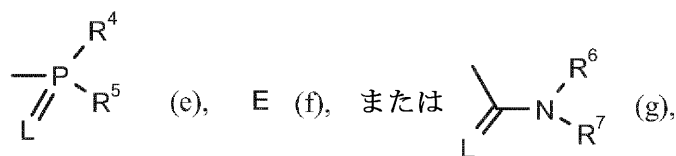
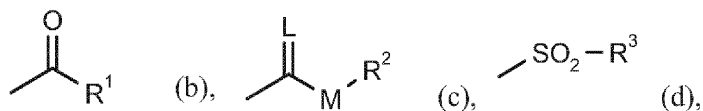
Bは非常に特に好ましくは、フッ素またはAと同じ炭素原子に結合した結合を表し、

Dは非常に特に好ましくはNHまたは酸素を表し、

Gは非常に特に好ましくは水素(a)を表すか、下記の基：

【0419】

【化81】



を表し、

Eは金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

Lは酸素または硫黄を表し、

Mは酸素または硫黄を表し、

R^1 は非常に特に好ましくは、それぞれフッ素または塩素によってモノないしトリ置換されていても良い C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニル、 C_1-C_4 -ア

ルコキシ- C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキルチオ- C_1-C_2 -アルキルを表し、またはフッ素、塩素、メチル、エチルもしくはメトキシによってモノ置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキルを表し、

フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによってモノもしくはジ置換されていても良いフェニルを表し、

それぞれ塩素、臭素またはメチルによってモノ置換されていても良いフラニル、チエニルまたはピリジルを表し、

R^2 は非常に特に好ましくは、それぞれフッ素または塩素によってモノないしトリ置換されていても良い C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニルもしくは C_1-C_4 -アルコキシ- C_2-C_4 -アルキルを表し、

シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表し、

またはそれぞれフッ素、塩素、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによってモノもしくはジ置換されていても良いフェニルまたはベンジルを表し、

R^3 は非常に特に好ましくは、それぞれフッ素または塩素によってモノないしトリ置換されていても良いメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルを表し、またはフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノもしくはニトロによってモノ置換されていても良いフェニルを表し、

R^4 および R^5 は互いに独立に非常に特に好ましくは、 C_1-C_4 -アルコキシもしくは C_1-C_4 -アルキルチオを表し、またはフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはトリフルオロメトキシによってモノ置換されていても良いフェニル、フェノキシまたはフェニルチオを表し、

R^6 および R^7 は互いに独立に非常に特に好ましくは、水素を表し、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_4 -アルケニルもしくは C_1-C_4 -アルコキシ- C_2-C_4 -アルキルを表し、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシまたはトリフルオロメチルによってモノもしくはジ置換されていても良いフェニルを表し、または一緒に、1個のメチレン基が酸素または硫黄によって置き換わっていても良い C_5-C_6 -アルキレン基を表す。

【0420】

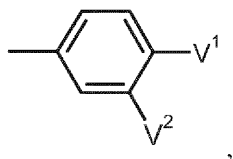
Wは特別に好ましくは、水素、塩素、臭素、メチル、エチルまたはメトキシを表し（水素、メチルまたはエチルが強調される）、

Xは特別に好ましくは、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシを表し（塩素、メチルまたはエチルが強調される）、

YおよびZは互いに独立に特別に好ましくは、水素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロエトキシを表し、または下記の基：

【0421】

【化82】



を表し、この場合に、基YまたはZのうちの一方のみが

【0422】

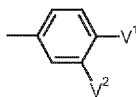
10

20

30

40

【化 8 3】



を表すことができ、

V^1 は特別に好ましくは、フッ素または塩素を表し、

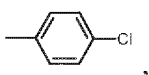
V^2 は特別に好ましくは、水素、フッ素または塩素を表し（水素が強調され、フッ素も強調される）、

（強調すべきものとして、 Y は水素、メチル、臭素、塩素、トリフルオロエトキシ、

10

【0 4 2 3】

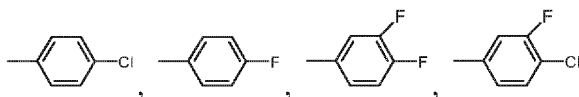
【化 8 4】



を表し、強調すべきものとして、 Z は水素、臭素、

【0 4 2 4】

【化 8 5】



20

を表す。）、

A は特別に好ましくは、フッ素を表し、

B は特別に好ましくは、フッ素または結合を表し、

A および B は 4' 位で同一の炭素原子に結合しており、

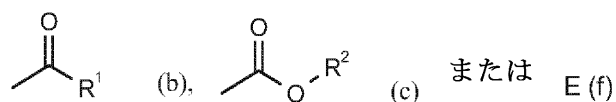
D は特別に好ましくは、 NH または酸素を表し、

G は特別に好ましくは、水素 (a) を表し、または下記の基：

【0 4 2 5】

30

【化 8 6】



のうちの一つを表し（強調すべきものとして、 G は基 (a)、(b) または (c) を表す。）、

E は金属イオンまたはアンモニウムイオンを表し、

R^1 は特別に好ましくは、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_2$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルを表し、塩素によってモノ置換されていて

40

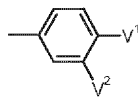
も良いフェニルを表し、またはチエニルを表し（ $C_1 - C_{10}$ -アルキルが強調される）。
 R^2 は特別に好ましくは、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニルまたはベンジルを表す（ $C_1 - C_{10}$ -アルキルが強調される）。

【0 4 2 6】

特別に強調されるものとしては、 Z が

【0 4 2 7】

【化 8 7】



を表し、

特別に好ましい基W、X、Y、V¹、V²、A、B、D、G、E、R¹およびR²を有する化合物がある。

【0 4 2 8】

上記の一般的な基または好ましい基の定義または説明は、所望に応じて互いに組み合わせることができ、すなわち個々の範囲と好ましい範囲の間の組み合わせなどがある。それらは、最終生成物および相応して、前駆体および中間体の両方に適用される。

10

【0 4 2 9】

本発明によれば、好ましいものは、好ましい（好ましくは）ものとして上記で挙げた定義の組み合わせが存在する式（I）の化合物である。

【0 4 3 0】

本発明によれば、特に好ましいものは、より好ましいものとして上記で挙げた定義の組み合わせが存在する式（I）の化合物である。

【0 4 3 1】

本発明によれば、非常に特に好ましいものは、さらにより好ましいものとして上記で挙げた定義の組み合わせが存在する式（I）の化合物である。

20

【0 4 3 2】

本発明により特別に好ましいものは、特別に好ましいものとしての上記で挙げた意味の組み合わせを含む式（I）の化合物である。

【0 4 3 3】

強調されるべきものは、Gが水素を表す式（I）の化合物である。

【0 4 3 4】

アルキル、アルカンジイルまたはアルケニルなどの飽和または不飽和炭化水素基は各場合で、直鎖または可能な限りにおいて分岐であることができ、例えばアルコキシなどのヘテロ原子との組み合わせも含まれる。

30

【0 4 3 5】

別段の断りがない限り、置換されていても良い基はモノ置換または多置換されていることができ、多置換の場合に、その置換基は同一であっても異なっても良い。

【0 4 3 6】

製造例で言及される化合物に加えて、下記の式（I-1-a）の化合物に具体的に言及することができる。

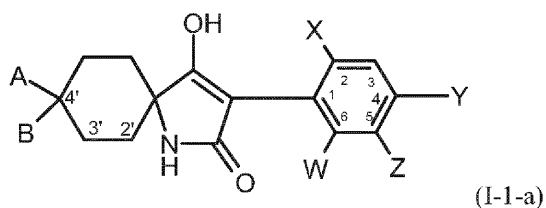
【0 4 3 7】

表 1

【0 4 3 8】

【化 8 8】

40

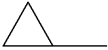
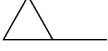
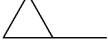
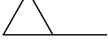
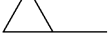
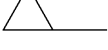
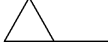
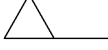
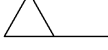


【0 4 3 9】

【表 1 4】

A	B	X	W	Y	Z	
F	F	CH ₃	H	H	H	
F	F	Br	H	H	H	
F	F	Cl	H	H	H	
F	F	CF ₃	H	H	H	
F	F	OCH ₃	H	H	H	
F	F	Br	H	Cl	H	
F	F	Cl	H	Br	H	
F	F	Cl	H	Cl	H	
F	F	Cl	H	CH ₃	H	10
F	F	CH ₃	H	Cl	H	
F	F	Cl	Cl	H	H	
F	F	Cl	OCH ₃	H	H	
F	F	Cl	CH ₃	H	H	
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	H	H	
F	F	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	
F	F	Br	CH ₃	Br	H	
F	F	Cl	CH ₃	Cl	H	
F	F	CH ₃	Br	CH ₃	H	20
F	F	CH ₃	Cl	CH ₃	H	
F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	OC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	Br	Br	CH ₃	H	
F	F	Cl	Cl	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Br	H	
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	
F	F	Br	Cl	CH ₃	H	30
F	F	Br	CH ₃	Cl	H	
F	F	Cl	CH ₃	Br	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H	40
F	F	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	Br	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Br	Cl	H	
F	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	H	

A	B	X	W	Y	Z	
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	
F	F	Cl	OCH ₃	CH ₃	H	
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	Cl	H	Cl	Cl	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	Cl	CH ₃	
F	F	Br	H	Cl	CH ₃	
F	F	Br	H	CH ₃	CH ₃	10
F	F	Cl	H	Br	CH ₃	
F	F	Cl	H	Cl	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	Br	CH ₃	
F	F	Cl	H	CH ₃	Cl	
F	F	CH ₃	H	H	CH ₃	
F	F	Cl	H	H	CH ₃	
F	F	Br	H	H	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	H	Cl	
F	F	CH ₃	H	H	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	20
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Cl	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Br	
F	F	Cl	Cl	H	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	Cl	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	Cl	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	30
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	I	H	H	H	
F	F	I	H	CH ₃	H	
F	F	I	CH ₃	H	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	H	H	
F	F	CH ₃	H	H	I	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	I	
F	F	I	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	I	CH ₃	Cl	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	Cl	H	40
F	F	I	Cl	CH ₃	H	
F	F	I	H	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	H	I	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	H	

A	B	X	W	Y	Z
F	F	Cl	CH ₃	I	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	I	H
F	F	CH ₃	H	I	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	H	I
F	F	I	H	H	CH ₃
F	F	C ₂ H ₅	H	H	H
F	F		H	H	H
F	F		CH ₃	H	H
F	F		H	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	H	H
F	F		CH ₃	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F		CH ₃	Cl	H
F	F		C ₂ H ₅	Cl	H
F	F		Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	H		H
F	F	C ₂ H ₅	H		H
F	F	CH ₃	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H
F	F	Cl	CH ₃		H
F	F	Cl	C ₂ H ₅		H

10

20

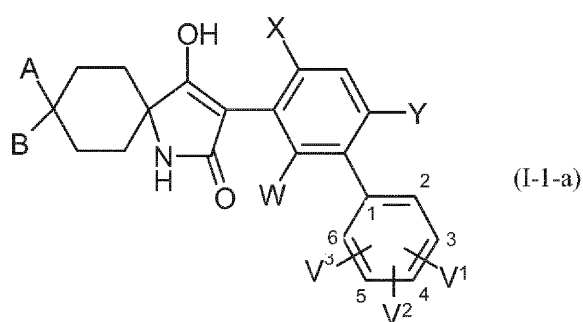
30

さらに、実施例で言及される化合物に加えて、下記の式（I-1-a）の化合物を挙げることができる。

【0440】

【化89】

40



50

表 2
【 0 4 4 1 】
【表 1 5】

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	2-F	H	H
F	F	H	Cl	H	3-F	H	H
F	F	H	Cl	H	4-F	H	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	Cl	H	4-CN	H	H
F	F	H	Cl	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	H

10

20

30

40

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H

10

20

30

40

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H

10

表 3 : X、W、Y および Z は表 1 および 2 で示した通りであり、A = F ; B = 結合である。

【 0 4 4 2 】

製造例で言及した化合物に加えて、下記の式 (I - 2 - a) の化合物を具体的に挙げる
ことができる。

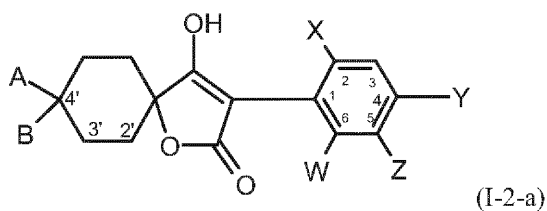
【 0 4 4 3 】

20

表 4

【 0 4 4 4 】

【 化 9 0 】



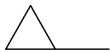
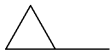
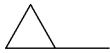
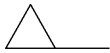
【 0 4 4 5 】

30

【表 1 6】

A	B	X	W	Y	Z	
F	F	CH ₃	H	H	H	
F	F	Br	H	H	H	
F	F	Cl	H	H	H	
F	F	CF ₃	H	H	H	
F	F	OCH ₃	H	H	H	
F	F	Br	H	Cl	H	
F	F	Cl	H	Br	H	
F	F	Cl	H	Cl	H	
F	F	Cl	H	CH ₃	H	10
F	F	CH ₃	H	Cl	H	
F	F	Cl	Cl	H	H	
F	F	Cl	OCH ₃	H	H	
F	F	Cl	CH ₃	H	H	
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	H	H	
F	F	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	
F	F	Br	CH ₃	Br	H	
F	F	Cl	CH ₃	Cl	H	
F	F	CH ₃	Br	CH ₃	H	20
F	F	CH ₃	Cl	CH ₃	H	
F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	OC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	Br	Br	CH ₃	H	
F	F	Cl	Cl	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Br	H	
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	
F	F	Br	Cl	CH ₃	H	30
F	F	Br	CH ₃	Cl	H	
F	F	Cl	CH ₃	Br	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H	40
F	F	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Cl	H	
F	F	C ₂ H ₅	Br	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Br	H	
F	F	C ₂ H ₅	Br	Cl	H	
F	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	H	

A	B	X	W	Y	Z	
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	
F	F	Cl	OCH ₃	CH ₃	H	
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H	
F	F	Cl	H	Cl	Cl	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	Cl	CH ₃	
F	F	Br	H	Cl	CH ₃	
F	F	Br	H	CH ₃	CH ₃	10
F	F	Cl	H	Br	CH ₃	
F	F	Cl	H	Cl	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	Br	CH ₃	
F	F	Cl	H	CH ₃	Cl	
F	F	CH ₃	H	H	CH ₃	
F	F	Cl	H	H	CH ₃	
F	F	Br	H	H	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	H	Cl	
F	F	CH ₃	H	H	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	20
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Cl	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Br	
F	F	Cl	Cl	H	Br	
F	F	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	Cl	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	Cl	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H	
F	F	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	30
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	
F	F	I	H	H	H	
F	F	I	H	CH ₃	H	
F	F	I	CH ₃	H	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	H	H	
F	F	CH ₃	H	H	I	
F	F	CH ₃	H	CH ₃	I	
F	F	I	CH ₃	CH ₃	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
F	F	I	CH ₃	Cl	H	
F	F	I	C ₂ H ₅	Cl	H	40
F	F	I	Cl	CH ₃	H	
F	F	I	H	CH ₃	CH ₃	
F	F	CH ₃	H	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	H	I	H	
F	F	CH ₃	CH ₃	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	I	H	
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	H	

A	B	X	W	Y	Z
F	F	Cl	CH ₃	I	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	I	H
F	F	CH ₃	H	I	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	H	I
F	F	I	H	H	CH ₃
F	F	C ₂ H ₅	H	H	H
F	F		H	H	H
F	F		CH ₃	H	H
F	F		H	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	H	H
F	F		CH ₃	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F		CH ₃	Cl	H
F	F		C ₂ H ₅	Cl	H
F	F		Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	H		H
F	F	C ₂ H ₅	H		H
F	F	CH ₃	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H
F	F	Cl	CH ₃		H
F	F	Cl	C ₂ H ₅		H

10

20

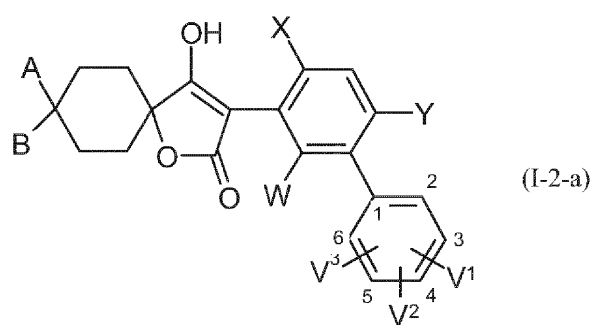
30

さらに、実施例で言及した化合物に加えて、下記の式（I-2-a）の化合物を挙げる
ことができる。

【0446】

40

【化91】



50

表 5
【 0 4 4 7 】
【表 1 7】

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	2-F	H	H
F	F	H	Cl	H	3-F	H	H
F	F	H	Cl	H	4-F	H	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	Cl	H	4-CN	H	H
F	F	H	Cl	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	H

10

20

30

40

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H

10

20

30

40

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H

表6：X、W、YおよびZは、表4および5で示した通りであり、A = F；B = 結合である。

【0448】

文献では、各種活性化合物の作用がアンモニウム塩を加えることでどのように加速されるかについては既報である。しかしながら、それらは、洗剤として作用する塩（例えばWO 95/017817）または透過的に作用するか、活性化合物の溶解度を高める比較的長鎖のアルキル置換基および／またはアリール置換基を有する塩である（例えばEP-A 0453086、EP-A 0664081、FR-A 2600494、US 4844734、US 5462912、US 5538937、US-A 03/0224939、US-A 05/0009880、US-A 05/0096386）。さらに、先行技術には、ある種の活性化合物および／または相当する組成物のある種の用途に関してのみの活性が記載されている。さらに他の場合では、それらは、酸がそれに関する限りにおいて、昆虫に対して麻痺効果を有するスルホン酸の塩である（US 2842476）。硫酸アンモニウムによる作用の促進は例えば、例として除草剤であるグリホセートおよびフオスフィノスリシンについて、そしてフェニル置換環状ケトエノール類について記載されている（US 6645914、EP-A 20036106、WO 07/068427）。殺虫剤の作用に対する相当する促進については、WO 07/068428にすでに記載されている。

【0449】

製剤補助剤としての硫酸アンモニウムの使用は、ある種の活性化合物および用途についても記載されているが（WO 92/16108）、そこでのその目的は製剤を安定化させるものであり、作用を促進することではない。

【0450】

やはり驚くべきことに、式（I）のハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類からの殺虫剤および／または殺ダニ剤および／または殺線虫剤および／または除草剤および／または殺菌剤の作用は、施用溶液へのアンモニウム塩またはホスホニウム塩の添加によって、または式（I）のハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類を含む製剤へのこれらの塩の組み込みによって大きく促進することができるが見いだされている。従って本発明は、活性化合物として、除草活性および／または殺虫活性および／または殺ダニ活性および／または殺線虫活性および／または殺菌活性な式（I）のハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類を含む作物保護組成物の活性を促進するためのアンモニウム塩またはホスホニウム塩の使用を提供する。本発明は同様に、製剤された活性化合物だけでなく即時使用組成物（噴霧液）も含む、除草活性および／または殺ダニ活性および／または殺虫活性および／または殺線虫活性および／または殺菌活性な式（I）のハロゲン置換スピロ環状ケトエノールおよび作用促進性アンモニウム塩もしくはホスホニウム塩を含む組成物を提供する。最後に、本発明はさらに、害虫および／またはハダニおよび線虫を防除および／または望ま

10

20

30

40

50

しくない植物成長および／または微生物を抑制するためのこれら組成物の使用を提供する。

【0451】

式（I）の化合物は、広い殺虫活性および／または殺ダニ活性および／または殺線虫活性および／または殺菌活性および／または除草活性を有するが、個々には活性および／または植物耐性はやや物足りない。

【0452】

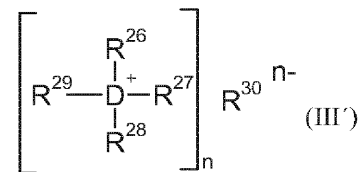
当該活性化合物は、広い濃度範囲で本発明の組成物で用いることができる。ここで、製剤中の活性化合物の濃度は通常、0.1から50重量％である。

【0453】

式（I I I'）は、本発明に従って脂肪酸生合成阻害剤を含む作物保護組成物の活性を促進するアンモニウム塩およびホスホニウム塩の定義を提供する。

【0454】

【化92】



式中、

Dは窒素またはリンを表し、

Dは好ましくは、窒素を表し、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} は互いに独立に、水素または各場合で置換されていても良い C_1-C_8 -アルキルまたはモノもしくは多不飽和の置換されていても良い C_1-C_8 -アルキレンを表し、当該置換基はハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群から選択されていても良く、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} 互いに独立に好ましくは、水素または各場合で置換されていても良い C_1-C_4 -アルキルを表し、当該置換基はハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群から選択されていても良く、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} 互いに独立に特に好ましくは、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチルまたは t -ブチルを表し、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} は非常に特に好ましくは、水素を表し、

n は1、2、3または4を表し、

n は好ましくは1または2を表し、

R^{30} は、無機または有機アニオンを表し、

R^{30} は好ましくは、重炭酸、四ホウ酸、フッ化物、臭化物、ヨウ化物、塩化物、リン酸一水素、リン酸二水素、重硫酸、酒石酸、硫酸、硝酸、チオ硫酸、チオシアン酸、ギ酸、乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ペンタン酸またはシュウ酸イオンを表し、

R^{30} は特に好ましくは、乳酸、硫酸、硝酸、チオ硫酸、チオシアン酸、シュウ酸またはギ酸イオンを表し、

R^{30} は非常に特に好ましくは硫酸イオンを表す。

【0455】

式（I I I'）のアンモニウム塩およびホスホニウム塩は、広い濃度範囲で用いて、ケトエノール類を含む作物保護組成物の活性を促進することができる。概して、アンモニウム塩またはホスホニウム塩は、0.5から80mmol/L、好ましくは0.75から37.5mmol/L、特に好ましくは1.5から25mmol/Lの濃度で即時使用作物保護組成物において用いられる。製剤製品の場合、製剤中のアンモニウム塩および／またはホスホニウム塩の濃度は、所望の活性化合物濃度まで製剤を希釈した後にこれら言及し

10

20

30

40

50

た一般的、好ましいもしくは特に好ましい範囲内となるように選択される。ここで、製剤中の塩の濃度は通常は1から50重量%である。

【0456】

本発明のある好ましい実施形態では、活性を高めるために作物保護組成物に加えられるのは、アンモニウム塩および／またはホスホニウム塩だけでなく、さらに浸透剤もある。これらの場合であっても、かなり大きい活性促進が認められることは、非常に驚くべきものと考えられる。従って、本発明は、活性化合物として式(I)の殺虫活性および／または殺ダニ活性および／または殺線虫活性および／または除草活性および／または殺菌活性なハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類を含む作物保護組成物の活性を促進するための、浸透剤およびアンモニウム塩および／またはホスホニウム塩の組み合わせの使用をも提供する。本発明は同様に、式(I)の除草活性および／または殺ダニ活性および／または殺虫活性および／または殺線虫活性および／または殺菌活性なハロゲン置換スピロ環状ケトエノール類、浸透剤およびアンモニウム塩および／またはホスホニウム塩を含む組成物を提供し、それには製剤された活性化合物だけでなく、即時使用組成物(噴霧液)も含まれる。最後に、本発明はさらに、害虫および／またはハダニおよび／または線虫を防除および／または望ましくない植物成長および／または微生物を抑制するためのこれら組成物の使用を提供する。

10

【0457】

本発明の文脈で好適な浸透剤は、農薬活性化合物の植物への浸透を改善するために通常使用される全ての物質である。浸透剤は、この文脈において、水系噴霧液からおよび／または噴霧コーティングから、植物のクチクラへ浸透することで、クチクルにおける活性化合物の移動性を高める能力によって定義される。文献に記載の方法(Baur et al., 1997, Pesticide Science 51, 131-152)は、この特性を決定するのに用いることができる。

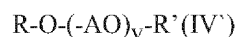
20

【0458】

好適な浸透剤は、例えばアルカノールアルコキシレート類である。本発明による浸透剤は、下記式(IV')のアルカノールアルコキシレートである。

【0459】

【化93】



30

式中、

Rは、4から20個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキルを表し、

R'は水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシルを表し、

AOは、エチレンオキシド基、プロピレンオキシド基、ブチレンオキシド基を表し、またはエチレンオキシドおよびプロピレンオキシド基またはブチレンオキシド基の混合を表し、

vは2から30の数字を表す。

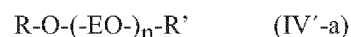
40

【0460】

好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0461】

【化94】



式中、

Rは上記の意味を有し、

R'は上記の意味を有し、

EOは $-CH_2-CH_2-O-$ を表し、

50

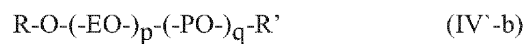
n は 2 から 20 の数を表す。

【0462】

別の好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0463】

【化95】



式中、

R は上記の意味を有し、

10

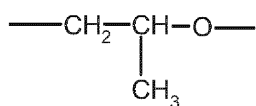
R' は上記の意味を有し、

EO は $-CH_2-CH_2-O-$ を表し、

PO は

【0464】

【化96】



を表し、

20

p は 1 から 10 の数を表し、

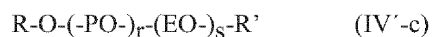
q は 1 から 10 の数を表す。

【0465】

さらに別の好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0466】

【化97】



式中、

R は上記の意味を有し、

30

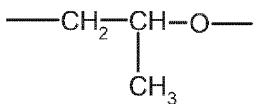
R' は上記の意味を有し、

EO は $-CH_2-CH_2-O-$ を表し、

PO は

【0467】

【化98】



を表し、

40

r は 1 から 10 の数を表し、

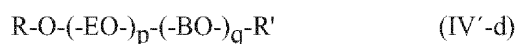
s は 1 から 10 の数を表す。

【0468】

さらに別の好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0469】

【化99】



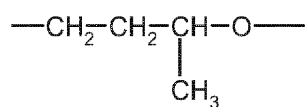
式中、

50

R および R' は上記の意味を有し、
EO は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し、
BO は、

【0470】

【化100】



を表し、

10

p は 1 から 10 の数を表し、

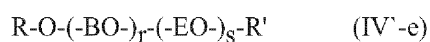
q は 1 から 10 の数を表す。

【0471】

さらに別の好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0472】

【化101】



式中、

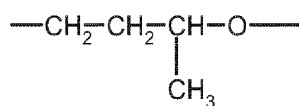
20

R および R' は上記の意味を有し、

BO は

【0473】

【化102】



を表し、

30

EO は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し、

r は 1 から 10 の数を表し、

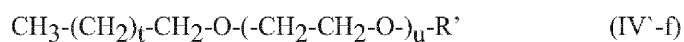
s は 1 から 10 の数を表す。

【0474】

さらに別の好ましい群の浸透剤は、下記式のアルカノールアルコキシレート類である。

【0475】

【化103】



式中、

40

R' は上記の意味を有し、

t は 8 から 13 の数を表し、

u は 6 から 17 の数を表す。

【0476】

上記の式において、

R は好ましくは、ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、イソノニル、デシル、n-ドデシル、イソドデシル、ラウリル、ミリスチル、イソトリデシル、トリメチルノニル、パルミチル、ステアリルまたはエイコシルを表す。

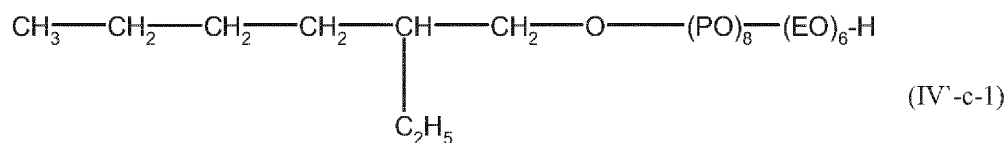
【0477】

50

式 (IV'-c) のアルカノールアルコキシレートの 1 例として、下記式の 2-エチルヘキシルアルコキシレートを挙げるができる。

【0478】

【化104】



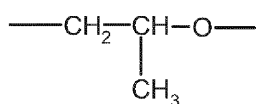
式中、

EO は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し、

PO は

【0479】

【化105】



を表し、

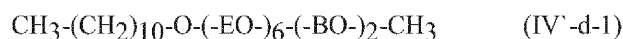
数 8 および 6 は平均値を表す。

【0480】

式 (IV'-d) のアルカノールアルコキシレートの 1 例として、下記式を挙げることができる。

【0481】

【化106】



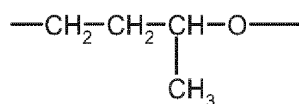
式中、

EO は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し、

BO は

【0482】

【化107】



を表し、

数 10、6 および 2 は平均値を表す。

【0483】

式 (IV'-f) の特に好ましいアルカノールアルコキシレート類は、

t が 9 から 12 の数を表し、

u が 7 から 9 の数を表す、この式の化合物である。

【0484】

非常に特に好ましいものとして、下記式 (IV'-f-1) のアルカノールアルコキシレートを挙げることができる。

【0485】

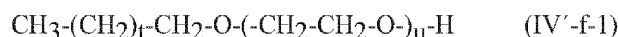
10

20

30

40

【化 1 0 8】



式中、

t は平均値 10.5 を表し、

u は平均値 8.4 を表す。

【0 4 8 6】

上記の式は、アルカノールアルコキシレート類の一般的定義を提供する。これらの物質は、異なる鎖長を有する指定の種類の物質の混合物である。従って、指数は、整数から逸脱しても良い平均値である。

10

【0 4 8 7】

指定の式のアルカノールアルコキシレート類は公知であり、それらの一部は市販されているか、公知の方法によって製造することができる（WO 98/35553、WO 00/35278 および EP-A 0681865 参照）。

【0 4 8 8】

好適な浸透剤には、例えば噴霧コーティング中での式（I）の化合物の利用能を高める物質も含まれる。それには、例えば鉱油および植物油などがある。好適なオイルは、通常農薬組成物で用いることができる変性その他の処理を行った全ての鉱油または植物油である。例として、ヒマワリ油、菜種油、オリーブ油、ヒマシ油、セイヨウアブラナ油、トウモロコシ実油、綿実油および大豆油またはその油のエステルを挙げることができる。好ましいものは、菜種油、ヒマワリ蛇ラウおよびそれらのメチルエステルもしくはエチルエステルである。

20

【0 4 8 9】

本発明の組成物における浸透剤の濃度は、広い範囲内で変動し得る。製剤された作物保護組成物の場合、それは1から95重量%、好ましくは1から55重量%、特に好ましくは15から40重量%である。即時使用組成物（噴霧液）では、濃度は概して、0.1から10 g/L、好ましくは0.5から5 g/Lである。

【0 4 9 0】

本発明の作物保護組成物は、さらに別の成分を含むこともでき、例としては界面活性剤および／または分散補助剤もしくは乳化剤がある。

30

【0 4 9 1】

好適なノニオン系界面活性剤および／または分散補助剤は、代表的には農薬組成物で用いることができるこの種の全ての物質を含む。好ましくは、ポリエチレンオキサイドーポリプロピレンオキサイドブロックコポリマー、直鎖アルコールのポリエチレングリコールエーテル、脂肪酸とエチレンオキサイドおよび／またはプロピレンオキサイドの反応生成物、さらにはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンのコポリマー、および（メタ）アクリル酸および（メタ）アクリル酸エステルのコポリマー、さらにはリン酸化されていても良く、塩基で中和されていても良いアルキルエトキシレート類およびアルキルアリアルエトキシレート類を挙げることができ、例を挙げるとソルビトールエトキシレート類、ならびにポリオキシアルキルエナミン誘導体がある。

40

【0 4 9 2】

好適なアニオン系界面活性剤には、代表的には農薬組成物で用いることができるこの種類の全ての物質が含まれる。好ましいものは、アルキルスルホン酸類またはアルキルアリアルスルホン酸類のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩である。

【0 4 9 3】

さらに別の好ましい群のアニオン系界面活性剤および／または分散補助剤は、植物油中での溶解度が低い次の塩：ポリスチレンスルホン酸類の塩、ポリビニルスルホン酸類の塩、ナフタレンスルホン酸－ホルムアルデヒド縮合生成物の塩、ナフタレンスルホン酸、フ

50

ェノールスルホン酸およびホルムアルデヒドの縮合生成物の塩、およびリグノスルホン酸の塩である。

【0494】

本発明の製剤中に含ませることができる好適な添加剤は、乳化剤、発泡防止剤、保存剤、酸化防止剤、着色剤および不活性充填材料である。

【0495】

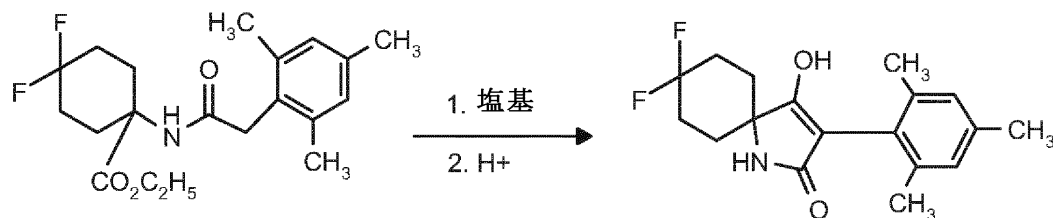
好ましい乳化剤は、エトキシシ化ノニルフェノール類、アルキルフェノール類とエチレンオキシドおよび／またはプロピレンオキシドとの反応生成物、エトキシシ化アリールアルキルフェノール類、さらにはエトキシシ化およびプロポキシシ化アリールアルキルフェノール類、さらには硫酸化もしくはリン酸化アリールアルキルエトキシレート類および／またはアリールアルキルエトキシプロポキシレート類であり、例としては、ポリエチレンオキシドーソルビタン脂肪酸エステルおよびソルビタン脂肪酸エステルなどのソルビタン誘導体が挙げられる。

【0496】

方法（A）に従って、例えばN-〔（2，4，6-トリメチル）フェニルアセチル〕-1-アミノ-4，4'-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸エチルを原料として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0497】

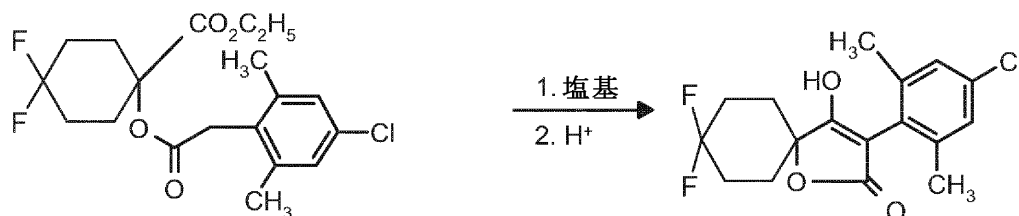
【化109】



方法（B）に従って、例えばO-（2，6-ジメチル-4-クロロフェニルアセチル）-1-ヒドロキシ-4，4'-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸エチルを原料として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0498】

【化110】



方法（Cα）に従って、例えば8，8'-ジフルオロ-3-〔（4-クロロ-2，6-ジメチル）フェニル〕-1-アザスピロ〔4，5〕デカン-2，4-ジオンおよびピバロイルクロライドを原料として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0499】

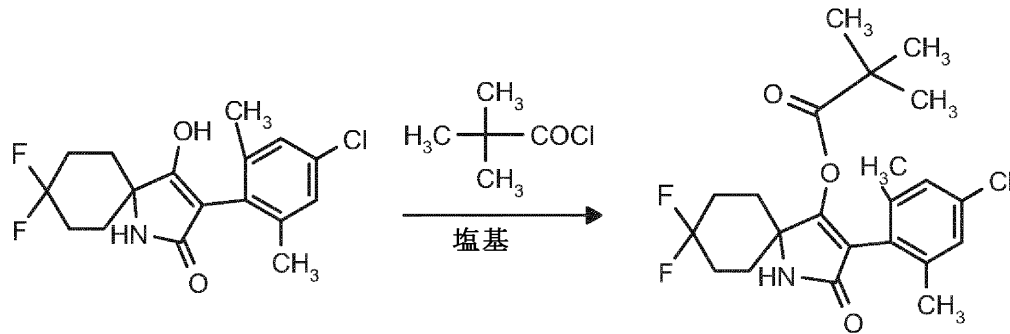
10

20

30

40

【化 1 1 1】

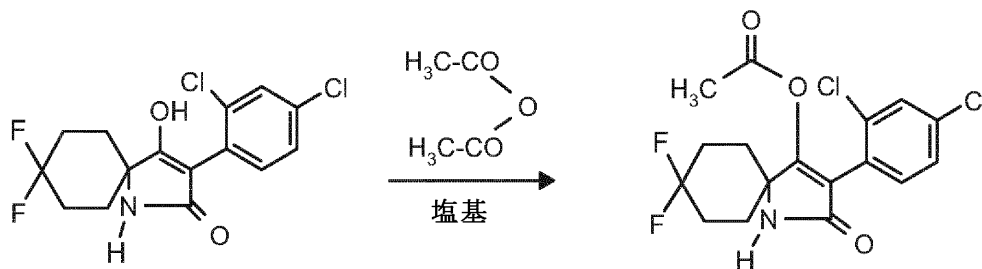


10

方法（Cβ）に従って、例えば8，8'-ジフルオロ-3-[(2，4-ジクロロ)フェニル]-1-アザスピロ[4，5]-デカン-2，4-ジオンおよび無水酢酸を原料として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0 5 0 0】

【化 1 1 2】

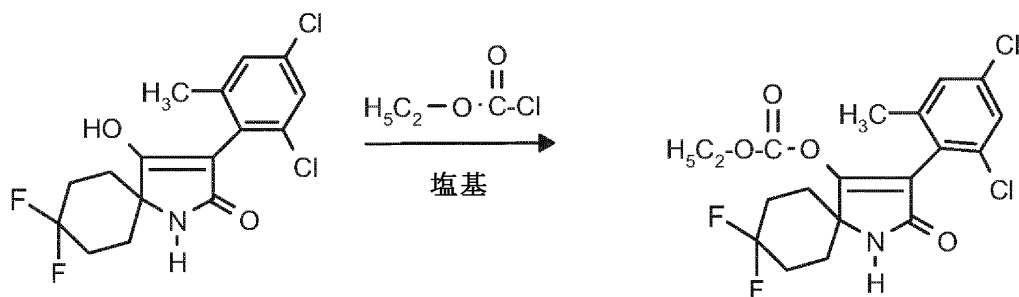


20

方法（D）に従って、例えば8，8'-ジフルオロ-3-[(2，4-ジクロロ-6-メチル)フェニル]-1-アザスピロ[4，5]デカン-2，4-ジオンおよびクロルギ酸エチルを原料として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0 5 0 1】

【化 1 1 3】

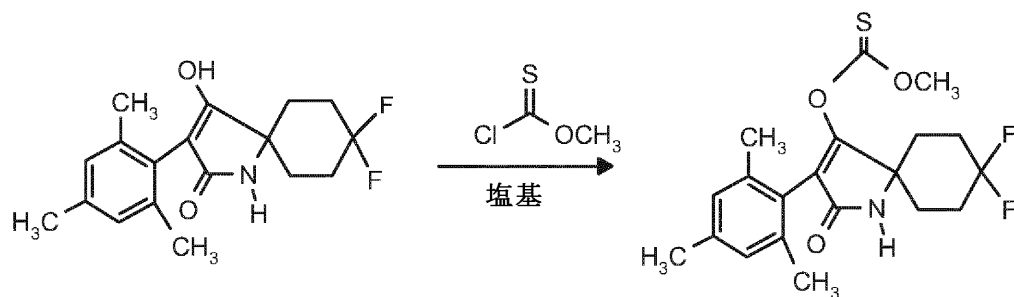


40

方法（E）に従って、例えば8，8'-ジフルオロ-3-[(2，4，6-トリメチル)フェニル]-1-アザスピロ[4，5]デカン-2，4-ジオンおよびクロロモノチオギ酸メチルを原料として用いると、反応の経過は、下記のように表すことができる。

【0 5 0 2】

【化 1 1 4】

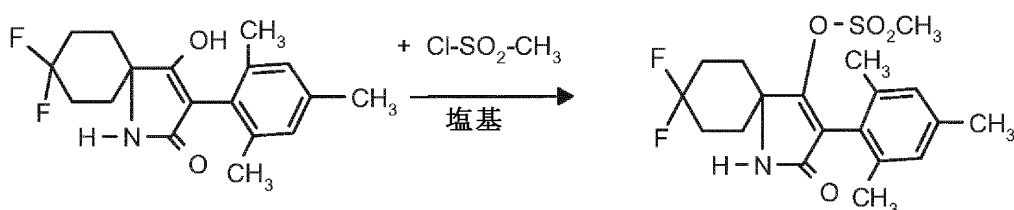


10

方法 (F) に従って、例えば 8, 8'-ジフルオロ-3-[(2, 4, 6-トリメチル)フェニル]-1-アザスピロ[4, 5]デカン-2, 4-ジオンおよびメタンスルホニルクロライドを原料として用いると、反応の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0 5 0 3】

【化 1 1 5】

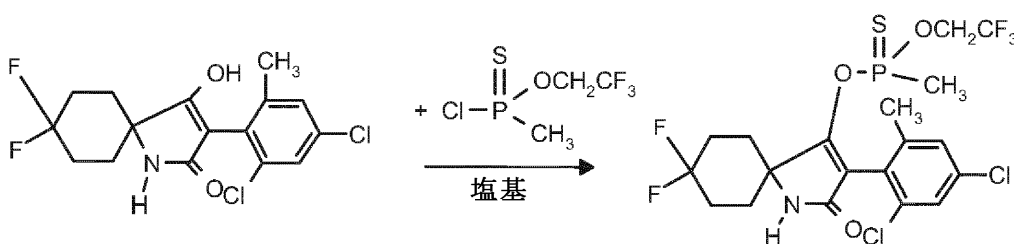


20

方法 (G) に従って、例えば 8, 8'-ジフルオロ-3-[(2, 4-ジクロロ-6-メチル)フェニル]-1-アザスピロ[4, 5]デカン-2, 4-ジオンおよび 2, 2, 2-トリフルオロエチルメタンチオホスホニルクロライドを原料として用いると、反応の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0 5 0 4】

【化 1 1 6】

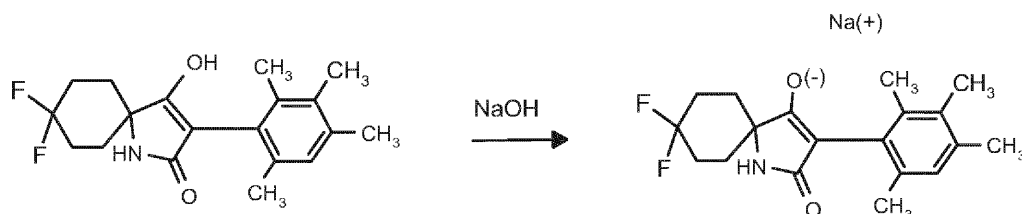


30

方法 (H) に従って、例えば 8, 8'-ジフルオロ-3-[(2, 3, 4, 6-テトラメチルフェニル)-1-アザスピロ[4, 5]デカン-2, 4-ジオンおよび NaOH を成分として用いると、本発明による方法の経過は、下記の反応図式によって表すことができる。

【0 5 0 5】

【化 1 1 7】



40

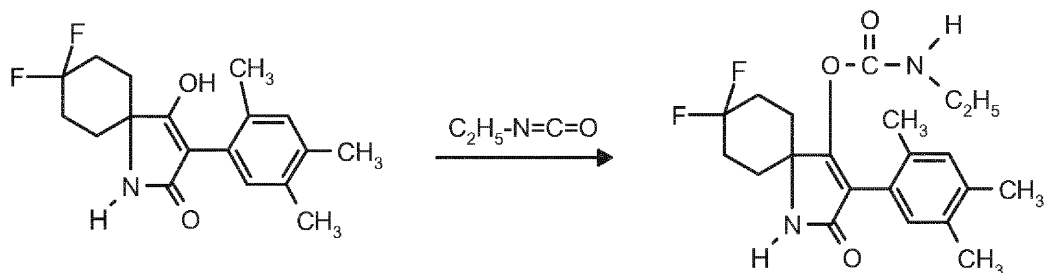
方法 (I α) に従って、例えば 8, 8'-ジフルオロ-3-[(2, 4, 5-トリメチ

50

ル) フェニル] - 1 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオンおよびエチルイソシアネートを原料として用いると、反応の経過は下記の反応図式によって表すことができる。

【0506】

【化118】

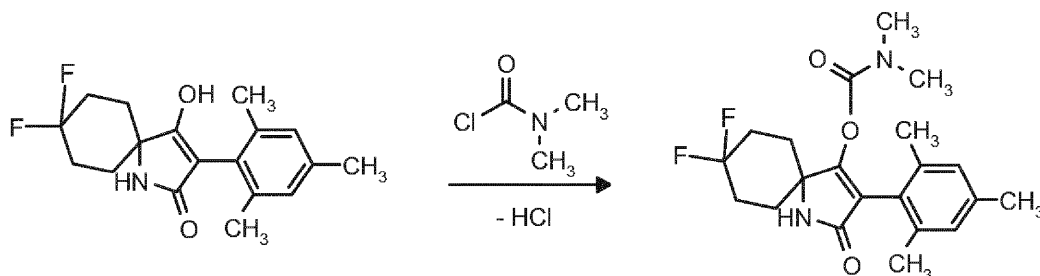


10

方法 (I β) に従って、例えば 8, 8' - ジフルオロ - 3 - [(2, 4, 6 - トリメチル) フェニル] - 1 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオンおよびジメチルカルバモイルクロライドを原料として用いると、反応の経過は下記の図式によって表すことができる。

【0507】

【化119】

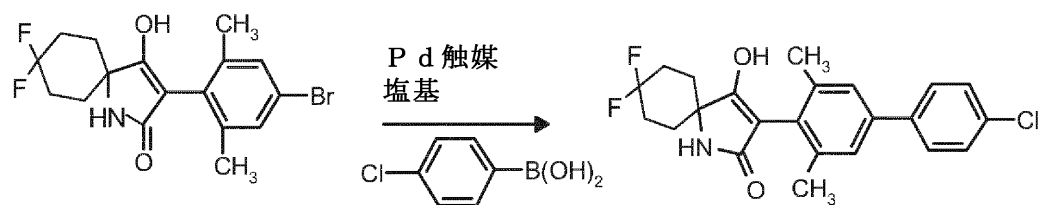


20

方法 (J β) に従って、例えば 8, 8' - ジフルオロ - 3 - [(4 - ブロモ - 2, 6 - ジメチルフェニル)] - 1 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオンおよび 4 - クロロフェニルボロン酸を原料として用いると、反応の経過は下記の図式によって表すことができる。

【0508】

【化120】



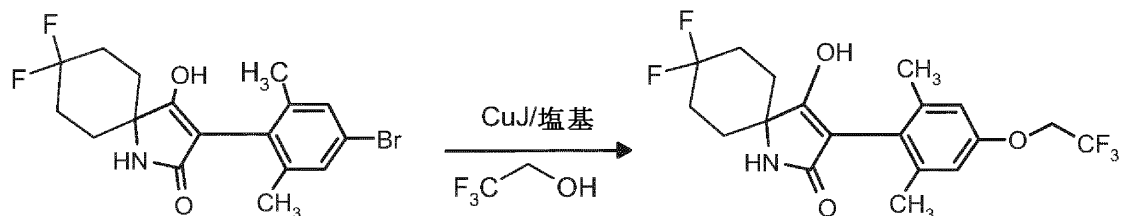
30

方法 (K) に従って、例えば 8, 8' - ジフルオロ - 3 - [(4 - ブロモ - 2, 6 - ジメチル) フェニル] - 1 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオンおよびトリフルオロエタノールを原料として用いると、反応の経過は下記の図式によって表すことができる。

【0509】

40

【化 1 2 1】

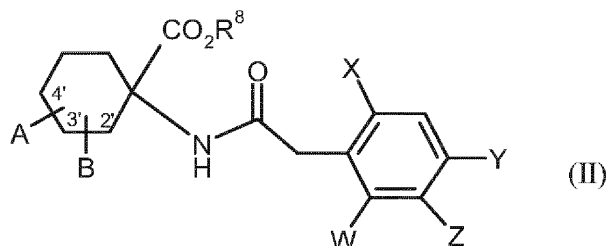


本発明による方法（A）で原料として必要な式（I I）の化合物：

【0 5 1 0】

10

【化 1 2 2】



（式中、A、B、W、X、Y、Zおよび R^8 は上記の意味を有する。）は新規である。

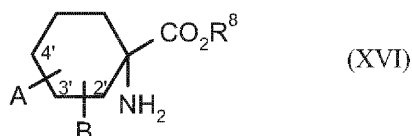
20

【0 5 1 1】

式（I I）のアシルアミノ酸エステル類は、例えば下記式（X V I）のアミノ酸誘導体：

【0 5 1 2】

【化 1 2 3】

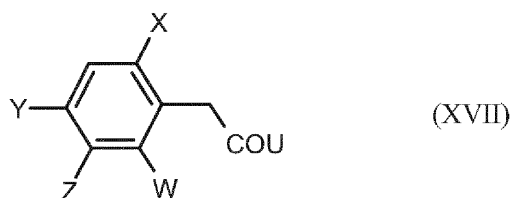


30

（式中、A、Bおよび R^8 は上記の意味を有する。）を、下記式（X V I I）の置換されているフェニル酢酸誘導体：

【0 5 1 3】

【化 1 2 4】



40

（式中、

W、X、YおよびZは上記の意味を有し、

Uは、カルボン酸の活性化のための試薬、例えばカルボニルジイミダゾール、カルボニルジイミド類（例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなど）、ホスホリル化剤（例えば POCl_3 、 BOP-Cl など）、ハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、オキサリルクロライド、ホスゲンまたはクロルギ酸エステルなどによって導入される脱離基を表す。）でアシル化すると（Chem. Reviews 52, 237-416 (1953); Bhattacharya, Indian J. Chem. 6, 341-5,

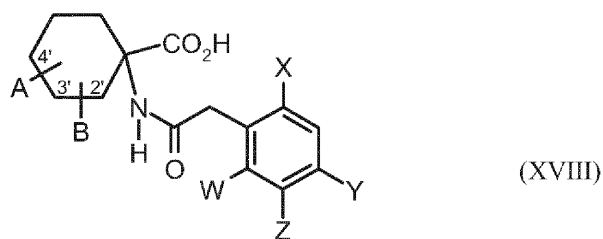
50

1968)、

または下記式 (XVII) のアシルアミノ酸:

【0514】

【化125】



10

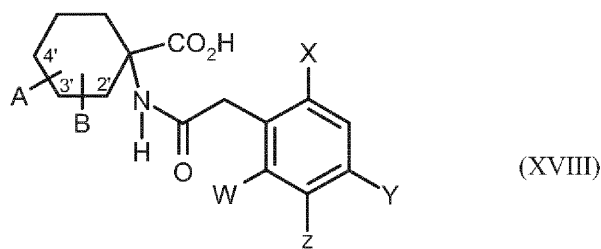
(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)をエステル化すると (Chem. Ind. (London) 1568 (1968)) 得られる。

【0515】

下記式 (XVIII) の化合物:

【0516】

【化126】



20

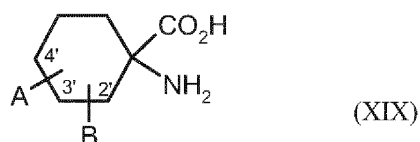
(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)は新規である。

【0517】

式 (XVII) の化合物は、例えば下記式 (XIX) の1-アミノシクロヘキサンカルボン酸類:

【0518】

【化127】



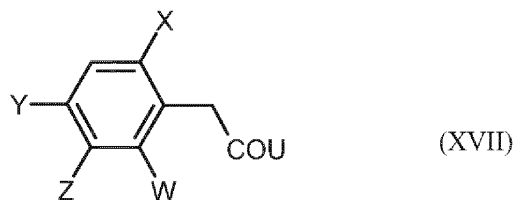
30

(式中、AおよびBは上記の意味を有する。)を、例えばショットン・バウマン (Organikum [Organic Chemistry], VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, p. 505) の方法に従って、下記式 (XVII) の置換されているフェニル酢酸誘導体:

【0519】

40

【化 1 2 8】



(式中、U、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)でアシル化すると得られる。

【0 5 2 0】

10

式(XVII)の化合物の一部は公知であり、および／またはそれらは冒頭部分で引用した公開特許の公知の方法によって製造することができる。

【0 5 2 1】

式(XVI)および(XIX)の化合物は、公知の方法によって製造することができる(例えば、Compagnon, Ann. Chim. (Paris) [14] 5, pp. 11-22, 23-27 (1970); L. Munday, J. Chem. Soc. 4372 (1961); J. T. Eward, C. Jitrangeri, Can. J. Chem. 53, 3339 (1975) 参照)。

【0 5 2 2】

新規な1-アミノシクロヘキサンカルボン酸類(XIX)は、ブヘラ・ベルクス合成またはストレッカー合成によって得ることができる(L. Munday, J. Chem. Soc. 4372 (1961))。

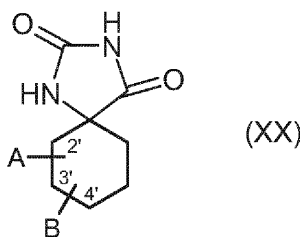
20

【0 5 2 3】

式(XIX)の化合物は、式(XX)の化合物から得ることができる。

【0 5 2 4】

【化 1 2 9】



30

式中、AおよびBは上記の意味を有する。

【0 5 2 5】

式(XX)の化合物は新規であり、文献から公知の方法(例えばブヘラ・ベルクス反応、実施例も参照)によって製造することができる。

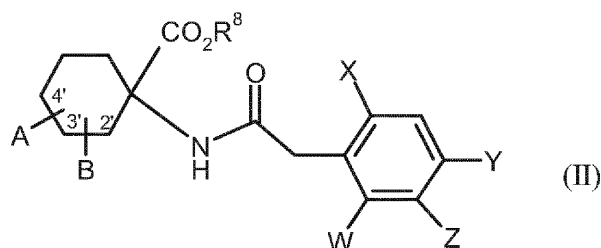
【0 5 2 6】

さらに、上記の方法(A)で使用される式(II)の原料：

40

【0 5 2 7】

【化 1 3 0】



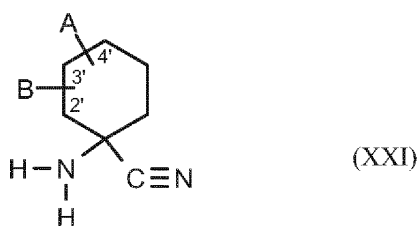
(式中、A、B、W、X、Y、ZおよびR⁸は上記の意味を有する。)は、下記式(XX

50

I) の 1-アミノシクロヘキサンカルボニトリル類：

【0528】

【化131】

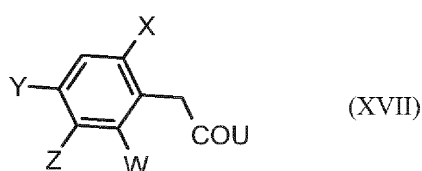


10

(式中、AおよびBは上記の意味を有する。)を、下記式(XVII)の置換されているフェニル酢酸誘導体：

【0529】

【化132】

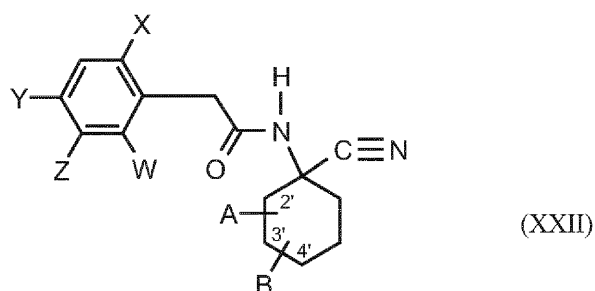


20

(式中、U、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)と反応させて、下記式(XXII)の化合物：

【0530】

【化133】



30

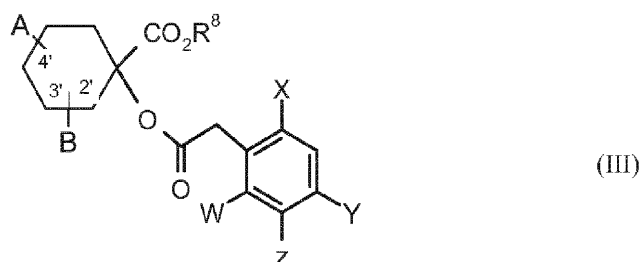
(式中、A、B、W、X、YおよびZは上記の意味を有する。)を得て、次に後者について酸アルコール分解を行うことで製造することができる。

【0531】

本発明による方法(B)における原料として必要な式(III)の化合物：

【0532】

【化134】



40

(式中、A、B、W、X、Y、ZおよびR⁸は上記の意味を有する。)は新規である。

【0533】

それらは、基本的に公知の方法によって製造することができる。

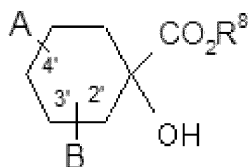
50

【0534】

従って、式（I I I）の化合物は、例えば、下記式（X X I I I）の2-ヒドロキシカルボン酸エステル：

【0535】

【化135】



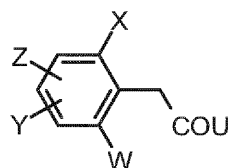
(XXIII)

10

（式中、A、BおよびR⁸は上記の意味を有する。）を、下記式（X V I I）の置換されているフェニル酢酸誘導体：

【0536】

【化136】



(XVII)

20

（式中、W、X、Y、ZおよびUは上記の意味を有する。）でアシル化すると得られる（Chem. Reviews 52, 237-416（1953））。

【0537】

式（X X I I）および（X X I I I）の化合物も同様に新規であり、冒頭で引用の文献に記載の公知の方法によって製造することができる。式（X X I）の化合物も同様に新規であり、例えばE P-A-595130に記載の方法に従って製造することができる。

【0538】

本発明による方法（C）、（D）、（E）、（F）、（G）、（H）、（I）および（J）を行うための原料としてさらに必要な式（I V）の酸ハライド、式（V）のカルボン酸無水物、式（V I）のクロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステル、式（V I I）のクロロモノチオギ酸エステルまたはクロロジチオギ酸エステル、式（V I I I）のスルホニルクロライド、式（I X）のリン化合物および式（X）および（X I）の金属水酸化物、金属アルコキシドもしくはアミンおよび式（X I I）のイソシアネートおよび式（X I I I）のカルバモイルクロライドおよび式（X I V）のボロン酸およびハロアルコール（X V）は、有機または無機化学の公知化合物である。

30

【0539】

式（X V I I）の化合物はさらに、冒頭で引用の特許出願から公知であり、および／またはそれらはそこに示された方法によって製造することができる。

【0540】

40

式（I-1-a'からI-2-g'）および（I-1-a''からI-2-g''）の化合物は、記載の方法AからIによって製造することができる。

【0541】

方法（A）は、A、B、W、X、Y、ZおよびR⁸が上記の意味を有する式（I I）の化合物について、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合を行うことを特徴とする。

【0542】

本発明による方法（A）に好適な希釈剤は、反応に関わる物質に対して不活性な全ての有機溶媒である。好ましくは、トルエンおよびキシレンなどの炭化水素、さらにはジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールジメチルエーテルおよびジグ

50

リコールジメチルエーテルなどのエーテル類、さらにはジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリドンなどの極性溶媒、さらにはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類を用いる。

【0543】

本発明による方法(A)を行う場合に用いることができる塩基(脱プロトン剤)は、全ての一般的なプロトン受容体である。次のものを好ましく用いることができる。すなわち水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸カルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属の酸化物、水酸化物および炭酸塩であり、それらはいずれも例えば塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、Adogen 464 (=塩化メチルトリアルキル(C₈-C₁₀)アンモニウム)またはTDA1 (=トリス-(メトキシエトキシエチル)アミン)などの相間移動触媒の存在下に用いることもできる。ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属を用いることもできる。さらに、ナトリウムアミド、水素化ナトリウムおよび水素化カルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属アミドおよび水素化物、さらにはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドを用いることができる。

10

【0544】

本発明による方法(A)を行う場合、反応温度は比較的広い範囲で変動させることができる。概して、その方法は、-75℃から200℃、好ましくは-50℃から150℃の温度で行う。本発明による方法(A)は、通常は大気圧下で行う。

20

【0545】

本発明による方法(A)を行う場合、式(II)の反応成分および脱プロトン性塩基は、通常は等モル量から約2倍当量の量で用いる。しかしながら、一方または他方の成分を大過剰で用いることも可能である(3mol以下)。

【0546】

方法(B)は、A、B、W、X、Y、ZおよびR⁸が上記の意味を有する式(III)の化合物について、希釈剤の存在下におよび塩基の存在下に分子内縮合を行うことを特徴とする。

【0547】

本発明による方法(B)で用いることができる希釈剤は、全ての不活性有機溶媒である。好ましくは、トルエンおよびキシレンなどの炭化水素、さらにはジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールジメチルエーテルおよびジグリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、さらにはジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリドンなどの極性溶媒を用いる。メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類も用いることが可能である。

30

【0548】

本発明による方法(B)を行う場合に用いることができる塩基(脱プロトン化剤)は、全ての一般的なプロトン受容体である。下記のことを好ましく用いることができる。すなわち水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸カルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属の酸化物、水酸化物および炭酸塩であり、それらはいずれも、例えば塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、Adogen 464 (=塩化メチルトリアルキル(C₈-C₁₀)アンモニウム)またはTDA1 (=トリス-(メトキシエトキシエチル)アミン)などの相間移動触媒の存在下でも用いることができる。ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属も用いることができる。さらに、ナトリウムアミド、水素化ナトリウムおよび水素化カルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属アミドおよび水素化物、さらにはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドを用いることができる。

40

50

【0549】

本発明による方法（B）を行う場合、反応温度は比較的広い範囲で変動させることができる。概して、その方法は、0℃から250℃、好ましくは50℃から150℃の温度で行う。

【0550】

本発明による方法（B）は、通常は大気圧下で行う。

【0551】

本発明による方法（B）を行う場合、式（I I）の反応物および脱プロトン性塩基は、通常は等モル量で用いる。しかしながら、一方または他方の成分を大過剰で用いることも可能である（3mol以下）。 10

【0552】

方法（C_α）は、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、式（I V）のカルボニルハライドと反応させることを特徴とする。

【0553】

本発明による方法（C_α）に好適な希釈剤は、酸ハライドに不活性な全ての溶媒である。好ましくは、ベンジン、ベンゼン、トルエン、キシレンおよびテトラリンなどの炭化水素、さらには塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンおよびo-ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、さらにはアセトンおよびメチルイソプロピルケトンなどのケトン類、さらにはジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類、さらには酢酸エチルなどのカルボン酸エステル、さらにはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびスルホランなどの強極性溶媒を用いる。酸ハライドが加水分解に対して十分安定である場合には、その反応は水の存在下に行うことができる。 20

【0554】

本発明による方法（C_α）に従って反応を行う場合に好適な塩基は、全ての一般的な酸受容体である。下記のものを好ましく用いることができる。すなわちトリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロオクタン（DABCO）、ジアザビシクロウンデセン（DBU）、ジアザビシクロノネン（DBN）、ヒューニツヒ塩基およびN，N-ジメチルアニリンなどの3級アミン類、さらには酸化マグネシウムおよび酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属酸化物、さらには炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸カルシウムなどのアルカリ金属炭酸塩およびアルカリ土類金属炭酸塩、および水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物である。 30

【0555】

本発明による方法（C_α）において、反応温度は比較的広い範囲で変動させることができる。概して、その方法は、-20℃から+150℃、好ましくは0℃から100℃の温度で行う。

【0556】

本発明による方法（C_α）を行う場合、式（I-1-a）または（I-2-a）の原料および式（I V）のカルボニルハライドは、通常は各場合でほぼ等モル量で用いる。しかしながら、カルボニルハライドを比較的大過剰で用いることも可能である（5mol以下）。後処理は、一般的な方法によって行う。 40

【0557】

方法（C_β）は、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物を各場合で、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、式（V）のカルボン酸無水物と反応させることを特徴とする。

【0558】

本発明による方法（C_β）に好ましい希釈剤は、酸ハライドを用いる場合にも好ましい希釈剤である。加えて、過剰に使用されるカルボン酸無水物も、同時に希釈剤として作用させることができる。 50

【0559】

方法(C_β)において、加えられる酸結合剤は、適切な場合に酸ハライドを用いる場合にも好ましい酸結合剤である。

【0560】

本発明による方法(C_β)において、反応温度は比較的広い範囲で変動させることができる。概して、その方法は、-20℃から+150℃、好ましくは0℃から100℃の温度で行う。

【0561】

本発明による方法(C_β)を行う場合、式(I-1-a)または(I-2-a)の原料および式(V)のカルボン酸無水物は、各場合で、ほぼ当量で用いられる。しかしながら、カルボン酸無水物を比較的大過剰(5molまでの量)で用いることも可能である。後処理は一般的な方法によって行う。

10

【0562】

概して、次に、希釈剤、過剰のカルボン酸無水物および生成するカルボン酸を、蒸留または有機溶媒もしくは水による洗浄によって除去する手順を行う。

【0563】

方法(D)は、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、式(I-1-a)または(I-2-a)の化合物を各場合で式(VI)のクロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステルと反応させることを特徴とする。

【0564】

20

本発明による方法(D)に好適な酸結合剤は全ての一般的な酸受容体である。下記のを好ましく用いることができる。すなわちトリエチルアミン、ピリジン、DABCO、DBU、DBN、ヒューニッヒ塩基およびN,N-ジメチルアニリンなどの三級アミン類、さらには酸化マグネシウムおよび酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属オキサイド類、さらには炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸カルシウムなどのアルカリ金属炭酸塩およびアルカリ土類金属炭酸塩、ならびに水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物である。

【0565】

本発明による方法(D)で用いることができる希釈剤は、クロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステルに対して不活性である全ての溶媒である。好ましくは、ベンジン、ベンゼン、トルエン、キシレンおよびテトラリンなどの炭化水素、さらには塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンおよびo-ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、さらにはアセトンおよびメチルイソプロピルケトンなどのケトン類、さらにはジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類、さらには酢酸エチルなどのカルボン酸エステル、さらにはアセトニトリルなどのニトリル類、さらにはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびスルホランなどの強極性溶媒を用いる。

30

【0566】

本発明による方法(D)を行う場合、反応温度は比較的広い範囲で変動し得る。反応温度は通常、-20℃から+100℃であり、好ましくは0℃から50℃である。

40

【0567】

本発明による方法(D)は大気圧下で行う。

【0568】

本発明による方法(D)を行う場合、式(I-1-a)または(I-2-a)の原料および式(VI)の相当するクロルギ酸エステルまたはクロルギ酸チオエステルを、各場合でほぼ当量で用いる。しかしながら、一方または他方の成分を比較的大過剰で(2mol以下)用いることも可能である。後処理は一般的な方法によって行う。概して、次に、沈殿した塩を除去し、残った反応混合物を希釈剤除去によって濃縮する手順を行う。

【0569】

本発明による方法(E)は、式(I-1-a)または(I-2-a)の化合物を各場合

50

で、希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に式(VI)の化合物と反応させることを特徴とする。

【0570】

製造方法(E)において、式(I-1-a)または(I-2-a)の原料1モル当たり約1molの式(VII)のクロロモノチオギ酸エステルまたはクロロジチオギ酸エステルを、0から120℃で、好ましくは20から60℃で反応させる。

【0571】

加えられる好適な希釈剤は、適切な場合に、エーテル類、アミド類、スルホン類、スルホキシド類、さらにはハロアルカン類などの全ての不活性な極性有機溶媒である。

【0572】

好ましくは、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルまたは塩化メチレンを用いる。

【0573】

好ましい実施形態において、式(I-1-a)または(I-2-a)の化合物のエノレート塩を、例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシドなどの強力な脱プロトン化剤を加えることで合成する場合、酸結合剤のさらなる添加を行わずに済ませることができる。

【0574】

方法(E)に好適な塩基は、全ての一般的なプロトン受容体である。好ましくは、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド類、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または重炭酸塩または窒素系塩基を用いる。挙げることができる例には、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノネン(DBN)およびジアザビシクロウンデセン(DBU)がある。

【0575】

当該反応は、大気圧下または高圧下で、好ましくは大気圧下で行うことができる。後処理は、一般的な方法によって行う。

【0576】

本発明による方法(F)は、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、式(I-1-a)または(I-2-a)の化合物を各場合で式(VIII)のスルホニルクロライドと反応させることを特徴とする。

【0577】

製造方法(F)において、-20から150℃、好ましくは0から70℃で、式(I-1-a)または(I-2-a)の原料1モル当たり、式(VIII)のスルホニルクロライド約1モルを反応させる。

【0578】

方法(F)は好ましくは、希釈剤の存在下に行う。

【0579】

好適な希釈剤は、エーテル類、アミド類、ケトン類、カルボン酸エステル類、ニトリル類、スルホン類、スルホキシド類または塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素などの全ての不活性極性有機溶媒である。

【0580】

好ましくは、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルまたは塩化メチレンを用いる。

【0581】

好ましい実施形態において、化合物(I-1-a)または(I-2-a)のエノレート塩を、強力な脱プロトン化剤(例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシドなど)を加えることで合成する場合、酸結合剤のさらなる添加を行わずに済ませることができる。

10

20

30

40

50

【0582】

酸結合剤を用いる場合、それは一般的な無機または有機塩基、例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジンおよびトリエチルアミンである。

【0583】

当該反応は、大気圧下または高圧下で、好ましくは大気圧下で行うことができる。後処理は、一般的な方法によって行う。

【0584】

本発明による方法（G）は、適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物を各場合で式（IX）のリン化合物と反応させることを特徴とする。

10

【0585】

製造方法（G）において、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物1モル当たり、1から2、好ましくは1から1.3モルの式（IX）のリン化合物を-40℃から150℃、好ましくは-10から110℃の温度で反応させて、式（I-e）の化合物を得ることを特徴とする。

【0586】

方法（G）は好ましくは、希釈剤の存在下に行う。

【0587】

好適な希釈剤は、エーテル類、カルボン酸エステル類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホン類、スルホキシド類などの全ての不活性極性有機溶媒である。

20

【0588】

好ましく用いられる物質は、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレンである。

【0589】

加えても良い好適な酸結合剤は、水酸化物、炭酸塩またはアミン類などの一般的な無機または有機塩基である。例には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジンおよびトリエチルアミンなどがある。

【0590】

当該反応は、大気圧下または加圧下で、好ましくは大気圧下で行うことができる。後処理は、有機化学の一般的方法によって行う。最終生成物は好ましくは、結晶化、クロマトグラフィー精製または「初期蒸留」、すなわち減圧下での揮発性成分の除去によって精製される。

30

【0591】

方法（H）は、適切な場合に希釈剤の存在下に、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物を各場合で、式（X）の金属水酸化物もしくは金属アルコキシドまたは式（XI）のアミンと反応させることを特徴とする。

【0592】

本発明による方法（H）に好ましい希釈剤は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、またはメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、さらには水である。本発明による方法（H）は通常、大気圧下で行う。反応温度は通常、-20℃から100℃、好ましくは0℃から50℃である。

40

【0593】

本発明による方法（I）は、式（I-1-a）または（I-2-a）の化合物を各場合で、（Iα）適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に触媒の存在下に化合物式（XII）と、または（Iβ）適切な場合に希釈剤の存在下におよび適切な場合に酸結合剤の存在下に式（XIII）の化合物と反応させることを特徴とする。

製造方法（Iα）において、式（I-1-a）または（I-2-a）の原料1モル当たり約1モルの式（XII）のイソシアネートを、0から100℃、好ましくは20から50℃で反応させる。

50

【0594】

方法（I α）は好ましくは、希釈剤の存在下に行う。

【0595】

好適な希釈剤は、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アミド類、ニトリル類、スルホン類またはスルホキシド類などの全ての不活性有機溶媒である。

【0596】

適切な場合、触媒を加えて反応を加速することができる。非常に有利に用いることができる触媒は、例えばジラウリン酸ジブチルスズなどの有機化合物である。

【0597】

その方法は好ましくは、大気圧下で行う。

10

【0598】

製造方法（I β）において、0から150℃、好ましくは20から70℃で、式（I-1-a）または（I-2-a）の原料1モル当たり、約1モルの式（X I I I）のカルバモイルクロライドを反応させる。

【0599】

加えられる好適な希釈剤は、適切な場合に、エーテル類、カルボン酸エステル類、ニトリル類、ケトン類、アミド類、スルホン類、スルホキシド類またはハロゲン化炭化水素などの全ての不活性極性有機溶媒である。

【0600】

好ましくは、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたは塩化メチレンを用いる。

20

【0601】

好ましい実施形態において、化合物（I-1-a）または（I-2-a）のエノレート塩を、強力な脱プロトン化剤（例えば水素化ナトリウムまたはカリウム *tert*-ブトキシド）を加えることで合成する場合、酸結合剤のさらなる添加を行わずに済ませることができる。

【0602】

酸結合剤を用いる場合、それは例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはピリジンなどの一般的な無機または有機塩基である。

【0603】

反応は大気圧下または加圧下で、好ましくは大気圧下で行うことができる。後処理は、一般的な方法によって行う。

30

【0604】

本発明による方法（J α）および（J β）を行う上で好適な触媒は、パラジウム（0）錯体である。好ましいものは、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。適切である場合、パラジウム（II）化合物、例えばPdCl₂、Pd（OAc）₂を用いることも可能である。パラジウム（II）化合物を用いる場合、トリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィン類を、例えば錯体形成物として用いる。

【0605】

本発明による方法（J α）および（J β）を行う上で好適な酸受容体は無機または有機塩基である。それには好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムまたは水酸化アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウムまたは酢酸アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは炭酸アンモニウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ土類金属またはアルカリ金属水酸化物、酢酸塩、炭酸塩または重炭酸塩、例えばフッ化セシウムなどのアルカリ金属フッ化物、例えばリン酸二水素カリウム、リン酸カリウムなどのアルカリ金属リン酸塩、およびトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジメチルベンジルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N，N-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロオクタン（DABCO）、ジアザビシクロノネン（DBN）またはジアザビシクロウンデセン（DBU）などの

40

50

3級アミン類などがある。

【0606】

本発明による方法（J α ）および（J β ）を行う上で好適な希釈剤は、水、有機溶媒およびこれらのいずれかの混合物である。挙げることができる例には、例えば石油エーテル、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンもしくはデカリンなどの脂肪族、脂環式もしくは芳香族炭化水素；例えば、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタンまたはテトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、メチルtertアミルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはアニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-もしくはイソプロパノール、n-, イソ-, sec-もしくはtertブタノール、エタンジオール、プロパン-1, 2-ジオール、エトキシエタノール、メトキシエタノール、ジエチレングリコール・モノメチルエーテル、ジエチレングリコール・モノメチルエーテルなどのアルコール類；水がある。

10

【0607】

本発明による方法（J α ）および（J β ）において、反応温度は比較的広い範囲内で変動し得る。概して、その方法は、0℃から+140℃、好ましくは50℃から+100℃の温度で行う。

【0608】

20

本発明による方法（J α ）および（J β ）を行う場合、YおよびZが上記の意味を有する式（XIV α ）および（XIV β ）のボロン酸およびA、B、D、G、W、X、Y、Z、Y'、Z'が上記の意味を有する式（I-1'）から（I-2'）または（I-1''）から（I-2''）の化合物は、1：1から3：1、好ましくは1：1から2：1のモル比で用いる。概して、式（I-1'）から（I-2'）または（I-1''）から（I-2''）の化合物1モル当たり、0.005から0.5モル、好ましくは0.01モルから0.1モルの触媒を用いる。塩基は通常、過剰に用いる。後処理は、一般的な方法によって行う。

【0609】

方法（K）は、A、B、G、W、XおよびZが上記の意味を有し、Y'が好ましくは臭素またはヨウ素を表す式（I-1''）から（I-2''）の化合物を、塩基およびCu（I）塩（例えばCuBrまたはCuI）の存在下に、Yが上記の意味を有する式YOHのアルコールと反応させることを特徴とする。

30

【0610】

本発明による方法（K）に好適な希釈剤は、反応に関わる物質に対して不活性である全ての有機溶媒である。好ましくは、トルエンおよびキシレンなどの炭化水素類、さらにはジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールジメチルエーテルおよびジグリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、さらにはコリジン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドおよびN-メチルピロリドンなどの極性溶媒、類酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル、ならびにメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールおよびイソブタノールなどの式WOHのアルコール類を用いる。

40

【0611】

本発明による方法（K）を行う場合に用いることができる塩基（脱プロトン化剤）は、全ての一般的なプロトン受容体である。好ましくは、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属を用いる。さらに、アルカリ金属およびアルカリ土類金属のアミド類および水素化物、例えばナトリウムアミド、水素化ナトリウムおよび水素化カルシウム、および好ましくはアルカリ金属アルコキシド類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムtertブトキシドおよびカリウムtertブトキシドを用いることができる。

50

【0612】

本発明による方法（K）を行う場合、反応温度は比較的広い範囲内で変動可能である。概して、当該方法は、0℃から250℃、好ましくは50℃および150℃の温度で行う。

【0613】

本発明による方法（K）は、通常は大気圧下で行う。

【0614】

本発明による方法（K）を行う場合、式（I-1''）から（I-2''）の反応成分を、過剰のアルコールYOHおよび20mol以下、好ましくは3から5モルの塩基と反応させる。銅（I）塩は通常、0.001から0.5モル、好ましくは0.01から0.2モルの触媒量で用いる。しかしながらそれらは、等モル量で用いることもできる。

【0615】

良好な植物耐性および温血動物に対する良好な毒性および環境による良好な耐用性を併せ持つ本発明による活性化合物は、植物および植物器官を保護し、収穫量を増加させ、収穫物の品質を向上させ、有害動物、特に農業、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、そして衛生部門で遭遇する昆虫、クモ類、蠕虫および軟体動物を防除するのに好適である。それらは好ましくは、作物保護組成物として用いることができる。それらは、通常のように感受性かつ抵抗性の動物種に対して、さらには全てもしくは一部の発達段階に対して活性である。上記の病害生物には、下記のものがある。

【0616】

シラミ（Phthiraptera）目から、例えば、ダマリニア属種（*Damalini* spp.）、ヘマトピナス属種（*Haematopinus* spp.）、リノグナツス属種（*Linognathus* spp.）、ペディクルス属種（*Pediculus* spp.）、トリコデクテス属種（*Trichodectes* spp.）。

【0617】

クモ（Arachnida）綱から、例えば、アカルス属種（*Acarus* spp.）、アセリア・シェルドニ（*Aceria sheldoni*）、アクロプス属種（*Aculops* spp.）、アクルス属種（*Aculus* spp.）、アンブリオンマ属種（*Amblyomma* spp.）、アンフィテトラニクス・ヴィエネンシス（*Amp hitetranychus viennensis*）、アルガス属種（*Argas* spp.）、ボーフィラス属種（*Boophilus* spp.）、ブレビパルプス属種（*Brevipalpus* spp.）、ブリオビア・プラエティオサ（*Bryobia praetiosa*）、コリオプテス属種（*Choriotptes* spp.）、デルマニサス・ガリナエ（*Dermanyssus gallinae*）、エオテトラニクス属種（*Eotetranychus* spp.）、エピトリメルス・ピリ（*Epitrim erus pyri*）、エウテトラニクス属種（*Eutetranychus* spp.）、エリオフィエス属種（*Eriophyes* spp.）、ハロチデウス・デストラクター（*Halotydeus destructor*）、ヘミタルソネムス属種（*Hem itarsonemus* spp.）、ヒアロンマ属種（*Hyalomma* spp.）、イクソデス属種（*Ixodes* spp.）、ラトロデクツス・マクタンズ（*Latr odectus mactans*）、メタテトラニクス属種（*Metatetranyc hus* spp.）、ヌフェルサ属種（*Nuphersa* spp.）、オリゴニクス属種（*Oligonychus* spp.）、オルニトロス属種（*Ornithodor os* spp.）、パノニカス属種（*Panonychus* spp.）、フィロコプト ルタ・オレイボラ（*Phyllocoptruta oleivora*）、ポリファゴタルソネムス・ラタス（*Polyphagotarsonemus latus*）、ソロプ テス属種（*Psoroptes* spp.）、リピセファラス属種（*Rhipiceph alus* spp.）、リゾグリフス属種（*Rhizoglyphus* spp.）、サルコプテス属種（*Sarcoptes* spp.）、スコルピオ・マウルス（*Scorp io maurus*）、ステノタルソネムス属種（*Stenotarsonemus* s

pp.)、タルソネムス属種 (*Tarsonemus* spp.)、テトラニカス属種 (*Tetranychus* spp.)、ヴァサテス・リコベルシキ (*Vasates lycopersici*)。

【0618】

ニマイガイ (*Bivalva*) 綱からは、例えば、ドレイセナ属種 (*Dreissena* spp.)。

【0619】

ムカデ (*Chilopoda*) 目から、例えば、ゲオフィラス属種 (*Geophilus* spp.)、スクティゲラ属種 (*Scutigera* spp.)。

【0620】

鞘翅 (*Coleoptera*) 目から、例えば、アカリンマ・ビタタム (*Acalymma vittatum*)、アcantセリデス・オブテクツス (*Acanthoscelides obtectus*)、アドレタス属種 (*Adoretus* spp.)、アゲラスティカ・アルニ (*Agelastica alni*)、アグリオテス属種 (*Agriotes* spp.)、アムフィマロン・ソルスチチアリス (*Amphimallon solstitialis*)、アノビウム・プンクタツム (*Anobium punctatum*)、アノプロフォラ属種 (*Anoplophora* spp.)、アンソノマス属種 (*Anthonomus* spp.)、アンスレナス属種 (*Anthrenus* spp.)、アピオン属種 (*Apion* spp.)、アポゴニア属種 (*Apogonia* spp.)、アトマリア属種 (*Atomaria* spp.)、アタゲナス属種 (*Attagenus* spp.)、ブルキディウス・オブテクタス (*Bruchidius obtectus*)、ブルーカス属種 (*Bruchus* spp.)、キャッシダ属種 (*Cassida* spp.)、セロトマ・トリフルカタ (*Cerotoma trifurcata*)、セウトリンカス属種 (*Ceutorrhynchus* spp.)、チャエトクネマ属種 (*Chaetocnema* spp.)、クレオヌス・メンディクス (*Cleonus mendicus*)、コノデルス属種 (*Conoderus* spp.)、コスモポリテス属種 (*Cosmopolites* spp.)、コステリトラ・ジーランディカ (*Costelytra zealandica*)、クテニセラ属種 (*Ctenicera* spp.)、クルクリオ属種 (*Curculio* spp.)、クリプトリンカス・ラパチ (*Cryptorrhynchus lapathi*)、シリンドロコプツルス (*Cylindrocopturus* spp.)、デルメステス属種 (*Dermeestes* spp.)、ジアブロティカ属種 (*Diabrotica* spp.)、ディコクロシス属種 (*Dichocrocis* spp.)、ジロボデルス属種 (*Diloboderus* spp.)、エピラクナ属種 (*Epilachna* spp.)、エピトリックス属種 (*Epitrix* spp.)、ファウスティヌス属種 (*Faustinus* spp.)、ギビウム・プシロイデス (*Gibbium psylloides*)、ヘルラ・ウンダリス (*Hellula undalis*)、ヘテロニカス・アラトル (*Heteronychus arator*)、ヘテロニクス属種 (*Heteronyx* spp.)、ヒラモルファ・エレガンス (*Hylamorpha elegans*)、ヒロトルペス・バユルス (*Hylotrupes bajulus*)、ヒペラ・ポスティカ (*Hypera postica*)、ハイPOSEネムス属種 (*Hypothenemus* spp.)、ラクノステルナ・コンサンギニア (*Lachnosterna consanguinea*)、レマ属種 (*Lema* spp.)、レプチノタルサ・デセムリネアータ (*Leptinotarsa decemlineata*)、ルーコプテラ属種 (*Leucoptera* spp.)、リソロプトルス・オリゾフィルス (*Lissorhopterus oryzophilus*)、リクス属種 (*Lixus* spp.)、ルペロデス属種 (*Luperodes* spp.)、リクツス属種 (*Lyctus* spp.)、メガスセリス属種 (*Megascelis* spp.)、メラノツス属種 (*Melanotus* spp.)、メリゲテス・アエネアス (*Meligethes aeneus*)、メロロンタ種族 (*Melolontha* spp.)、ミグドルス属種 (*Migdolu*

10

20

30

40

50

s spp.)、モノカムス属種 (*Monochamus* spp.)、ナウパクツス・キサソグラフス (*Naupactus xanthographus*)、ニプツス・ホロレウクス (*Niptus hololeucus*)、オリクテス・リノセロス (*Oryctes rhinoceros*)、オリザエフィルス・スリナメンシス (*Oryzaephilus surinamensis*)、オリザファガス・オリザエ (*Oryzaphagus oryzae*)、オチオリンクス属種 (*Otiorrhynchus* spp.)、オキシセトニア・ジュクンダ (*Oxycetonia jucunda*)、フェドン・コクレアリアエ (*Phaedon cochleariae*)、フィロファガ属種 (*Phyllophaga* spp.)、フィロトレタ属種 (*Phyllotreta* spp.)、ポピリア・ジャポニカ (*Popillia japonica*)、プレムノトリペス属種 (*Premnotrypes* spp.)、プシリオデス属種 (*Psylliodes* spp.)、プチナス属種 (*Ptinus* spp.)、リゾビウス・ヴェントラリス (*Rhizobius ventralis*)、リゾペルタ・ドミニカ (*Rhizopertha dominica*)、シトフィラス属種 (*Sitophilus* spp.)、スフェノフォラス属種 (*Sphenophorus* spp.)、ステルネクス属種 (*Sternechus* spp.)、シンフィレテス属種 (*Symphyletes* spp.)、タニメカス属種 (*Tanymecus* spp.)、テネブリオ・モリター (*Tenebrio molitor*)、トリボリウム属種 (*Tribolium* spp.)、トロゴデルマ属種 (*Trogoderma* spp.)、チキアス属種 (*Tychius* spp.)、キシロトレカス属種 (*Xylotrechus* spp.)、ザブラス属種 (*Zabrus* spp.)。

【0621】

トビムシ (*Collembola*) 目から、例えば、オニキウルス・アルマツス (*Onychiurus armatus*)。

【0622】

ヤスデ (*Diplopoda*) 目から、例えば、ブラニウラス・グツラツス (*Blaniulus guttulatus*)。

【0623】

ハエ (*Diptera*) 目から、例えば、アエデス属種 (*Aedes* spp.)、アグロミザ属種 (*Agromyza* spp.)、アナストレファ属種 (*Anastrepha* spp.)、アノフェレス属種 (*Anopheles* spp.)、アスフォンディリア属種 (*Asphondylia* spp.)、バクトロセラ属種 (*Bactrocer* spp.)、ビビオ・ホルツラヌス (*Bibio hortulanus*)、カリフォラ・エリスロセファラ (*Calliphora erythrocephala*)、セラティティス・キャピタータ (*Ceratitis capitata*)、チロノムス属種 (*Chironomus* spp.)、クリソミア属種 (*Chrysomyia* spp.)、コクリオミア属種 (*Cochliomyia* spp.)、コンタリニア属種 (*Contarinia* spp.)、コルディオロビア・アンソロポファガ (*Cordylobia anthropophaga*)、クレックス属種 (*Culex* spp.)、クテレブラ属種 (*Cuterebra* spp.)、ダカス・オレアエ (*Dacus oleae*)、ダシネウラ属種 (*Dasyneura* spp.)、デリア属種 (*Delia* spp.)、デルマトビア・ホミニス (*Dermatobia hominis*)、ドロソフィラ属種 (*Drosophila* spp.)、エキノクネムス属種 (*Echinocnemus* spp.)、ファニア属種 (*Fannia* spp.)、ガストロフィルス属種 (*Gastrophilus* spp.)、ヒデュレリア属種 (*Hydrellia* spp.)、ヒルエミイア属種 (*Hylemyia* spp.)、ヒポボスカ属種 (*Hyppobosca* spp.)、ヒポデルマ属種 (*Hypoderma* spp.)、リリオミザ属種 (*Liriomyza* spp.)、ルシリア属種 (*Lucilia* spp.)、ムスカ属種 (*Musca* spp.)、ネザラ属種 (*Nezara* spp.)、オエストルス属種 (*Oestrus* spp.)、オシネラ・フリット (

10

20

30

40

50

Oscinella frit)、ペゴミア属種 (*Pegomyia* spp.)、フォルビア属種 (*Phorbia* spp.)、プロディプロシス属種 (*Prodiplosis* spp.)、プシラ・ロザエ (*Psila rosae*)、ラゴレチス属種 (*Rhagoletis* spp.)、ストモキシス属種 (*Stomoxys* spp.)、タバヌス属種 (*Tabanus* spp.)、タンニア属種 (*Tannia* spp.)、テタノプス属種 (*Tetanops* spp.)、チプラ属種 (*Tipula* spp.)。

【0624】

腹足 (*Gastropoda*) 綱から、例えば、アリオン属種 (*Arion* spp.)、ビオンファラリア属種 (*Biomphalaria* spp.)、ブリヌス属種 (*Bulinus* spp.)、デロセラス属種 (*Deroceras* spp.)、ガルバ属種 (*Galba* spp.)、リムナエア属種 (*Lymnaea* spp.)、オンコメラニア属種 (*Oncomelania* spp.)、ポマセア属種 (*Pomacea* spp.)、スクシネア属種 (*Succinea* spp.)。

【0625】

蠕虫綱 (*helminth*) から、例えば、アンシロストーマ・デュオデナレ (*Ancylostoma duodenale*)、アンシロストーマ・ケイラニクム (*Ancylostoma ceylanicum*)、アンシロストーマ・ブラジリエンシス (*Ancylostoma braziliensis*)、アンシロストーマ属種 (*Ancylostoma* spp.)、アスカリス・ルブリコイデス (*Ascaris lubricoides*)、アスカリス属種 (*Ascaris* spp.)、ブルギア・カライイ (*Brugia malayi*)、ブルギア・ティモリ (*Brugia timori*)、ブノストムム属種 (*Bunostomum* spp.)、カベルティア属種 (*Chabertia* spp.)、クロノルキス属種 (*Clonorchis* spp.)、クーペリア属種 (*Cooperia* spp.)、ディクロコエリウム属種 (*Dicrocoelium* spp.)、ジクチオルス・フィラリア (*Dictyocaulus filaria*)、ジフィロピスリウム・レイタム (*Diphyllbothrium latum*)、ドラカンキュラス・メディネンシス (*Dracunculus medinensis*)、エチノコッカス・グラニューロサス (*Echinococcus granulosus*)、エチノコッカス・マルチロキュラリス (*Echinococcus multilocularis*)、エンテロビウス・ベルミクラリス (*Enterobius vermicularis*)、ファキオラ属種 (*Faciola* spp.)、ヘモンクス属種 (*Haemonchus* spp.)、ヘテラキス属種 (*Heterakis* spp.)、ヒメノレプシス・ナナ (*Hymenolepis nana*)、ヒョストロングス属種 (*Hyostrongylus* spp.)、ロア・ロア (*Loa Loa*)、ネマトディルス属種 (*Nematodirus* spp.)、エソファゴストムム属種 (*Oesophagostomum* spp.)、オピスソルキス属種 (*Opisthorchis* spp.)、オンコセルカ・ボブバルス (*Onchocerca volvulus*)、オステルタギア属種 (*Ostertagia* spp.)、パラゴニウムス属種 (*Paragonimus* spp.)、スキスオソメン属種 (*Schistosomen* spp.)、ストロンギロイデス・フエレボルニ (*Strongyloides fuelleborni*)、ストロンギロイデス・ステルコラリス (*Strongyloides stercoralis*)、ストロニロイデス属種 (*Strongyloides* spp.)、タエニア・サギナータ (*Taenia saginata*)、タエニア・ソリウム (*Taenia solium*)、トリキネラ・スピラリス (*Trichinella spiralis*)、トリキネラ・ナティバ (*Trichinella nativa*)、トリキネラ・ブリトーヴィ (*Trichinella britovi*)、トリキネラ・ネルソーニ (*Trichinella nelsoni*)、トリキネラ・シュードプシラリス (*Trichinella pseudopsiralis*)、トリコストロングルス属種 (*Trichostrongylus* spp.)、トリキュリス

10

20

30

40

50

・トリキュリア (*Trichuris trichuria*)、バンクロフト糸条虫 (*Wuchereria bancrofti*)。

【0626】

さらに、アイメリア (*Eimeria*) のような原虫を防除することが可能である。

【0627】

カメムシ (*Heteroptera*) 目から、例えば、アナサ・トリスティス (*Anasa tristis*)、アンテスティオプシス属種 (*Antestiopsis* spp.)、ブリッサス属種 (*Blissus* spp.)、カロコリス属種 (*Calocoris* spp.)、キャンピロンマ・リビダ (*Campylomma livida*)、キャベレリウス属種 (*Cavelerius* spp.)、シメックス属種 (*Cimex* spp.)、コラリア属種 (*Collaria* spp.)、クレオンティアデス・ディルトス (*Creontiades dilutus*)、ダシヌス・ピペリス (*Dasynus piperis*)、ディケロプス・フルカツス (*Dichelops furcatus*)、ディコノコリス・ヘウエッティ (*Diconocoris hewetti*)、ディスデルカス属種 (*Dysdercus* spp.)、ユースキスツス属種 (*Euschistus* spp.)、ユーリガステル属種 (*Eurygaster* spp.)、ヘリオペルティス属種 (*Heliopeltis* spp.)、ホルキアス・ノビレルス (*Horcias nobilellus*)、レプトコリス属種 (*Leptocoris* spp.)、レプトグロサス・フィロプス (*Leptoglossus phyllopus*)、ライガス属種 (*Lygus* spp.)、マクロペス・エクスカバタス (*Macropes excavatus*)、ミリダエ (*Miridae*)、モナロニオン・アトラツム (*Monalonion atratum*)、ネザラ属種 (*Nezara* spp.)、オエバルス属種 (*Oebalus* spp.)、ペントミダエ (*Pentomidae*)、ピエズマ・クアドラータ (*Piesma quadrata*)、ピエゾドラス属種 (*Piezodorus* spp.)、サルス属種 (*Psallus* spp.)、シューダシスタ・ペルセア (*Pseudacysta perseae*)、ロドニウス属種 (*Rhodnius* spp.)、サールベルゲラ・シンギュラリス (*Sahlbergella singularis*)、スカプトコリス・カスタネア (*Scaptocoris castanea*)、スコチノフォラ属種 (*Scotinophora* spp.)、ステファニティス・ナシ (*Stephanitis nashi*)、ティブラカ属種 (*Tibraca* spp.)、トリアトマ属種 (*Triatoma* spp.)。

【0628】

同翅 (*Homoptera*) 目から、例えば、アキルトシポン属種 (*Acyrtosipon* spp.)、アクロゴニア属種 (*Acrogonia* spp.)、アエネオラミア属種 (*Aeneolamia* spp.)、アゴノスケナ属種 (*Agonosce na* spp.)、アレウローデス属種 (*Aleurodes* spp.)、アレウロロブス・バロデンシス (*Aleurolobus barodensis*)、アレウロリンクス属種 (*Aleurothrixus* spp.)、アムラスカ属種 (*Amrasca* spp.)、アヌラフィス・カルドゥイ (*Anuraphis cardui*)、アオニディエラ属種 (*Aonidiella* spp.)、アフアノスティグマ・ピリ (*Aphanostigma piri*)、アフィス属種 (*Aphis* spp.)、アルボリディア・アピカリス (*Arboridia apicalis*)、アスピディエラ属種 (*Aspidiella* spp.)、アスピディオトゥス属種 (*Aspidiotus* spp.)、アタヌス属種 (*Atanus* spp.)、アウラコルサム・ソラニ (*Ulaeolus solani*)、ベミシア属種 (*Bemisia* spp.)、ブラキカウデウス・ヘリクリシ (*Brachycaudus helichrysi*)、ブラキコルス属種 (*Brachycolus* spp.)、ブレビコリネ・ブラシカエ (*Brevicoryne brassicae*)、カリギボナ・マルギナータ (*Caligobona marginata*)、カルネオセファラ・フルギーダ (*Carne*

10

20

30

40

50

ocephala fulgida)、ケラトバクナ・ラニゲラ (Ceratovacuna lanigera)、ケルコピダエ (Cercopidae)、ケロプラステス属種 (Ceroplastes spp.)、カエトシフォン・フラガエフォリ (Chaetosiphon fragaefolii)、キオナスピシス・テガレンシス (Chionaspis tegalensis)、クロリタ・オヌキ (Chlorita onuki)、クロマフィス・ジュグランディコラ (Chromaphis juglandicola)、クリソムファルス・フィクス (Chrysomphalus ficus)、シカルデュリナ・ムビラ (Cicadulina mbila)、ココミティルス・ハリ (Cocco-mytilus halli)、コクス属種 (Coccus spp.)、クリプトミズス・リビス (Cryptomyzus ribis)、ダルブルス属種 (Dalbulus spp.)、ディアロイローデス属種 (Dialeurodes spp.)、ディアフォリーナ属種 (Diaphorina spp.)、ディアスピス属種 (Diaspis spp.)、ドロシカ属種 (Drosicha spp.)、ディサフィス属種 (Dysaphis spp.)、ディスミコックス属種 (Dysmicoccus spp.)、エンポアスカ属種 (Empoasca spp.)、エリオソマ属種 (Eriosoma spp.)、エリスロニューラ属種 (Erythroneura spp.)、ユーセリス・ビロバタス (Euscelis bilobatus)、フェルリシア属種 (Ferrisia spp.)、ゲオコッカス・コフエアエ (Geococcus coffeae)、ヒエログリフス属種 (Hieroglyphus spp.)、ホマロディスカ・コアグラータ (Homalodisca coagulata)、ヒアロプテルス・アルンディニス (Hyalopterus arundinis)、イセリア属種 (Icerya spp.)、イディオケルス属種 (Idiocerus spp.)、イディオスコプス属種 (Idioscopus spp.)、ラオデルファクス・ストリアテルス (Laodelphax striatellus)、レカニウム属種 (Lecanium spp.)、レピドサフェス属種 (Lepidosaphes spp.)、リバフィス・エリシミ (Lipaphis erysimi)、マクロシフム属種 (Macrosiphum spp.)、マハナルヴァ属種 (Mahanarva spp.)、メラナフィス・サッカリ (Melanaphis sacchari)、メトカルフィエラ属種 (Metcalfiella spp.)、メトポロフィウム・ディロズム (Metopolophium dirhodum)、モネリア・コスタリス (Monellia costalis)、モネリオブシス・ペカニス (Monelliopsis pecanidis)、ミズス属種 (Myzus spp.)、ナソノビア・リビスニグリ (Nasonovia ribisnigri)、ネホテティクス属種 (Nephotettix spp.)、ニラパルバータ・ルゲンス (Nilaparvata lugens)、オンコメトピア属種 (Oncometopia spp.)、オルテジア・プラエロンガ (Orthezia praelonga)、パラベミシア・ミリカエ (Parabemisia myricae)、パトラトリオーザ属種 (Paratrioza spp.)、パルラトリア属種 (Parlatoria spp.)、ペンフィガス属種 (Pemphigus spp.)、ペレグリヌス・マイディス (Peregrinus maidis)、フェナコッカス属種 (Phenacoccus spp.)、プロエオミズス・パセリニイ (Phloeomyzus passerinii)、フォロドン・フミリ (Phorodon humuli)、フィロクセラ属種 (Phylloxera spp.)、ピナスピス・アスピディストラエ (Pinnaspis aspidistrae)、プラノコッカス属種 (Planococcus spp.)、プロトパルビナリア・ピリフォルミス (Protopulvinaria pyriiformis)、シュードオーラカスピス・ペンタゴナ (Pseudaulacaspis pentagona)、シュードコッカス属種 (Pseudococcus spp.)、プシラ属種 (Psylla spp.)、プテロマルス属種 (Pteromalus spp.)、ピリラ属種 (Pyrrilla spp.)、クアドラスピディオツス属種 (Quadraspidiotus spp.)、ケサーダ・ギガス (Quesada

a gigas)、ラストロコッカス属種 (*Rastrococcus* spp.)、ロパロシファム属種 (*Rhopalosiphum* spp.)、サイセティア属種 (*Saissetia* spp.)、スカホイデス・ティタヌ (*Scaphoides titanus*)、スキザフィス・グラミナム (*Schizaphis graminum*)、セレナスピズ・アルティキュラツス (*Selenaspidus articulatus*)、ソガータ属種 (*Sogata* spp.)、ソガテラ・フリシフェラ (*Sogatella furcifera*)、スガトーデス属種 (*Sogatodes* spp.)、スティクトセファラ・フェスティナ (*Stictocephala festina*)、テナラファラ・マレイエンシス (*Tenalaphara malayensis*)、チノカリス・カリアエフォリアエ (*Tinocallis caryaefoliae*)、トマスピス属種 (*Tomaspis* spp.)、トキソプテラ属種 (*Toxoptera* spp.)、トリアロイロデス属種 (*Trialeurodes* spp.)、トリオーザ属種 (*Trioza* spp.)、チフロシバ属種 (*Typhlocyba* spp.)、ユナプシス属種 (*Unaspis* spp.)、ビテウス・ビティフォリ (*Viteus vitifolii*)、ジギナ属種 (*Zygina* spp.)。

10

【0629】

ハチ (Hymenoptera) 目から、例えば、アタリア属種 (*Athalia* spp.)、ディプリオン属種 (*Diprion* spp.)、ホプロキャンパ属種 (*Hoplocampa* spp.)、ラシウス属種 (*Lasius* spp.)、モノモリウム・ファラオニス (*Monomorium pharaonis*)、ベスパ属種 (*Vespa* spp.)。

20

【0630】

等脚 (Isopoda) 目から、例えば、アルマジリジウム・バルガレ (*Armadillidium vulgare*)、オニスカス・アセルス (*Oniscus asellus*)、ポルセリオ・スカベル (*Porcellio scaber*)。

【0631】

シロアリ (Isoptera) 目から、例えば、アクロミルメックス属種 (*Acromyrmex* spp.)、アッタ属種 (*Atta* spp.)、コルニテルメス・クムラン (*Cornitermes cumulans*)、マイクロテルメス・オベシ (*Microtermes obesi*)、オドントテルメス属種 (*Odontotermes* spp.)、レティキュリテルメス属種 (*Reticulitermes* spp.)。

30

【0632】

チョウ (Lepidoptera) 目から、例えば、アクロニクタ・メジャー (*Acronicta major*)、アドキソファイエス属種 (*Adoxophyes* spp.)、アエディア・リュウコメラス (*Aedia leucomelas*)、アグロチス属種 (*Agrotis* spp.)、アラバマ属種 (*Alabama* spp.)、アミエロイス・トランシテラ (*Amyelois transitella*)、アナルシア属種 (*Anarsia* spp.)、アンティカルシア属種 (*Anticarsia* spp.)、アルギロプロス属種 (*Argyroploce* spp.)、バラスラ・ブラッシカエ (*Barathra brassicae*)、ボルボ・キンナラ (*Borbo cinnara*)、ブキュラトリクス・スルベリエラ (*Bucculatrix thurberiella*)、ブパルス・ピニアリウス (*Bupalus piniarius*)、ブッセオラ属種 (*Busseola* spp.)、カコエシア属種 (*Cacoecia* spp.)、カロピチリア・セイボラ (*Caloptilia theivora*)、カプア・レティクラナ (*Capua reticulana*)、カルポカプサ・ポモネラ (*Carpocapsa pomonella*)、カルポシナ・ニッポネンシス (*Carposina nipponensis*)、ケイマトビア・ブルマータ (*Cheimatobia brumata*)、チロ属種 (*Chilo* spp.)、コリストネウラ属種 (*Choristoneura* spp.)、クリシア・アンビグエラ (*Clysia ambiguella*)、クナファロケルス属種 (*Cnaphalocerus* spp.)

40

50

.)、クネファシア属種 (*Cnephasia* spp.)、コノッポモルファ属種 (*Conopomorpha* spp.)、コノツラチェラス属種 (*Conotrachelus* spp.)、コピタルシア属種 (*Copitarsia* spp.)、シジア属種 (*Cydia* spp.)、ダラカ・ノクツイデス (*Dalaca noctuides*)、ダイアファニア属種 (*Diaphania* spp.)、ダイアトラエア・サッカリス (*Diatraea saccharalis*)、エアリアス属種 (*Earias* spp.)、エクジトロファー・オーランティウム (*Ecdytolopha aurantium*)、エラウモバルパス・リグノセーラス (*Elasmopalpus lignosellus*)、エルダナ・サッカリナ (*Eldana saccharina*)、エフェスチア・クエフニエラ (*Ephestia kuehniella*)、エピノチア属種 (*Epinotia* spp.)、エピフィアス・ポストビッタナ (*Epiphyas postvittana*)、エチエラ属種 (*Etiella* spp.)、ユーリア属種 (*Eulia* spp.)、ユーポエシリア・アムギュッラ (*Eupoecilia ambiguella*)、ユープロクティス属種 (*Euproctis* spp.)、ユークソア属種 (*Euxoa* spp.)、フェルティア属種 (*Feltia* spp.)、ガレリア・メロネラ (*Galleria mellonella*)、グラシラリア属種 (*Gracillaria* spp.)、グラフォリサ属種 (*Grapholitha* spp.)、ヘジレプタ属種 (*Hedylepta* spp.)、ヘリコベルパ属種 (*Helicoverpa* spp.)、ヘリオシス属種 (*Heliothis* spp.)、ホフマノフィラ・シュードスプレテラ (*Hofmannophila pseudospretella*)、ホモエオソーマ属種 (*Homoeosoma* spp.)、ホモナ属種 (*Homona* spp.)、ヒポノメウタ・パデラ (*Hyponomeuta padella*)、カキヴォリア・フラヴォファスシアタ (*Kakivoria flavofasciata*)、ラフィグマ属種 (*Laphygma* spp.)、ラスペイレシア・モレスタ (*Laspeyresia molesta*)、ロイシノデス・オーボナリス (*Leucinodes orbonalis*)、ロイコプテラ属種 (*Leucoptera* spp.)、リソコレティス属種 (*Lithocolletis* spp.)、リトファン・アンテナータ (*Lithophane antennata*)、ロベシア属種 (*Lobesia* spp.)、ロクサグロティス・アルビコスタ (*Loxagrotis albicosta*)、リマントリア属種 (*Lymantria* spp.)、リオネチア属種 (*Lyonetia* spp.)、マラコソマ・ニューストリア (*Malacosoma neustria*)、マルカ・テスチュラリス (*Maruca testulalis*)、マメストラ・ブラッシカエ (*Mamestra brassicae*)、モキス属種 (*Mocis* spp.)、ミチムナ・セパラータ (*Mythimna separata*)、ニムフラ属種 (*Nymphula* spp.)、オイケチクス属種 (*Oiketiscus* spp.)、オリア属種 (*Oria* spp.)、オルタガ属種 (*Orthaga* spp.)、オストリニア属種 (*Ostrinia* spp.)、オウレマ・オリゼア (*Oulema oryzae*)、パノリス・フランメア (*Panolis flammea*)、パルナラ属種 (*Parnara* spp.)、ペクチノフォラ属種 (*Pectinophora* spp.)、ペリロイコプテラ属種 (*Perileucoptera* spp.)、フソリマエア属種 (*Phthorimaea* spp.)、フィロクニスティス・シトレラ (*Phyllocnistis citrella*)、フィロノリクテル属種 (*Phyllonorycter* spp.)、ピエリス属種 (*Pieris* spp.)、プラヒノタ・ストウルタナ (*Platynota stultana*)、プルシア属種 (*Plusia* spp.)、プルテラ・キシロステラ (*Plutella xylostella*)、プライス属種 (*Prays* spp.)、プロデニア属種 (*Prodenia* spp.)、プロトパルセ属種 (*Protoparce* spp.)、シュードアレティア属種 (*Pseudaletia* spp.)、シュードプルシア・インクルデンス (*Pseudoplusia includens*)、ピラウスタ・ヌビラリス (*Pyrausta nubilalis*)、ラキプルシア・ヌ (*Rac*

10

20

30

40

50

hiplusia nu)、スコエノビウス属種 (Schoenobius spp.)、スキルポファガ属種 (Scirpophaga spp.)、スコティア・セゲツム (Scotia segetum)、セサミア属種 (Sesamia spp.)、スパルガノシス属種 (Sparganothis spp.)、スポドプテラ種 (Spodoptera spp.)、スタシモポダ属種 (Stathmopoda spp.)、ストモプテリクス・サブセシヴェラ (Stomopteryx subsecivella)、シナンセドン属種 (Synanthedon spp.)、テシア・ソラニヴォラ (Tecia solanivora)、テルメシア・ゲマタリス (Thermesia gemmatalis)、ティネア・ペリオネラ (Tinea pellionella)、ティネオラ・ビセリエラ (Tineola bisselliella)、トルトリクス属種 (Tortrix spp.)、トリコプルシア属種 (Trichoplusia spp.)、ツタ・アブソルタ (Tuta absoluta)、ビラコラ属種 (Virachola spp.)。

10

【0633】

バッタ (Orthoptera) 目から、例えば、アケタ・ドメスティカス (Achetia domesticus)、ブラッタ・オリエンタリス (Blatta orientalis)、ブラッテラ・ゲルマニカ (Blattella germanica)、ジクトプラス属種 (Dichroplus spp.)、ジクトプラス属種 (Dichroplus spp.)、ロイコファエア・マデラエ (Leucophaea maderae)、ロカスタ属種 (Locusta spp.)、メラノプラス属種 (Melanoplus spp.)、ペリプラネタ・アメリカーナ (Periplaneta americana)、スキストケルカ・グレガリア (Schistocerca gregaria)。

20

【0634】

ノミ (Siphonaptera) 目から、例えば、セラトフィラス属種 (Ceratophyllus spp.)、ゼノプシラ・ケオピス (Xenopsylla cheopis)。

【0635】

コムカデ (Symphyla) 目から、例えば、スクティゲレラ属種 (Scutigerebella spp.)。

30

【0636】

アザミウマ (Thysanoptera) 目から、例えば、アナフォトリプス・オブスカラス (Anaphothrips obscurus)、バリオトリプス・ビフォルミス (Baliothrips biformis)、ドレパノチリス・ロイテリ (Drepanothrips reuteri)、エネオトリプス・フラベンス (Enneothrips flavens)、フランクリニエッラ属種 (Frankliniella spp.)、ヘリオスリップス属種 (Heliothrips spp.)、ヘルシノスリップス・フェモラリス (Hercinothrips femoralis)、リピフォロスリップス・クルエンタツツス (Rhipiphorothrips cruentatus)、スキルトスリップス属種 (Scirtothrips spp.)、タエニオスリップス・カルダモニ (Taeniothrips cardamoni)、スリップス属種 (Thrips spp.)。

40

【0637】

シミ (Thysanura) 目から、例えば、レピスマ・サッカリナ (Lepisma saccharina)。

【0638】

植物性寄生性線虫として、例えば、アングイナ属種 (Aphelenchoides spp.)、ブルサフェレンカス属種 (Bursaphelenchus spp.)、ディチレンカス属種 (Ditylenchus spp.)、グロボデラ属種 (Globodera spp.)、ヘテロデラ属種 (Heterodera spp.)、ロンギ

50

ドラス属種 (*Longidorus* spp.)、メロイドジン属種 (*Meloidog yne* spp.)、プラティレンカス属種 (*Pratylenchus* spp.)、ラドフォラス・シミリス (*Radopholus similis*)、トリコドラス属種 (*Trichodorus* spp.)、チレンキュラス・セミペネトランス (*Tylenchulus semipenetrans*)、キフィネマ属種 (*Xiphinema* spp.) が挙げられる。

【0639】

本発明による化合物は、一定の濃度または施用量で、除草剤、薬害軽減剤、成長調節剤または植物の性質を改善する薬剤として、または殺微生物剤として、例えば殺菌剤、抗真菌薬、殺細菌剤、殺ウィルス剤（ウィロイドに対する薬剤を含む）として、またはMLO（マイコプラズマ様微生物）およびRLO（リケッチア様微生物）に対する薬剤として用いることもできる。それらは、別の活性化合物の合成における中間体または前駆体として用いることもできる。

10

【0640】

その活性化合物は、液剤、乳濁液、水和剤、水系および油系懸濁液、粉剤、ダスト剤、ペースト、可溶性粉末、可溶性粒剤、散布用粒剤、懸濁乳濁濃縮液、活性化合物を含浸させた天然化合物、活性化合物を含浸させた合成物質、肥料およびポリマー基材中のマイクロカプセルなどの一般的な製剤に変換することができる。

【0641】

これらの製剤は、公知の方法で、例えば、適宜に界面活性剤、すなわち乳化剤および／または分散剤および／または発泡剤を用いて、活性化合物と増量剤、即ち、液体溶媒および／または固体担体とを混和することで製造される。その製剤は、好適な生産プラントその他で、施用の前または施用時に調製される。

20

【0642】

補助剤としての使用に好適なものは、組成物自体および／またはそれに由来する製剤（例えば噴霧液、種子粉衣）に対して、ある種の技術的特性および／またはさらには特定の生理特性などの特定の特性を与える上で好適な物質である。代表的な補助剤には、増量剤、溶媒および担体などがある。

【0643】

好適な増量剤は、例えば、水、極性および非極性の有機化学液、例えば、芳香族および非芳香族の炭化水素類（例えば、パラフィン類、アルキルベンゼン類、アルキルナフタレン類、クロロベンゼン類）、アルコール類および多価アルコール類（これらは、適切であれば、置換されていてもよく、エーテル化されていてもよく、および／またはエステル化されていてもよい。）、ケトン類（例えば、アセトン、シクロヘキサノン）、エステル類（脂肪類および油類など）および（ポリ）エーテル類、置換されていないおよび置換されているアミン類、アミド類、ラクタム類（例えば、N-アルキルピロリドン類）およびラクトン類、スルホン類およびスルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド）の種類からのものである。

30

【0644】

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

40

【0645】

本発明によれば、担体は、固体または液体であることができ、特に植物もしくは植物部分への施用に関して、より良好な施用性を得るために、活性化合物と混合または結合させ

50

る天然または合成の有機物質または無機物質である。その固体または液体の担体は、概して不活性であり、そして、農業での使用に好適であるべきである。

【0646】

好適な固体担体は、

例えばアンモニウム塩およびカオリン類、粘土類、タルク、チョーク、石英、アタパルガイト、モンモリロナイトまたは珪藻土などの天然岩粉および微粉碎シリカ、アルミナおよびシリケート類などの合成岩粉であり；粒剤用の有用な固体担体には、例えば方解石、大理石、軽石、海泡石およびドロマイトなどの破碎および分別された天然岩石ならびに無機および有機ミールの合成顆粒および紙、おがくず、ヤシ殻、トウモロコシ穂軸およびタバコ茎などの有機材料の顆粒などがあり；有用な乳化剤および／または発泡剤には、例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル類、例えばアルキルアリアルポリグリコールエーテル類、アルキルスルホネート類、硫酸アルキル類、アリアルスルホネート類およびタンパク質加水分解物などのノニオン系およびアニオン系乳化剤などがあり；好適な分散剤は、ノニオン系および／またはイオン性物質、例えばアルコール-POE-および／または-POP-エーテル類、酸および／またはPOP-POEエステル類、アルキルアリアルおよび／またはPOP-POEエーテル類、脂肪-および／またはPOP-POE付加物、POE-および／またはPOP-多価アルコール誘導体、POE-および／またはPOP-ソルビタン-または-糖付加物、硫酸アルキルもしくはアリアル類、アルキル-またはアリアルスルホネート類およびリン酸アルキルもしくはアリアル類または相当するPO-エーテル付加物の群からのものである。さらに、オリゴマーまたはポリマーも好適であり、例えばビニル系モノマーから、アクリル酸から、EOおよび／またはPOから誘導されたもの単独または例えば（ポリ）アルコール類もしくは（ポリ）アミン類と組み合わせたものである。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類、さらにはホルムアルデヒドとの付加物を用いることも可能である。

【0647】

上記製剤において、粘着付与剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、粉末、顆粒またはラテックスの形態での天然ポリマー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、または、天然のリン脂質、例えばセファリン類およびレシチン類、および合成リン脂質などを使用することができる。

【0648】

無機顔料、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着色剤およびアリザリン着色剤、アゾ着色剤および金属フタロシアニン着色剤などの有機着色剤および鉄、マンガン、ホウ素、銅、コバルト、モリブデンおよび亜鉛の塩などの微量栄養素を用いることが可能である。

【0649】

他の可能な添加剤は、芳香剤、改質されていてもよい鉱油または植物油、ロウ類ならびに栄養素（微量栄養素を包含する）、例えば、鉄塩、マンガン塩、ホウ素塩、銅塩、コバルト塩、モリブデン塩および亜鉛塩などであることができる。

【0650】

安定剤（例えば、低温安定剤）、防腐剤、酸化防止剤、光安定剤または化学的および／または物理的安定性を向上させる他の作用剤が存在しても良い。

【0651】

当該製剤は、0.01から98重量%、好ましくは0.5から90%の活性化合物を含む。

【0652】

本発明による活性化合物は、それ自体で、または例えば作用スペクトラムを拡大したり、作用期間を延長したり、作用速度を高めたり、反発を防止したり、抵抗性の発生を防止するために1以上の好適な殺菌剤、殺細菌剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、殺虫剤、殺微生物剤、肥料、誘引剤、滅菌剤、共力剤、薬害軽減剤、情報物質および／または植物成長調節剤

10

20

30

40

50

との混合物のような製剤で用いることができる。さらに、この種類の活性化合物の組み合わせは、植物の成長を向上させ、高温もしくは低温、渇水、水および／または土壌の塩分のレベル上昇に対する耐性を高め、開花能力を高め、収穫を容易にし、収量を増やし、成熟を促進し、収穫物の品質および／または栄養価を高め、貯蔵寿命を延長し、および／または収穫物の加工性を高めることができる。本発明による活性化合物を混合相手と組み合わせることで、相乗効果が得られる。すなわち、特定の混合物の効力が、個々の成分の効力に基づいて予想されたものより高いものとなる。概して、その組み合わせは、種子処理として、またはプレミックス、タンクミックスもしくはレディミックスで用いることができる。

【0653】

別の活性化合物を、広い範囲内で、好ましくは100：1から1：100の比で、より好ましくは5：1から1：5の比で本発明による活性化合物と混合することができる。

【0654】

特に好ましい混合相手は、例えば次のものである。

【0655】殺虫剤／殺ダニ剤／殺線虫剤

一般名によって本明細書で確認される活性化合物は公知であり、例えば農薬ハンドブック（「The Pesticide Manual」 14th Ed.、British Crop Protection Council 2006）に記載されているか、インターネットで見いだすことができる（例えば、<http://www.alanwood.net/pesticides>）。

【0656】

（1）アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤、例えば、

カーバメート系、例えば、アラニカルブ、アルジカルブ、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、ブトカルボキシム、ブトキシカルボキシム、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、エチオフェンカルブ、フェノブカルブ、ホルメタネート、フラチオカルブ、イソプロカルブ、メチオカルブ、メソミル、メトルカルブ、オキサミル、ピリミカルブ、プロボクスル、チオジカルブ、チオフアノックス、トリアザメート、トリメタカルブ、XMCおよびキシリルカルブ；または

有機リン酸エステル系、例えば、アセフェート、アザメチホス、アジンホスーエチル、アジンホスーメチル、カズサホス、クロルエトキシホス、クロルフェンビンホス、クロルメホス、クロルピリホス、クロルピリホスーメチル、クマホス、シアノフェンホス、デメトニーSーメチル、ダイアジノン、ジクロロボス／DDVP、ジクロトホス、ジメトエート、ジメチルビンホス、ジスルホトン、EPN、エチオン、エトプロホス、ファムフル、フェナミホス、フェントロチオン、フェンチオン、ホスチアゼート、ヘプテノホス、イミシアホス、イソフェンホス、Oー（メトキシアミノチオホスホリル）サリチル酸イソプロピル、イソオキサチオン、マラチオン、メカルバム、メタミドホス、メチダチオン、メビンホス、モノクロトホス、ナレド、オメトエート、オキシデメトニーメチル、パラチオン、パラチオンーメチル、フェントエート、ホレート、ホサロン、ホスメット、ホスファミドン、ホキシム、ピリミホスーメチル、プロフェノホス、プロベタムホス、プロチオホス、ピラクロホス、ピリダフェンチオン、キナルホス、スルホテップ、テブピリムホス、テムホス、テルブホス、テトラクロルビンホス、チオメトン、トリアゾホス、トリクロルホンおよびバミドチオン。

【0657】

（2）GABAー依存性塩化物チャンネル拮抗薬、例えば

シクロジェン有機塩素系、例えば、クロルデンおよびエンドスルファン（、またはフェニルピラゾール類（フィプロール類）、例えばエチプロールおよびフィプロニル。

【0658】

（3）ナトリウムチャンネル調節剤／電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば

、

10

20

30

40

50

ピレスロイド系、例えばアクリナトリン、アレスリン、d-シス-トランス-アレスリン、d-トランス-アレスリン、ピフェントリン、ピオアレスリン、ピオアレスリン-S-シクロペンテニル-異性体、ピオレスメトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、β-シフルトリン、シハロトリン、λ-シハロトリン、γ-シハロトリン、シペルメトリン、α-シペルメトリン、β-シペルメトリン、θ-シペルメトリン、ζ-シペルメトリン、シフェノトリン〔(1R)-トランス-異性体〕、デルタメトリン、エムペントリン〔(E Z)- (1R)-異性体〕、エスフェンバレレート、エトフェンプロックス、フェンプロパトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、フルメトリン、τ-フルバリネート、ハルフェンプロックス、イミプロトリン、カデスリン、ペルメトリン、フェノトリン〔(1R)-トランス-異性体〕、プラレトリン、ピレトリン類（除虫菊）、レスメトリン、シラフルオフエン、テフルトリン、テトラメトリン、テトラメトリン〔(1R)-異性体〕、トラロメトリンおよびトランスフルトリン；またはDDT；またはメトキシシクロ。

10

【0659】

(4) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 作動薬、例えば

ネオニコチノイド系、例えば、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリドおよびチアメトキサム；またはニコチン。

【0660】

(5) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) アロステリック活性化剤、例えば、

20

スピノシン系、例えば、スピネトラムおよびスピノサド。

【0661】

(6) 塩化物チャンネル活性化剤、例えば、

エバメクチン系／ミルベマイシン系、例えば、アバメクチン、安息香酸エバメクチン、レピメクチンおよびミルベメクチン。

【0662】

(7) 幼若ホルモン模倣薬、例えば

幼若ホルモンの類似体、例えば、ハイドロプレレン、キノプレレン、メトプレレンまたはフェノキシカルブ；ピリプロキシフェン。

30

【0663】

(8) 作用機序が未知または非特異的の活性化合物、例えば、

アルキルハライド類、例えば、臭化メチルおよび他のハロゲン化アルキル類；またはクロロピクリン；またはフッ化スルフル；または硼砂；または吐酒石。

【0664】

(9) 選択的摂食阻害薬、例えばピメトロジンまたはフロニカミド。

【0665】

(10) ダニ成長阻害薬、例えば、クロフェンテジン、ヘキシチアゾクスおよびジフロビダジン；または

エトキサゾール。

40

【0666】

(11) 昆虫腸膜の微生物攪乱剤、例えばバチルス・チューリンゲンシス亜種イスラエレンシス、バチルス・スファエリクス、バチルス・チューリンゲンシス亜種アイザワイ (aizawai)、バチルス・チューリンゲンシス亜種クルスタキ (kurstaki)、バチルス・チューリンゲンシス亜種テネブリオニス (tenebrionis) およびBT植物タンパク質：Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1Fa、Cry2Ab、mCry3A、Cry3Ab、Cry3Bb、Cry34/35Ab1。

【0667】

(12) 酸化リン酸化阻害剤であるATP攪乱物質、例えば、

ジアフェンチウロン；または

50

有機スズ系化合物、例えば、アゾシクロチン、シヘキサチンおよび酸化フェンブタチン；または

プロパルギットもしくはテトラジホン。

【0668】

(13) Hプロトン勾配を遮断することにより作用する酸化的リン酸化の脱共役剤、例えば、クロルフェナピル、DNOCおよびスルフルアミド。

【0669】

(14) ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬、例えばベンスルタップ、カルタップ塩酸塩、チオシクロラムおよびチオスルタップ・ナトリウム。

【0670】

(15) キチン生合成阻害剤、0型、例えば、ビストリフルロン、クロルフルアズロン、ジフルベンズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ノビフルムロン、テフルベンズロンおよびトリフルムロン。

【0671】

(16) キチン生合成阻害剤、1型、例えば、ブプロフェジン。

【0672】

(17) 脱皮攪乱物質、双翅類、例えば、シロマジン。

【0673】

(18) エクジソン受容体作動薬、例えば、ジアシルヒドラジン系、例えば、クロマフェノジド、ハロフェノジド、メトキシフェノジドおよびテブフェノジド。

【0674】

(19) オクトパミン作動薬、例えば、アミトラズ。

【0675】

(20) 複合体III電子伝達阻害剤、例えば、ヒドラメチルノン；またはアセキノシルまたはフルアクリピリム。

【0676】

(21) 複合体I電子伝達阻害剤、例えば、METI系殺ダニ剤、例えば、フェナザキン、フェンピロキシメート、ピリミジフェン、ピリダベン、テブフェンピラドおよびトルフェンピラド；または

ロテノン（デリス）。

【0677】

(22) 電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、インドキサカルブ；またはメタフルミゾン。

【0678】

(23) アセチル-CoAカルボキシラーゼの阻害薬、例えばテトロネ酸誘導体およびテトラミン酸誘導体、例えばスピロジクロフェン、スピロメシフェンおよびスピロテトラマト。

【0679】

(24) 複合体IV電子伝達阻害剤、例えばホスフィン類、例えばリン化アルミニウム、リン化カルシウム、ホスフィン、リン化亜鉛；またはシアン化物。

【0680】

(25) 複合体II電子伝達阻害剤、例えばシエノピラフェン。

【0681】

(28) リアノジン受容体エフェクター、例えば、ジアミド系、例えば、クロラントラニリプロールおよびフルベンジアミド。

【0682】

作用機序が未知の別の活性化合物、例えば、アミドフルメト、アザジラクチン、ベンクロチアズ、ベンゾキシメート、ビフェナゼート、プロモプロピレート、キノメチオネート、氷晶石、シアントラニリプロール（シアジピル）、シフルメトフェン、ジコホール、ジフロビダジン、フルエンズルホン、フルフェネリム、フルフィプロール（flufipr

10

20

30

40

50

ole)、フルオピラム、フフェノジド、イミダクロチズ、イプロジオン、ピリダリル、ピリフルキナゾンおよびヨードメタン;さらにはバチルス・ファーマスに基づく製品(I-1582、BioNeem、Votivvo)、さらには下記の公知の活性化化合物。

【0683】

3-ブロモ-N- {2-ブロモ-4-クロロ-6- [(1-シクロプロピルエチル)カルバモイル]フェニル} -1- (3-クロロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (WO 2005/077934から公知)、4- { [(6-ブromoピリド-3-イル)メチル] (2-フルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115644から公知)、4- { [(6-フルオロピリド-3-イル)メチル] (2, 2-ジフルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115644から公知)、4- { [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル] (2-フルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115644から公知)、4- { [(6-クロロピリド-3-イル)メチル] (2-フルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115644から公知)、4- { [(6-クロロピリド-3-イル)メチル] (2, 2-ジフルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115644から公知)、4- { [(6-クロロ-5-フルオロピリド-3-イル)メチル] (メチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115643から公知)、4- { [(5, 6-ジクロロピリド-3-イル)メチル] (2-フルオロエチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115646から公知)、4- { [(6-クロロ-5-フルオロピリド-3-イル)メチル] (シクロプロピル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (WO 2007/115643から公知)、4- { [(6-クロロピリド-3-イル)メチル] (シクロプロピル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (EP-A-0539588から公知)、4- { [(6-クロロピリド-3-イル)メチル] (メチル)アミノ} フラン-2 (5H) -オン (EP-A-0539588から公知)、{ [1- (6-クロロピリジン-3-イル)エチル] (メチル)オキシド- λ^4 -スルファニリデン} シアナミド (WO 2007/149134から公知) およびそのジアステレオマー { [(1R) -1- (6-クロロピリジン-3-イル)エチル] (メチル)オキシド- λ^4 -スルファニリデン} シアナミド (A) および { [(1S) -1- (6-クロロピリジン-3-イル)エチル] (メチル)オキシド- λ^4 -スルファニリデン} シアナミド (B) (やはりWO 2007/149134から公知) およびスルホキサフロル (やはりWO 2007/149134から公知) およびそのジアステレオマー [(R) -メチル (オキシド) { (1R) -1- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル} - λ^4 -スルファニリデン] シアナミド (A1) および [(S) -メチル (オキシド) { (1S) -1- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル} - λ^4 -スルファニリデン] シアナミド (A2) (ジアステレオマー群Aと称される) (WO 2010/074747、WO 2010/074751から公知)、[(R) -メチル (オキシド) { (1S) -1- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル} - λ^4 -スルファニリデン] シアナミド (B1) および [(S) -メチル (オキシド) { (1R) -1- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル} - λ^4 -スルファニリデン] シアナミド (B2) (ジアステレオマー群Bと称される) (やはりWO 2010/074747、WO 2010/074751から公知) および 11- (4-クロロ-2, 6-ジメチルフェニル) -12-ヒドロキシ-1, 4-ジオキサ-9-アザスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデク-11-エン-10-オン (WO 2006/089633から公知)、3- (4'-フルオロ-2, 4-ジメチルビフェニル-3-イル) -4-ヒドロキシ-8-オキサ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン (WO 2008/067911から公知)、1- {2-フルオロ-4-メチル-5- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルフィニル]フェニル} -3- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン (WO 2006/043635から公知)、シクロプロパンカルボン酸 [(3S, 4aR, 12R, 12aS, 12bS) -3- [(シクロプロピルカルボニル)オ

10

20

30

40

50

キシ] - 6, 12-ジヒドロキシ-4, 12b-ジメチル-11-オキソ-9-(ピリジン-3-イル)-1, 3, 4, 4a5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-デカヒドロ-2H, 11H-ベンゾ[f]ピラノ[4, 3-b]クロメン-4-イル]メチル(WO2008/066153から公知)、2-シアノ-3-(ジフルオロメトキシ)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(WO2006/056433から公知)、2-シアノ-3-(ジフルオロメトキシ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(WO2006/100288から公知)、2-シアノ-3-(ジフルオロメトキシ)-N-エチルベンゼンスルホンアミド(WO2005/035486から公知)、4-(ジフルオロメトキシ)-N-エチル-N-メチル-1, 2-ベンゾチアゾール-3-アミン1, 1-ジオキシド(WO2007/057407から公知)、N-[1-(2, 3-ジメチルフェニル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)エチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-アミン(WO2008/104503から公知)、{1'-[(2E)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エン-1-イル]-5-フルオロスピロ[インドール-3, 4'-ピペリジン]-1(2H)-イル}(2-クロロピリジン-4-イル)メタノン(WO2003/106457から公知)、3-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デク-3-エン-2-オン(WO2009/049851から公知)、炭酸3-(2, 5-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-オキソ-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デク-3-エン-4-イルエチル(WO2009/049851から公知)、4-(ブト-2-イン-1-イルオキシ)-6-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン(WO2004/099160から公知)、(2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロペンチル)(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)マロノニトリル(WO2005/063094から公知)、(2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロペンチル)(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)マロノニトリル(WO2005/063094から公知)、8-[2-(シクロプロピルメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(WO2007/040280から公知)、フロメトキン、PF1364(CAS登録番号1204776-60-2)(JP2010/018586から公知)、5-[5-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル(WO2007/075459から公知)、5-[5-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル(WO2007/075459から公知)、4-[5-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-2-メチル-N-{2-オキソ-2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ベンズアミド(WO2005/085216から公知)、4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル](シクロプロピル)アミノ}-1, 3-オキサゾール-2(5H)-オン、4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル](2, 2-ジフルオロエチル)アミノ}-1, 3-オキサゾール-2(5H)-オン、4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル](エチル)アミノ}-1, 3-オキサゾール-2(5H)-オン、4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル](メチル)アミノ}-1, 3-オキサゾール-2(5H)-オン(いずれもWO2010/005692から公知)、NNI-0711(WO2002/096882から公知)、1-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)-3-イソブチルフェニル]-N-イソブチリル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(WO2002/096882から公知)、2-[2-(3-ブromo-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]アミノ)-5-クロロ-3-メチルベンゾイル]-2-メチルヒドラジンカルボン酸メチル(WO2005/085216から公知)、2-[2-(3-

10

20

30

40

50

[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-5-シアノ-3-メチルベンゾイル]-2-エチルヒドラジンカルボン酸メチル(WO2005/085216から公知)、2-[2-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-5-シアノ-3-メチルベンゾイル]-2-メチルヒドラジンカルボン酸メチル(WO2005/085216から公知)、2-[3, 5-ジブロモ-2-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]-2-エチルヒドラジンカルボン酸メチル(WO2005/085216から公知)、(5RS, 7RS; 5RS, 7SR)-1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-7-メチル-8-ニトロ-5-プロボキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(WO2007/101369から公知)、2-{6-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ピリミジン(WO2010/006713から公知)、2-{6-[2-(ピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ピリミジン(WO2010/006713から公知)、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N-[4-シアノ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-3-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(WO2010/069502から公知)、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N-[4-シアノ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-3-{[5-(トリフルオロメチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(WO2010/069502から公知)、N-[2-(tert-ブチルカルバモイル)-4-シアノ-6-メチルフェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(WO2010/069502から公知)、N-[2-(tert-ブチルカルバモイル)-4-シアノ-6-メチルフェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-{[5-(トリフルオロメチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(WO2010/069502から公知)および(1E)-N-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-N'-シアノ-N-(2, 2-ジフルオロエチル)エタンイミドアミド(WO2008/009360から公知)。

【0684】

本発明の好ましい実施形態では、作物保護組成物に浸透剤をさらに加えて作用を向上させる。好適な浸透剤は、例えば噴霧コーティング中での式(I)の化合物の利用能を高める物質も含む。これらには、例えば鉱油および植物油などがある。好適な油は、農芸化学組成物で通常用いることができる全ての鉱油または植物油(変性油その他の処理をした油)である。例として言及できるものは、ヒマワリ油、菜種油、オリーブ油、ヒマシ油、セイヨウアブラナ油、トウモロコシ種子油、綿実油および大豆油または前記油のエステル類である。好ましいものは、菜種油、ヒマワリ油またはそれらのメチルもしくはエチルエステル、特別には菜種油メチルエステルである。

【0685】

本発明の組成物における浸透剤の濃度は、広範囲内で変動し得る。製剤された作物保護組成物の場合、それは1から95重量%、好ましくは1から55重量%、特に好ましくは15から40重量%である。即時使用組成物(噴霧液)では、その濃度は0.1から10g/L、好ましくは0.5から5g/Lである。

【0686】

殺虫剤として使用する場合、本発明による活性化合物はさらに、その市販製剤で、そ

10

20

30

40

50

してその製剤から調製される使用形態で、植物の環境、植物部分の表面上または植物組織での使用後に活性化化合物の分解を防止する阻害剤との混合物として存在させることができる。

【0687】

市販製剤から調製される使用形態の活性化化合物含有量は、広い範囲で変動し得るものである。施用形態の活性化化合物濃度は、0.00000001から95重量%の活性化化合物、好ましくは0.00001から1重量%であることができる。

【0688】

当該化合物は、その使用形態に適した一般的な方法で用いる。

【0689】

本発明に従って、全ての植物および植物部分を処理することができる。植物はこの場合、望ましいおよび望ましくない野生植物または作物（天然作物を含む。）のような全ての植物および植物集団を意味するものと理解される。従って作物は、従来の品種改良および至適化法によって、またはバイオテクノロジーおよび遺伝子工学法によって、またはこれらの方法の組み合わせによって得ることができる植物であることができ、遺伝子導入植物を含み、品種の権利によって保護され得るおよび保護され得ない植物品種を含む。挙げることができる例としては、穀物（小麦、米）、トウモロコシ、大豆、ジャガイモ、甜菜、トマト、エンドウ豆および他の植物種、綿、タバコ、菜種のような重要作物、および果物植物（リンゴ、ナシ、かんきつ類およびブドウの果実）がある。植物部分は、芽、葉、花および根のような植物の全ての地上および地下部分および器官を意味するものと理解すべきであり、例として、葉、針葉、茎、幹、花、子実体、果実および種子、そして根、塊茎および地下茎などがある。また、植物部分には、収穫物ならびに栄養増殖物および生殖増殖物、例えば、苗木、塊茎、地下茎、挿し木および種子などもある。

【0690】

植物および植物部分の活性化化合物を用いる本発明による処理は、直接行うか、通例の処理方法、例えば、浸漬、噴霧、蒸発、霧化、散布、塗布、注入によって、増殖物の場合、特に種子の場合は、1以上のコーティングを塗布することによって、周辺、環境または保存場所に当該化合物を作用させることによって行う。

【0691】

すでに上述したように、本発明に従って、全ての植物および植物部分を処理することが可能である。好ましい実施形態では、野生植物種および植物栽培品種、または異種交配もしくはプロトプラスト融合のような従来の生物育種法によって得られたもの、ならびにこれらの部分を処理する。さらに好ましい実施形態では、遺伝子工学、適切な場合は、従来の方法と組み合わせて得られた遺伝子導入植物および植物品種（遺伝的改変生物）、ならびにこれらの部分を処理する。「部分」、「植物の部分」および「植物部分」という用語については、すでに上記で説明している。

【0692】

より好ましくは、市販されているか使用されている植物品種の植物を、本発明に従って処理する。植物品種とは、従来の品種改良、突然変異誘発または組換えDNA技術によって得られた、新規な特徴（「形質」）を有する植物を意味するものと理解される。これらは、栽培品種、生物型または遺伝子型であることができる。

【0693】

植物種または植物品種ならびにそれらの場所および成長条件（土壌、天候、生育期間、栄養）によっては、本発明による処理は、超加算的（「相乗」）効果をもたらすこともある。例えば、可能性としては、施用量の低減および／または活性スペクトルの拡大および／または本発明に従って使用することができる物質および組成物の活性の向上、植物成長の改善、高温もしくは低温に対する耐性の向上、干魃または水もしくは土壌の塩分のレベルに対する耐性向上、開花能の向上、収穫の簡易化、成熟の加速、収量の増大、収穫物の品質向上および／または栄養価の上昇、収穫物の貯蔵期間延長および／または加工性の向上などがあり、それは通常予想される効果を超えるものである。

【0694】

本発明による活性化合物は、植物、衛生および貯蔵製品の有害生物に対して作用するだけでなく、カタダニ、軟ダニ、キュウセンヒゼンダニ、ハダニ、ハエ（刺咬および舐め）、寄生性ハエ幼虫、シラミ、毛ジラミ、咬むシラミおよびノミなどの動物寄生生物（外寄生生物または内部寄生生物）に対する動物薬部門でも作用する。これらの寄生生物には下記のものなどがある。

【0695】

シラミ目（Anoplura）からのもの、例えば、ヘマトピナス属種（Haematopinus spp.）、リノグナサス属種（Linognathus spp.）、ペディキュラス属種（Pediculus spp.）、フチラス属種（Phtirus spp.）、ソレノポテス属種（Solenopotes spp.）。

10

【0696】

ハジラミ目（Mallophagida）ならびにマルツノハジラミ亜目（Amblycerina）およびホソツノハジラミ亜目（Ischnocerina）からのもの、例えば、トリメノポン属種（Trimenopon spp.）、メノポン属種（Menopon spp.）、トリノトン属種（Trinoton spp.）、ボビコラ属種（Bovicola spp.）、ウェルネッキエラ属種（Werneckiella spp.）、レピケントロン属種（Lepikentron spp.）、ダマリナ属種（Damalina spp.）、トリコデクテス属種（Trichodectes spp.）およびフェリコラ属種（Felicola spp.）。

20

【0697】

双翅目（Diptera）、およびならびにネマトセリナ亜目（Nematocerina）およびブラキセリナ亜目（Brachycerina）からのもの、例えば、イーデス属種（Aedes spp.）、アノフェレス属種（Anopheles spp.）、キュレックス属種（Culex spp.）、シムリウム属種（Simulium spp.）、ユーシムリウム属種（Eusimulium spp.）、フレボトムス属種（Phlebotomus spp.）、ルツゾミヤ属種（Lutzomyia spp.）、キュリコイデス属種（Culicoides spp.）、クリソップス属種（Chrysops spp.）、ヒボミトラ属種（Hybomitora spp.）、アチロータス属種（Atylotus spp.）、タバヌス属種（Tabanus spp.）、ヘマトポタ属種（Haematopota spp.）、フィリポミア属種（Philipomyia spp.）、ブラウラ属種（Braula spp.）、ムスカ属種（Musca spp.）、ヒドロタエア属種（Hydrotaea spp.）、ストモキシス属種（Stomoxys spp.）、ヘマトビア属種（Haematobia spp.）、モレリア属種（Morellia spp.）、ファニア属種（Fannia spp.）、グロッシナ属種（Glossina spp.）、カリホラ属種（Calliphora spp.）、ルチリア属種（Lucilia spp.）、クリソミア属種（Chrysomyia spp.）、ウォールファルチア属種（Wohlfahrtia spp.）、サルコフォガ属種（Sarcophaga spp.）、エストラス属種（Oestrus spp.）、ヒポデルマ属種（Hypoderma spp.）、ガステロフィラス属種（Gasterophilus spp.）、ヒッポボスカ属種（Hippobosca spp.）、リポプテナ属種（Lipoptena spp.）およびメロファガス属種（Melophagus spp.）。

30

40

【0698】

ノミ目（Siphonapterida）からのもの、例えば、ピューレクス属種（Pulex spp.）、クテノセファリデス属種（Ctenocephalides spp.）（クテノセファリデス・カニス（Ctenocephalides canis）、クテノセファリデス・フェリス（Ctenocephalides felis））、キセノプシラ属種（Xenopsylla spp.）およびセラトフィラス属種（Ceratophyllus spp.）。

50

【0699】

カメムシ目 (Heteropteri da) からのもの、例えば、シメックス属種 (Cimex spp.)、トリアトマ属種 (Triatoma spp.)、ロドニウス属種 (Rhodnius spp.) およびパンストロンギラス属種 (Panstrongylus spp.)。

【0700】

ゴキブリ目 (Blattarida) からのもの、例えば、ブラタ・オリエンタリス (Blatta orientalis)、ペリプラネタ・アメリカナ (Periplaneta americana)、ブラテラ・ゲルマニカ (Blattella germanica) およびスペラ種 (Supella spp.)。

10

【0701】

アカリ亜綱 (Acari) (Acarina) ならびにメタスチグマタ目 (Metastigmata) およびメソスチグマタ目 (Mesostigmata) からのもの、例えば、アルガス属種 (Argas spp.)、オルニトドラス属種 (Ornithodoros spp.)、オトビウス属種 (Otobius spp.)、イクソデス属種 (Ixodes spp.)、アンブリオンマ属種 (Amblyomma spp.)、ブーフィラス属種 (Boophilus spp.)、デルマセントール属種 (Derma-centor spp.)、ヘモフィサリス属種 (Haemophysalis spp.)、ヒアロンマ属種 (Hyalomma spp.)、リピセファラス属種 (Rhipicephalus spp.)、デルマニサス属種 (Dermanyssus spp.)、ライリエチア属種 (Raillietia spp.)、ニューモニサス属種 (Pneumonyssus spp.)、ステルノストーマ属種 (Sternostoma spp.) およびバロア属種 (Varroa spp.)。

20

【0702】

ケダニ目 (Actiniedida) (プロスチグマタ (Prostigmata)) およびコナダニ目 (Acaridida) (アスチグマタ (Astigmata)) からのもの、例えば、アカラピス属種 (Acarapis spp.)、ケイレチエラ属種 (Cheyletiella spp.)、オルニソケイレチア属種 (Ornithocheyletia spp.)、ミオビア属種 (Myobia spp.)、プソレルゲーツ属種 (Psorergates spp.)、デモデックス属種 (Demodex spp.)、トロンビキュラ属種 (Trombicula spp.)、リストロホラス属種 (Listrophorus spp.)、アカラス属種 (Acarus spp.)、チロファガス属種 (Tyrophagus spp.)、カログリファス属種 (Caloglyphus spp.)、ヒポデクテス属種 (Hypodectes spp.)、プテロリカス属種 (Pterolichus spp.)、プソロプテス属種 (Psoroptes spp.)、コリオプテス属種 (Chorioptes spp.)、オトデクテス属種 (Otodectes spp.)、サルコプテス属種 (Sarcoptes spp.)、ノトエドレス属種 (Notoedres spp.)、クネミドコプテス属種 (Knemidocoptes spp.)、シトジテス属種 (Cytodites spp.)、ラミノシオプテス属種 (Laminosioptes spp.)。

30

40

【0703】

本発明による式 (I) の活性化合物は、例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、ロバ、ラクダ、バッファロー、ウサギ、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウおよびミツバチ等の農業用家畜、例えばイヌ、ネコ、愛玩鳥、観賞魚等などの他のペット、そして例えばハムスター、モルモット、ラットおよびマウス等の実験動物を攻撃する節足動物を防除するのにも好適である。これらの節足動物の防除は、死亡例を低減し、(肉、ミルク、羊毛、皮、卵、蜂蜜等の) 生産性低下を軽減を意図したものであることから、本発明による活性化合物を用いることで、さらに経済的かつ簡易に動物を飼育することが可能となる。

【0704】

50

本発明による活性化合物は、獣医学および畜産の部門で公知の方法で、錠剤、カプセル、頓服、水薬、粒剤、ペースト、ボラス、飼料を介した方法もしくは坐剤の形態での腸内投与により、例えば注射（筋肉注射、皮下注射、静脈注射、腹腔内注射など）、インプラントなどの非経口投与によって、経鼻投与によって、例えば浸漬または液浸、噴霧、滴下（pouring on）および点投与（spotting on）、洗浄および散粉の形での皮膚投与によって、さらには有効成分、首輪、耳標、尾標、足輪、端網、印付け用具などの活性化合物を含む成型品を用いて使用される。

【0705】

家畜、家禽、ペット等に使用される場合には、式（I）の活性化合物は、活性化合物を1から80重量%の量で含む製剤（例えば、粉剤、乳濁液、フロアブル剤）として、直接もしくは100から10000倍希釈後に用いることが可能であり、あるいはそれらは薬浴として使用できる。

10

【0706】

本発明による化合物が工業材料を破壊する昆虫に対して強い殺虫作用を有することも見出されている。

【0707】

好ましい例には下記の昆虫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0708】

甲虫類（beetles）、例えば、ヒロトルペス・バジュルス（*Hylotrupes bajulus*）、クロロホルス・ピロシス（*Chlorophorus pilosissis*）、アノビウム・プンクタツム（*Anobium punctatum*）、キセストビウム・ルフォビロスム（*Xestobium rufovillosum*）、プチリヌス・ペクチコルニス（*Ptilinus pecticornis*）、デンドロビウム・ペルチネキス（*Dendrobium pertinex*）、エルノビウス・モリス（*Ernobius mollis*）、プリオビウム・カルピニ（*Priobium carpini*）、リクツス・ブルネウス（*Lyctus brunneus*）、リクツス・アフリカヌス（*Lyctus africanus*）、リクツス・プラニコリス（*Lyctus planicollis*）、リクツス・リネアリス（*Lyctus linearis*）、リクツス・プベセンス（*Lyctus pubescens*）、トロゴキシロン・アエクアレ（*Trogoxylon aequale*）、ミンテス・ルギコリス（*Minthes rugicollis*）、キシレボルス属種（*Xyleborus spec.*）、トリプトデンドロン属種（*Tryptodendron spec.*）、アパテ・モナクス（*Apate monachus*）、ボストリクス・カプシンス（*Bostrychus capucins*）、ヘテロボストリクス・ブルネウス（*Heterobostrychus brunneus*）、シノキシロン属種（*Sinoxylon spec.*）、ジノデルス・ミヌツス（*Dinoderus minutus*）；

20

30

ハサミムシ類（Dermapterans）、例えば、シレキス・ジュベנקス（*Sirex juvencus*）、ウロセルス・ギガス（*Urocerus gigas*）、ウロセルス・ギガス・タイグヌス（*Urocerus gigas taignus*）、ウロセルス・アウグル（*Urocerus augur*）；

40

シロアリ類（termites）、例えば、カロテルメス・フラビコリス（*Kaloterмес flavicollis*）、クリプトテルメス・ブレビス（*Cryptotermes brevis*）、ヘテロテルメス・インジコラ（*Heterotermes indicola*）、レチクリテルメス・フラビペス（*Reticulitermes flavipes*）、レチクリテルメス・サントネンシス（*Reticulitermes santonensis*）、レチクリテルメス・ルシフグス（*Reticulitermes lucifugus*）、マストテルメス・ダルウィニエンシス（*Mastotermes darwiniensis*）、ゾーテルモプシス・ネバデンシス（*Zootermopsis nevadensis*）、コプトテルメス・フォルモサヌス（*Coptotermes formosanus*）；

50

シミ類 (bristletails)、例えば、レピスマ・サッカリナ (Lepisma saccharina)。

【0709】

本発明に関連して、工業材料は、非生物材料、例えば、好ましくは、プラスチック、接着剤、サイズ、紙および厚紙、皮革、木材、加工木材製品、ならびに、コーティング組成物などを意味するものと理解される。

【0710】

即時使用組成物には、適切な場合には、他の殺虫剤および適宜に1以上の殺菌剤も含ませて良い。

【0711】

可能な追加の混合相手に関しては、上記で挙げた殺虫剤および殺菌剤を挙げることができる。

【0712】

さらに、本発明による化合物は、塩水または淡海水と接触するもの、特には、船体、スクリーン、網、建造物、係船設備および信号システムを付着物から保護するのに使用することができる。

【0713】

さらに、本発明による化合物は、単独でまたは他の活性化合物と組み合わせて、汚れ止め組成物として用いることができる。

【0714】

当該活性化合物は、家庭内分野、衛生分野および貯蔵物保護における有害動物、特に例えば住居、工場のホール、オフィス、車両室内などの密閉空間で見られる昆虫、クモ類およびダニ類を防除するのにも好適である。それらは、単独でまたは家庭用殺虫剤製品中の他の活性化合物および補助剤と組み合わせて使用することで、これら有害生物を防除することができる。それらは、感受性種および抵抗性種に対して有効であり、さらに、全ての発達段階に対して有効である。これらの有害生物としては、以下のものなどがある。

【0715】

スコルピオニデア目 (Scorpionidea) から、例えば、ブツス・オッシタヌス (Buthus occitanus)。

【0716】

ダニ目 (Acarina) から、例えば、アルガス・ペルシクス (Argas persicus)、アルガス・レフレキス (Argas reflexus)、ブリオビア属種 (Bryobia ssp.)、デルマニス・ガリナエ (Dermanyssus gallinae)、グリシファグス・ドメスティクス (Glyciphagus domesticus)、オルニトドルス・モウバト (Ornithodoros moubat)、リピセファルス・サングイネウス (Rhipicephalus sanguineus)、トロムビクラ・アルフレズゲシ (Trombicula alfreddugesi)、ネウトロムビクラ・アウツムナリス (Neutrombicula autumnalis)、デルマトファゴイデス・プテロニシムス (Dermatophagoides pteronissimus)、デルマトファゴイデス・ホリナエ (Dermatophagoides forinae)。

【0717】

クモ目 (Araneae) から、例えば、アビクラリイダエ (Aviculariidae)、アラネイダエ (Araneidae)。

【0718】

ザトウムシ目 (Opiliones) から、例えば、プセウドスコルピオネス・ケリフェル (Pseudoscorpiones chelifer)、プセウドスコルピオネス・ケイリジウム (Pseudoscorpiones cheiridium)、オピリオネス・ファランギウム (Opiliones phalangium)。

【0719】

10

20

30

40

50

等脚目 (Isopoda) から、例えば、オニスクス・アセルス (Oniscus asellus)、ポルセリオ・スカベル (Porcellio scaber)。

【0720】

倍脚目 (Diplopoda) から、例えば、ブラニウルス・グツラツス (Blaniulus guttulatus)、ポリデスムス属種 (Polydesmus spp.)；

唇脚目 (Chilopoda) から、例えば、ゲオフィルス属種 (Geophilus spp.)。

【0721】

シミ目 (Zygentoma) から、例えば、クテノレピスマ属種 (Ctenolepisma spp.)、レピスマ・サッカリナ (Lepisma saccharina)、レピスマデス・インクイリヌス (Lepismodes inquilinus)。

10

【0722】

ゴキブリ目 (Blattaria) から、例えば、ブラッタ・オリエンタリエス (Blatta orientalis)、ブラッテラ・ゲルマニカ (Blattella germanica)、ブラッテラ・アサヒナイ (Blattella asahina)、レウコファエア・マデラエ (Leucophaea maderae)、パンクロラ属種 (Panchlora spp.)、パルコブラッタ属種 (Parcoblatta spp.)、ペリプラネタ・アウストララシアエ (Periplaneta australasiae)、ペリプラネタ・アメリカナ (Periplaneta americana)、ペリプラネタ・ブルネア (Periplaneta brunnea)、ペリプラネタ・フリギノサ (Periplaneta fuliginosa)、スペラ・ロンギパルパ (Supella longipalpa)。

20

【0723】

サルタトリア目 (Saltatoria) から、例えば、アケタ・ドメスチクス (Acheta domesticus)。

【0724】

ハサミムシ目 (Dermaptera) から、例えば、ホルフィクラ・アウリクラリア (Forficula auricularia)。

【0725】

シロアリ目 (Isoptera) から、例えば、カロテルメス属種 (Kalotermees spp.)、レチクリテルメス属種 (Reticulitermes spp.)。

30

【0726】

チャタテムシ目 (Psocoptera) から、例えば、レピナツス属種 (Lepinatus spp.)、リボセリス属種 (Liposcelis spp.)

コウチュウ目 (Coleoptera) から、例えば、アントレス属種 (Anthrenus spp.)、アタゲヌス属種 (Attagenus spp.)、デルメステス属種 (Dermestes spp.)、ラテチクス・オリザエ (Latheticus oryzae)、ネクロビア属種 (Necrobia spp.)、プチヌス属種 (Ptinus spp.)、リゾペルタ・ドミニカ (Rhizopertha dominica)、シトフィルス・グラナリウス (Sitophilus granarius)、シトフィルス・オリザエ (Sitophilus oryzae)、シトフィルス・ゼアマイス (Sitophilus zeamais)、ステゴビウム・パニセウム (Stegobium paniceum)。

40

【0727】

双翅目 (Diptera) から、例えば、アエデス・アエギプチ (Aedes aegypti)、アエデス・アルボピクツス (Aedes albopictus)、アエデス・タエニオリンクス (Aedes taeniorhynchus)、アノフェレス属種 (Anopheles spp.)、カリフォラ・エリトロセファラ (Calliph

50

ora erythrocephala)、クリソゾナ・プルビアリス (Chrysozona pluvialis)、クレキス・クインクエファシアツス (Culex quinquefasciatus)、クレキス・ピピエンス (Culex pipiens)、クレキス・タルサリス (Culex tarsalis)、ドロソフィラ属種 (Drosophila spp.)、ファンニア・カニクラリス (Fannia canicularis)、ムスカ・ドメスチカ (Musca domestica)、フレボトムス属種 (Phlebotomus spp.)、サルコファガ・カルナリア (Sarcophaga carnaria)、シムリウム属種 (Simulium spp.)、ストモキシス・カルシトランス (Stomoxys calcitrans)、チプラ・パルドサ (Tipula paludosa)。

10

【0728】

鱗翅目 (Lepidoptera) から、例えば、アクロイア・グリセラ (Achroia grisella)、ガレリア・メロネラ (Galleria mellonella)、プロジア・インテルプункテラ (Plodia interpunctella)、チネア・クロアセラ (Tinea cloacella)、チネア・ペリオネラ (Tinea pellionella)、チネオラ・ビセリエラ (Tineola bisselliella)。

【0729】

ノミ目 (Siphonaptera) から、例えば、クテノセファリデス・カニス (Ctenocephalides canis)、クテノセファリデス・フェリス (Ctenocephalides felis)、プレキス・イリタンス (Pulex irritans)、ツンガ・ペネトランス (Tunga penetrans)、キセノプシラ・ケオピス (Xenopsylla cheopis)。

20

【0730】

膜翅目 (Hymenoptera) から、例えば、カムポノツス・ヘルクレアヌス (Camponotus herculeanus)、ラシウス・フリギノス (Lasius fuliginosus)、ラシウス・ニゲル (Lasius niger)、ラシウス・ウムブラツス (Lasius umbratus)、モノモリウム・ファラオニス (Monomorium pharaonis)、パラベスプラ属種 (Paravespula spp.)、テトラモリウム・カエスピツム (Tetramorium caespitum)。

30

【0731】

シラミ目 (Anoplura) から、例えば、ペジクルス・フマヌス・カピチス (Pediculus humanus capitis)、ペジクルス・フマヌス・コルポリス (Pediculus humanus corporis)、ペムフィグス属種 (Pemphigus spp.)、フィロエラ・バスタトリキス (Phylloera vastatrix)、フチルス・プビス (Phthirus pubis)。

【0732】

異翅目 (Heteroptera) から、例えば、シメキス・ヘミプテルス (Cimex hemipterus)、シメキス・レクツラリウス (Cimex lectularius)、ロジヌス・プロリキス (Rhodinus prolixus)、トリアトマ・インフェスタンス (Triatoma infestans)。

40

【0733】

家庭用殺虫剤の分野においては、それらは、単独で使用するか、他の好適な活性化合物、例えば、リン酸エステル系、カーバメート系、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系、成長調節剤または他の既知の種類の殺虫剤から選択される活性化合物と組み合わせて使用する。

【0734】

それらは、エアロゾル、非加圧スプレー製品、例えば、ポンプスプレーおよび噴霧スプレー、自動霧化システム、噴霧器、泡剤、ゲル、セルロース製もしくはポリマー製のエバ

50

ポレーター錠剤を有するエバポレーター製品、液体エバポレーター、ゲルおよび膜エバポレーター、プロペラ駆動エバポレーター、無動力型（energy-free）すなわち受動型蒸発システム、防虫紙（moth papers）、防虫バッグ（moth bags）および防虫ゲル（moth gels）で、粒剤もしくは粉剤として、ばらまき用の餌で、または餌ステーションで使用される。

【0735】

本発明による式（I）の化合物（活性化合物）は、広いスペクトラムの経済的に重要な単子葉および双子葉一年生有害植物に対して優れた除草活性を有する。その活性化合物は、根茎、根株または他の多年生の器官から苗条を生じる、防除が困難な多年生の有害植物に対しても効率的に作用する。

10

【0736】

使用される活性化合物の量は、比較的広い範囲内で変動し得る。それは実質的に、所望の効果の性質によって決まる。通常、使用される量は土壌表面1ヘクタール当たり1gから10kg、好ましくは5gから5kg／haである。

【0737】

本発明による活性化合物組合せ剤の作物との適合性の有利な効果は、ある種の濃度比で特に顕著である。しかしながら、活性化合物組合せ剤中の活性化合物の重量比は、比較的広い範囲で変動し得る。通常、0.001から1000重量部、好ましくは0.01から100重量部、特に好ましくは0.05から20重量部の量の（b'）下に上記で言及した作物適合性を改善する化合物（解毒剤／薬害軽減剤）の一つを、1重量部の式（I）の活性化合物に対して存在させる。

20

【0738】

本発明による活性化合物組み合わせは、最終製剤の形態で施用される。しかしながら、活性化合物組み合わせ剤中に含まれる活性化合物は、個々の製剤として、使用時に混和することができる。すなわちタンクミックスの形態で施用することができる。

【0739】

ある種の用途では、特に発芽後法では、さらに、製剤中でのさらに別の添加剤として、植物が耐容する鉱油または植物油（例えば、市販の製剤「ラコ・ビノール（Rako Binol）」）または例えば硫酸アンモニウムもしくはチオシアン酸アンモニウムなどのアンモニウム塩を含めることが有利な場合がある。

30

【0740】

前記の新規活性化合物組合せ剤は、それ自体で、その製剤の形態で、あるいは即時用液剤、懸濁液、乳濁液、粉剤、ペーストおよび粒剤などのさらなる希釈によってそれから製造される使用形態で用いることが可能である。それは、一般的な方法で、例えば散水、噴霧、煙霧、散粉または拡散によって用いられる。

【0741】

本発明による活性化合物組合せ剤の施用量は、一定の範囲内で変動し得る。それは特に、気候および土壌因子によって決まる。通常、施用量は0.001から5kg／ha、好ましくは0.005から2kg／ha、特に好ましくは0.01から0.5kg／haである。

40

【0742】

特性に応じて、本発明に従って使用される薬害軽減剤は、作物の種子の前処理（種子粉衣）に用いることができるか、播種に先だって種子畝間に導入することができるか、植物の発芽前もしくは後に除草剤の前に別個にまたは除草剤とともに用いることができる。

【0743】

言及できる植物の例には、重要作物、例えば穀類（コムギ、オオムギ、イネ）、トウモロコシ、大豆、ジャガイモ、棉、アブラナ、ビート、サトウキビ、さらには果実植物（果実であるリンゴ、梨、柑橘果実またはブドウを有する）、より強調すべきものは穀類、トウモロコシ、大豆、ジャガイモ、棉およびアブラナである。

【0744】

50

本発明による活性化合物は、全ての植物および植物部分を処理するのに用いることができる。植物はこの場合、望ましいおよび望ましくない野生植物または作物（天然作物を含む。）のような全ての植物および植物集団を意味するものと理解される。作物は、従来の品種改良および至適化法によって、またはバイオテクノロジーおよび遺伝子工学法によって、またはこれらの方法の組み合わせによって得ることができる植物であることができ、遺伝子導入植物を含み、品種の権利によって保護され得るおよび保護され得ない植物品種を含む。植物部分は、芽、葉、花および根のような植物の全ての地上および地下部分および器官を意味するものと理解すべきであり、例として、葉、針葉、茎、幹、花、子実体、果実および種子、そして根、塊茎および地下茎などがある。また、植物部分には、収穫物ならびに栄養増殖物および生殖増殖物、例えば、苗木、塊茎、地下茎、挿し木および種子などもある。

10

【0745】

植物および植物部分の活性化合物を用いる本発明による処理は、直接行うか、通例の処理方法、例えば、浸漬、噴霧、蒸発、霧化、散布、塗布、注入によって、増殖物の場合、特に種子の場合は、1以上のコーティングを塗布することによって、周辺、環境または保存場所に当該化合物を作用させることによって行う。

【0746】

従って、本発明はまた、望ましくない植物を防除する方法または好ましくは作物において植物の成長を調節する方法に関するものであり、ここで本発明による1以上の化合物は、植物（例えば有害植物、例えば単子葉または双子葉の雑草または望ましくない作物）、種子（例えば穀類、種子または塊茎のような栄養繁殖体（vegetative propagules）または芽が出た苗条部分）または植物が成長する区画（例えば栽培下の区画）に施用される。本発明による化合物は、例えば播種前（適切な場合、土壤中に組み込むことによって）、発芽前または発芽後に施用することができる。本発明による化合物によって防除することができる単子葉および双子葉の雑草相のいくつかの代表的なものの具体例を挙げることができるが、列挙が特定の種類に限定されるものではない。

20

【0747】

単子葉有害植物の属：エギロプス属（*Aegilops*）、カモジグサ属（*Agropyron*）、コヌカグサ属（*Agrostis*）、スズメノテッポウ属（*Alopecurus*）、セイヨウヌカボ属（*Apera*）、カラスムギ属（*Avena*）、ニクキビ属（*Bracharia*）、スズメノチャヒキ属（*Bromus*）、クリノイガ属（*Cenchrus*）、ツユクサ属（*Commelina*）、ギョウギシバ属（*Cynodon*）、カヤツリグサ属（*Cyperus*）、タツノツメガヤ属（*Dactyloctenium*）、メヒシバ属（*Digitaria*）、ヒエ属（*Echinochloa*）、ハリイ属（*Eleocharis*）、オヒシバ属（*Eleusine*）、カゼクサ属（*Eragrostis*）、ナルコビエ属（*Eriochloa*）、ウシノケグサ属（*Festuca*）、テンツキ属（*Fimbristylis*）、アメリカコナギ属（*Heteranthera*）、チガヤ属（*Imperata*）、カモノハシ属（*Ischaemum*）、アゼガヤ属（*Leptochloa*）、ドクムギ属（*Lolium*）、ミズアオイ属（*Monochoria*）、キビ属（*Panicum*）、スズメノヒエ属（*Paspalum*）、クサヨシ属（*Phalaris*）、アワガエリ属（*Phleum*）、イチゴツナギ属（*Poa*）、ツノアイアシ属（*Rottboellia*）、オモダカ属（*Sagittaria*）、アブラガヤ属（*Scirpus*）、エノコログサ属（*Setaria*）、モロコシ属（*Sorghum*）。

30

40

【0748】

双子葉雑草の属：イチビ属（*Abutilon*）、ヒユ属（*Amaranthus*）、ブタクサ属（*Ambrosia*）、アノダ属（*Anoda*）、カミツレモドキ属（*Anthemis*）、アフアネス（*Aphanes*）、ヨモギ属（*Artemisia*）、アトリプレックス属（*Atriplex*）、ヒナギク属（*Bellis*）、センダングサ属（*Bidens*）、ナズナ属（*Capsella*）、ヒレアザミ属（*Carduus*）、ナ

50

ンバンサイカチ属 (Cassia)、ヤグルマギク属 (Centaurea)、アカザ属 (Chenopodium)、アザミ属 (Cirsium)、セイヨウヒルガオ属 (Convolvulus)、チョウセンアサガオ属 (Datura)、ヌスビトハギ属 (Desmodium)、エメックス (Emex)、エゾスズシロ属 (Erysimum)、トウダイグサ属 (Euphorbia)、チシマオドリコソウ属 (Galeopsis)、コゴメギク属 (Galinsoga)、ヤエムグラ属 (Galium)、フヨウ属 (Hibiscus)、サツマイモ属 (Ipomoea)、ホウキギ属 (Kochia)、オドリコソウ属 (Lamium)、マメグンバイナズナ属 (Lepidium)、アゼナ属 (Lindernia)、シカレギク属 (Matricaria)、ハッカ属 (Mentha)、ヤマアイ属 (Mercurialis)、ムルゴ (Mullugo)、ワスレナグサ属 (Myosotis)、ケシ属 (Papaver)、アサガオ属 (Pharbitis)、オオバコ属 (Plantago)、タデ属 (Polygonum)、スベリヒユ属 (Portulaca)、キンポウゲ属 (Ranunculus)、ダイコン属 (Raphanus)、イヌガラシ属 (Rorippa)、キカシグサ属 (Rotala)、スイバ属 (Rumex)、オカヒジキ属 (Salsola)、キオン属 (Senecio)、ツノクサネム属 (Sesbania)、キンゴジカ属 (Sida)、シロガラシ属 (Sinapis)、ナス属 (Solanum)、ハチジョウナ属 (Sonchus)、ナガボノウルシ属 (Sphenoclea)、ハコベ属 (Stellaria)、タンポポ属 (Taraxacum)、グンバイナズナ属 (Thlaspi)、ジャジクソウ属 (Trifolium)、イラクサ属 (Urtica)、クワガタソウ属 (Veronica)、スミレ属 (Viola)、オナモミ属 (Xanthium)。

10

20

【0749】

列記した植物は、本発明に従って、特に有利な形で、一般式 I の化合物および／または本発明による活性化化合物混合物で処理することができる。活性化化合物または混合物についての上記の好ましい範囲は、これら植物の処理にも適用される。特に強調すべきは、本文で具体的に言及した化合物または混合物による植物の処理である。

【0750】

本発明による化合物が発芽前に土壌表面に施用される場合、雑草実生の発生が完全に防止されるか、雑草はそれらが子葉期に到達するまで成長するが、そこで成長を停止し、最終的に 3 から 4 週間経過した後、完全に枯死する。

30

【0751】

活性化化合物が植物の緑色部分に発芽後施用される場合、処置後に成長は停止し、そして有害植物は、施用時の成長段階にとどまるか、または一定期間の後、完全に枯死するために、そのようにして作物にとって有害である雑草との競合が、非常に早期にかつ持続的になくなる。

【0752】

本発明による化合物は単子葉および双子葉の雑草に対して優れた除草活性を示すが、経済的に重要な作物の作物、例えばラッカセイ属 (Arachis)、フダンソウ属 (Beta)、アブラナ属 (Brassica)、キュウリ属 (Cucumis)、カボチャ属 (Cucurbita)、ヒマワリ属 (Helianthus)、ニンジン属 (Daucus)、ダイズ属 (Glycine)、ワタ属 (Gossypium)、サツマイモ属 (Ipomoea)、アキノノゲシ属 (Lactuca)、アマ属 (Linum)、トマト属 (Lycopersicon)、ススキ属 (Miscanthus)、タバコ属 (Nicotiana)、インゲンマメ属 (Phaseolus)、エンドウ属 (Pisum)、ナス属 (Solanum)、ソラマメ属 (Vicia) の双子葉作物、またはネギ属 (Allium)、アナナス属 (Ananas)、アスパラガス属 (Asparagus)、カラスムギ属 (Avena)、オオムギ属 (Hordeum)、イネ属 (Oryza)、キビ属 (Panicum)、サトウキビ属 (Saccharum)、ライムギ属 (Secale)、モロコシ属 (Sorghum)、ライコムギ属 (Triticale)、コムギ属 (Triticum)、トウモロコシ属 (Zea) の単子葉作物は、本発明による

40

50

個々の化合物の構造およびその施用量に応じてわずかの程度しか、またはまったく損傷を受けない。このようなわけで本化合物は、農業上有用な植物または観賞植物などの植物作物における望ましくない植物成長を選択的に防除する上で非常に適している。

【0753】

さらに、本発明による化合物は、（それらの個々の構造および適用される施用量に応じて）作物において優れた成長調節性を有する。それは、調節的に植物の代謝に関わるので、標的として植物成分に影響を与え、そして、例えば乾燥および成長阻害を誘発することによって収穫を容易にするのに使用することができる。さらに、それは、植物をその過程で破壊することなく望ましくない植物成長を抑制および阻害するのに適している。植物成長の阻害は、例えばそれによって倒伏を減らすかまたは完全に防止することができること

10

【0754】

すでに上述したように、本発明に従って、全ての植物および植物部分を処理することが可能である。好ましい実施形態では、野生植物種および植物栽培品種、または異種交配もしくはプロトプラスト融合のような従来の生物育種法によって得られたもの、ならびにこれらの部分を処理する。さらに好ましい実施形態では、遺伝子工学、適切な場合は、従来の方法と組み合わせて得られた遺伝子導入植物および植物品種（遺伝的改変生物）、ならびにこれらの部分を処理する。「部分」、「植物の部分」および「植物部分」という用語については、すでに上記で説明している。

20

【0755】

より好ましくは、市販されているか使用されている植物品種の植物を、本発明に従って処理する。植物品種とは、従来の品種改良、突然変異誘発または組換えDNA技術によって得られた、新規な特徴（「形質」）を有する植物を意味するものと理解される。これらは、栽培品種、生物型または遺伝子型であることができる。

【0756】

植物種または植物品種ならびにそれらの場所および成長条件（土壌、天候、生育期間、栄養）によっては、本発明による処理は、超加算的（「相乗」）効果をもたらすこともある。例えば、可能性としては、施用量の低減および／または活性スペクトルの拡大および／または本発明に従って使用することができる物質および組成物の活性の向上、植物成長の改善、高温もしくは低温に対する耐性の向上、干魃または水もしくは土壌の塩分のレベルに対する耐性向上、開花能の向上、収穫の簡易化、成熟の加速、収量の増大、収穫物の品質向上および／または栄養価の上昇、収穫物の貯蔵期間延長および／または加工性の向上などがあり、それは通常予想される効果を超えるものである。

30

【0757】

また、活性化合物は、その除草性および植物成長調節性のため、公知であるかまだ開発されるべき遺伝子操作された植物の作物において有害植物を防除するために使用することもできる。一般に、トランスジェニック植物は、特に有益な性質により、例えばある種の農薬、主にある種の除草剤に対する抵抗性、植物病害または植物病害の原因となる生物体、例えばある種の昆虫もしくは微生物、例えば真菌、細菌もしくはウイルスに対する抵抗性を特徴とする。他の具体的な性質は、例えば収穫物の量、品質、貯蔵性、組成および具体的な成分に関係する。従って、デンプン含量が増加したもしくはデンプン品質が変わったトランスジェニック植物または収穫物が異なる脂肪酸組成を有するものが知られている。別の特別な特徴は、例えば熱、低温、干魃、塩害および紫外線照射などの無生物ストレスに対する耐容性もしくは抵抗性にあり得る。当該活性化合物は、収量が高い点で優れる、例えば光合成成績が改善されたまたは養分取り込みが改善されたトランスジェニック植物でも使用可能である。

40

【0758】

有用植物および観賞植物の経済的に重要なトランスジェニック作物、例えばコムギ、オオムギ、ライムギ、カラスムギ、キビ、イネ、キャッサバおよびトウモロコシのような穀物または他にテンサイ、ワタ、ダイズ、アブラナ、ジャガイモ、トマト、エンドウおよび

50

他の野菜の作物において本発明による式（I）の化合物またはその塩を使用することが好ましい。

【0759】

好ましくは、抵抗性であるか除草剤の植物毒性効果に対して組換え手段によって抵抗性となった有用植物の作物において除草剤として、式（I）の化合物を使用することが可能である。

【0760】

既存の植物と比較して改変された性質を有する新規植物を作る慣用の方法は、例えば、従来の育種法および突然変異体の生成である。別法として、改変された性質を有する新規植物は、組換え法を用いて形成することができる（例えば、EP0221044、EP0131624参照）。例えば、下記のものが、いくつかの場合で報告されている。

【0761】

－植物中で合成されるデンプンを変性させることを目的とした作物の組換え技術による改変（例えばWO 92/011376A、WO 92/014827A、WO 91/019806A）、

－グルホシネート型（例えば、EP-A-0242236、EP-A-0242246参照）またはグリホセート型（WO 92/000377A）またはスルホニル尿素型（EP-A-0257993、US5013659）のある種の除草剤に対して、または商標名もしくは呼称がOptimum（商標名）GAT（商標名）（グリホセートALS耐性）であるトランスジェニック作物植物、例えばトウモロコシまたは大豆の「遺伝子スタッキング」の結果として抵抗性となったこれら除草剤の組み合わせもしくは混合物に対して抵抗性であるトランスジェニック作物（合成オーキシシン類（例えば2, 4D）に対して耐性のトランスジェニック植物についても記載されている。HRAC作用機序クラスOおよびアリールオキシフェノキシプロピオネート（fops、HRAC、クラスA）（DHT、Dow Agrosience除草剤耐性形質））、

－植物をある種の有害生物に対して抵抗性とするバチルス・チューリンゲンシス毒素（Bt毒素）を産生する能力を有するトランスジェニック作物（例えばワタ）（EP-A-0142924、EP-A-0193259）、

－改変された脂肪酸組成を有するトランスジェニック作物（WO 91/013972A）、

－例えばフォトラブタス（Photorhabdus）からの毒、昆虫病原性線虫からのゼノラブタス（Xenorhabdus）共生生物、およびクモ類、サソリ類、アリ類、寄生ハチからの毒の発現に基づく新規な昆虫耐性を有する遺伝子改変植物、

－新規の成分または二次代謝産物で遺伝子操作された作物、例えば耐病性が高められた新規のフィアレキシン（EPA 0309862、EPA0464461）、

－より多い収穫量およびより高いストレス耐性を特徴とする光呼吸が低下した遺伝子組換え植物（EPA 0305398）、

－医薬的または診断的に重要なタンパク質を産生するトランスジェニック作物（「分子ファーミング（molecular pharming）」）、

－より高い収率またはより良好な品質を特徴とするトランスジェニック作物、

－非生物および生物ストレス因子に対する耐性が高いことを特徴とするトランスジェニック作物、

－例えば前記の新規性質の組み合わせを特徴とするトランスジェニック作物（「遺伝子スタッキング」）。

【0762】

改変された性質を有する新規なトランスジェニック植物を形成することができる多くの分子生物学的技術が基本的に知られており、例えばI. Potrykus and G. Spangenberg（編）Gene Transfer to Plants, Springer Lab Manual（1995）, Springer Verlag Berlin, Heidelberg. またはChristou, "Tr

10

20

30

40

50

ends in Plant Science" 1 (1996) 423-431)
を参照する。

【0763】

このような組換え操作を実施するために、突然変異誘発またはDNA配列の組換えによる配列改変を可能にする核酸分子を、プラスミド中に導入することができる。例えば、塩基置換を実施することができ、配列の一部を除去することができ、または標準的な方法を用いて天然もしくは合成配列を付加してもよい。DNA断片を互いに連結するために、断片にアダプターまたはリンカーを付加することができる。Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; または Winnacker "Gene und Klone", VCH Weinheim 2nd ed., 1996を参照する。

10

【0764】

例えば、遺伝子産物の活性が低下した植物細胞の発生は、少なくとも一つの対応するアンチセンスRNA、共抑制効果を達成するためのセンスRNAの発現によって、または具体的には前記の遺伝子産物の転写産物を切断する少なくとも一つの好適に構築されたりボザイムの発現によって達成することができる。

【0765】

これを行うために、存在し得るあらゆる隣接配列を含む遺伝子産物のコード配列全てを含むDNA分子およびコード配列の一部のみを含むDNA分子を使用することができ、これらの部分は、細胞がアンチセンス効果を有するのに十分長い必要がある。また、遺伝子産物のコード配列と高度に相同性を有するが、それと完全に同一なわけではないDNA配列を用いることもできる。

20

【0766】

植物中で核酸分子を発現するとき、合成されたタンパク質は、植物細胞の所望の区画に局在化してもよい。しかしながら、特定の区画での局在化を行うには、例えば、特定の区画での局在化を確保するDNA配列にコード領域を連結させることが可能である。そのような配列は、当業者には公知である（例えば、Braun et al., EMBO J. 11 (1992), 3219-3227; Wolter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 846-850; Sonnwald et al., Plant J. 1 (1991), 95-106参照）。また、核酸分子は、植物細胞の細胞小器官で発現させることもできる。

30

【0767】

トランスジェニック植物細胞は、植物全体を生じさせる公知の技術によって再生することができる。基本的に、トランスジェニック植物は、あらゆる所望の植物種、すなわち単子葉だけでなく双子葉の植物であることもできる。

【0768】

従って、相同性（＝生来の）遺伝子もしくは遺伝子配列の過剰発現、抑制もしくは阻害または非相同性（＝外来の）遺伝子もしくは遺伝子配列の発現によって、性質が変わったトランスジェニック植物を得ることができる。

40

【0769】

例えば2, 4 Dジカンバのような成長調節剤に対してまたは必須の植物酵素、例えばアセチルCoAカルボキシレート類、アセト乳酸シンターゼ（ALS）、EPSPシンターゼ、グルタミンシンターゼ（GS）もしくはヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（HPPD）を阻害する除草剤に対して、またはFOP類、スルホニル尿素、グリホセート類、グルホシネート類またはベンゾイルイソオキサゾール類および類似の活性化化合物の群からの除草剤、またはこれら活性化化合物のいずれかの組み合わせに対して抵抗性であるトランスジェニック作物において、本発明による化合物（I）を使用するのが好まし

50

い。

【0770】

特に好ましくは、グリホセート類とグルホシネート類、グリホセート類とスルホニル尿素類もしくはイミダゾリノン類の組み合わせに対して抵抗性であるトランスジェニック作物植物において、本発明による化合物を用いることができる。非常に好ましくは、商標名または呼称Optimum（商標名）GAT（商標名）（グリホセートALS耐性）を持つ例えばトウモロコシまたは大豆などのトランスジェニック作物植物で本発明による化合物を用いることができる。さらに、特に好ましくは、本発明による化合物は、「HRAC作用機序クラスO」を有する合成オーキシシン類（例えば2, 4D）および「HRAC作用機序クラスA」を有するアリールオキシフェノキシプロピオネート（fops）（例えば、DHT、Dow Agrosience除草剤耐性形質）に対して耐性のトランスジェニック植物で用いることができる。

10

【0771】

本発明による活性化合物をトランスジェニック作物で使用する時、効果が認められる場合が非常に多く、他の作物で観察され得る有害植物に対する効果に加えて、対象となるトランスジェニック作物における施用に特有の効果、例えば防除することができる雑草スペクトルの変更もしくは具体的には拡大、施用に用いることができる施用量の変更、好ましくはトランスジェニック作物が抵抗性である除草剤との良好な併用性（combinability）ならびにトランスジェニック作物の成長および収穫量に対する効果がある。

20

【0772】

従って、本発明は、トランスジェニック作物において有害植物を防除するための除草剤としての本発明による式（I）の化合物の使用に関するものでもある。

【0773】

本発明による化合物は、水和剤、乳剤、噴霧液、粉剤または粒剤の形態で慣用の製剤で 사용할ことができる。従って、本発明は、本発明による化合物を含む除草および植物成長調節組成物をも提供する。

【0774】

本発明による化合物は、生理的および／または物理化学的パラメータが必要な各種形態で製剤することができる。可能な製剤としては、例えば：水和剤（WP）、水溶剤（SP）、水溶性濃縮物、乳剤（EC）、乳濁液（EW）、例えば水中油および油中水型乳濁液、噴霧液、懸濁液の濃縮物（SC）、油もしくは水に基づく分散液、油剤、カプセル懸濁液（CS）、粉剤（DP）、種子粉衣製品、散布および土壌施用の粒剤、微粒剤の形態の粒剤（GR）、噴霧粒剤、被覆粒剤および吸着粒剤、水分散性粒剤（WG）、水溶性粒剤（SG）、ULV製剤、マイクロカプセルならびにロウなどがある。

30

【0775】

これらの個々の製剤型は基本液に公知であり、例えば、Winnacker-Kuechler, "Chemische Technologie". [Chemical technology], 第7巻, C. Hanser Verlag Munich, 第4版 1986, Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N. Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying" Handbook, 第3版 1979, G. Goodwin Ltd. Londonに記載されている。

40

【0776】

また、不活性材料、界面活性剤、溶媒およびさらなる添加剤のような必要な製剤補助剤も知られており、例えばWatkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 第2版, Darland Books, Caldwell N. J.; H. v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry

50

”；第2版，J. Wiley & Sons, N. Y.；C. Marsden, "Solvents Guide"；第2版，Interscience, N. Y. 1963；McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N. J.；Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N. Y. 1964；Schoenfeldt, "Grenzflaechenaktive Aethylenoxidaddukte" [Interface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976；Winnacker-Kuechler, "Chemische Technologie", 第7巻，C. Hanser Verlag Munich, 第4版 1986.に記載されている。

10

【0777】

これらの製剤に基づいて、例えば最終製剤の形態でまたはタンクミックスとして、例えば殺虫剤、殺ダニ剤、除草剤、殺菌剤などの他の農薬活性化化合物と、そして薬害軽減剤、肥料および／または成長調節剤との組み合わせ剤を製造することも可能である。

【0778】

例えば、混合製剤中またはタンクミックス中で本発明による化合物と組み合わせて使用することができる活性化化合物は、例えば、アセト乳酸シンターゼ、アセチル-CoAカルボキシラーゼ、セルロースシンターゼ、エノールピルビルシキミ酸-3-リン酸シンターゼ、グルタミンシンターゼ、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、フィトエンデサチュラーゼ、光化学系I (photo system I)、光化学系II (photo system II)、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、の阻害に基づく既知の活性化化合物であり、例えば、Weed Research 26 (1986) 441-445 または "The Pesticide Manual", 第13版, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 2003およびその中に引用された文献に記載されている。

20

【0779】

本発明による化合物と組み合わせることができる既知の除草剤または植物生長調節剤は、例えば、以下の活性化化合物である。

30

【0780】

アセトクロル、アシベンゾラル、アシベンゾラル-S-メチル、アシフルオルフェン、アシフルオルフェン-ナトリウム、アクロニフェン、アラクロール、アリドクロール、アロキシジム、アロキシジム-ナトリウム、アメトリン、アミカルバゾン、アミドクロル、アミドスルフロン、アミノピラリド、アミトロール、スルファミン酸アンモニウム、アンシミドール、アニロホス、アスラム、アトラジン、アザフェニジン、アジムスルフロン、アジプロトリン、BAH-043、BAS-140H、BAS-693H、BAS-714H、BAS-762H、BAS-776H、BAS-800H、ベフルブタミド、ベナゾリン、ベナゾリン-エチル、ベンカルバゾン、ベンフルラリン、ベンフレセート、ベンスリド、ベンスルフロン-メチル、ペンタゾン、ベンズフェンジゾン、ベンゾビシクロン、ベンゾフェナップ、ベンゾフルオル、ベンゾイルプロップ、ビフェノックス、ピラナホス、ピラナホス-ナトリウム、ビスピリバック、ビスピリバック-ナトリウム、プロマシル、プロモブチド、プロモフェノキシム、プロモキシニル、ブロムロン、ブミナホス、ブソキシノン (busoxinone)、ブタクロール、ブタフェナシル、ブタミホス、ブテナクロール、ブトラリン、ブトロキシジム、ブチレート、カフェンストロール、カルベタミド、カルフェントラゾン、カルフェントラゾン-エチル、クロメトキシフェン、クロランベン、クロラジホップ、クロラジホップ-ブチル、クロルブロムロン、クロルブファム、クロルフェナク、クロルフェナク-ナトリウム、クロルフェンプロップ、クロルフル

40

50

レノール、クロルフルレノールーメチル、クロリダゾン、クロリムロン、クロリムロンーエチル、クロルメコートークロリド、クロルニトルフェン、クロロフタリム (chlorophthalim)、クロルタールージメチル、クロロトルロン、クロルスルフロン、シニドン、シニドンーエチル、シンメチリン、シノスルフロン、クレトジム、クロジナホップ、クロジナホップープロパルギル、クロフェンセット、クロマゾン、クロメプロップ、クロプロップ、クロピラリド、クロランスラム、クロランスラムーメチル、クミルロン、シアナミド、シアナジン、シクラニリド、シクロエート、シクロスルファミロン、シクロキシジム、シクルロン、シハロホップ、シハロホップーブチル、シペルコート、シプラジン、シプラゾール、2, 4-D、2, 4-DB、ダイムロン (daimuron) / ダイムロン (dymron)、ダラポン、ダミノジド、ダゾメット、n-デカノール、デス
 10
 メジファミン、デスメトリン、デトシルピラゾレート (DTP)、ダイアレート (diallate)、ジカンバ、ジクロベニル、ジクロルプロップ、ジクロルプロップーP、ジクロホップ、ジクロホップーメチル、ジクロホップーPーメチル、ジクロスラム、ジエタチル、ジエタチルーエチル、ジフェノクスロン、ジフェンゾコート、ジフルフェニカン、ジフルフェンゾピル、ジフルフェンゾピルーナトリウム、ジメフロン、ジケグラックーナトリウム、ジメフロン、ジメピペレート、ジメタクロール、ジメタメトリン、ジメテナミド、ジメテナミドーP、ジメチピン、ジメトラスルフロン、ジニトラミン、ジノセブ、ジノ
 20
 テルブ、ジフェナミド、ジプロペトリン、ジクワット、ジクワットジプロミド、ジチオピル、ジウロン、DNOC、エグリナジンーエチル、エンドタール、EPTC、エスプロカルブ、エタルフルラリン、エタメツルフロンーメチル、エテホン、エチジムロン、エチオ
 ジン、エトフメセート、エトキシフェン、エトキシフェンーエチル、エトキシスルフロン、エトベンザニド、F-5331、すなわちN-[2-クロロ-4-フルオロ-5-[4-
 (3-フルオロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-
 1-イル]フェニル]エタンスルホンアミド、フェノプロップ、フェノキサプロップ、フェ
 ノキサプロップーP、フェノキサプロップーエチル、フェノキサプロップーPーエチル、
 フェントラザミド、フェヌロン、フラムプロップ、フラムプロップーMーイソプロピル、
 フラムプロップーMーメチル、フラザスルフロン、フロラスラム、フルアジホップ、フル
 アジホップーP、フルアジホップーブチル、フルアジホップーPーブチル、フルアゾレ
 30
 ート (fluaazolate)、フルカルバゾン、フルカルバゾンーナトリウム、フルセト
 スルフロン、フルクロラリン、フルフェナセット (チアフルアミド (thiafluamide))、フルフェンピル、フルフェンピルーエチル、フルメトラリン、フルメツラム
 、フルミクロラック、フルミクロラックーペンチル、フルミオキサジン、フルミプロピン
 、フルオメツロン、フルオロジフェン、フルオログリコフェン、フルオログリコフェン
 ーエチル、フルポキサム、フルプロパシル、フルプロパネート、フルピルスルフロン、フル
 ピルスルフロンーメチルーナトリウム、フルレノール、フルレノールーブチル、フルリド
 ン、フルロクロリドン、フルロキシピル、フルロキシピルーメチル、フルルプリミドール
 、フルルタモン (flurtamone)、フルチアセット、フルチアセットーメチル
 、フルチアミド (fluthiamide)、ホメサフェン、ホラムスルフロン、ホルク
 ロルフェニユロン、ホサミン、フリルオキシフェン (furyloxyfen)、ジベレ
 40
 リン酸、グルホシネート、L-グルホシネート、L-グルホシネートーアンモニウム、グ
 ルホシネートーアンモニウム、グリホセート、グリホセートーイソプロピルアンモニウム
 、H-9201、ハロサフェン (halosafen)、ハロスルフロン、ハロスルフロ
 ンーメチル、ハロキシホップ、ハロキシホップーP、ハロキシホップーエトキシエチル、
 ハロキシホップーPーエトキシエチル、ハロキシホップーメチル、ハロキシホップーP
 ーメチル、ヘキサジノン、HNPC-9908、HOK-201、HW-02、イマザメタ
 ベンズ、イマザメタベンズーメチル、イマザモックス、イマザピック、イマザピル、イマ
 ザキン、イマゼタピル、イマゾスルフロン、イナベンフィド、インダノファン、インドール
 酢酸 (IAA)、4-インドール-3-イル酪酸 (IBA)、ヨードスルフロン、ヨード
 スルフロンーメチルーナトリウム、イオキシニル、イソカルバミド、イソプロパリン、
 50
 イソプロツロン、イソウロン、イソキサベン、イソキサクロトール、イソキサフルトール

、イソキサピリホップ、IDH-100、KUH-043、KUH-071、カルブチレート、ケトスピラドックス (ketospiradox)、ラクトフェン、レナシル、リニュロン、マレイン酸ヒドラジド、MCPA、MCPB、MCPB-メチル、-エチルおよび-ナトリウム、メコプロップ、メコプロップ-ナトリウム、メコプロップ-ブトチル、メコプロップ-P-ブトチル、メコプロップ-P-ジメチルアンモニウム、メコプロップ-P-2-エチルヘキシル、メコプロップ-P-カリウム、メフェナセツト、メフルイジド、メピコートクロリド、メソスルフロン、メソスルフロン-メチル、メソトリオン、メタベンズチアズロン、メタム、メタミホップ (metamifop)、メタミトロン、メタザクロール、メタゾール、メトキシフェノン、メチルダイムロン、1-メチルシクロプロペン、イソチオシアン酸メチル、メトベンズロン、メトベンズロン、メトブロムロン、メトラクロール、S-メトラクロール、メトスラム、メトクスロン、メトリブジン、メツルフロン、メツルフロン-メチル、モリネート、モナリド、モノカルバミド、モノカルバミド二水素硫酸塩、モノリニュロン、モノスルフロン、モニュロン、MT128、すMT-5950、すなわちN-[3-クロロ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-メチルペンタンアミド、NGGC-011、ナプロアニリド、ナプロパミド、ナブタラム、NC-310、すなわち4-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1-メチル-5-ベンジルオキシピラゾール、ネブロン、ニコスルフロン、ニピラクロフェン、ニトラリン、ニトロフェン、ニトロフェノラトナトリウム (nitrophenolate-sodium) (異性体混合物)、ニトロフルオルフェン、ノナン酸、ノルフルラゾン、オルベンカルブ、オルソスルファムロン、オリザリン、オキサジアルギル、オキサジアゾン、オキサスルフロン、オキサジクロメフォン、オキシフルオルフェン、パクロブトラゾール、パラコート、パラコートジクロリド、ペラルゴン酸 (ノナン酸)、ペンジメタリン、ペンドラリン (pendralin)、ペノキススラム、ペンタノクロル、ペントキサゾン、ペルフルイドン、ペトキサミド、フェニソファム、フェンメジファム、フェンメジファム-エチル、ピクロラム、ピコリナフェン、ピノキサデン、ピペロホス、ピリフェノップ、ピリフェノップ-ブチル、プレチラクロール、プリミスルフロン、プリミスルフロン-メチル、プロベナゾール、プロフルアゾール (proflumazone)、プロシアジン、プロジアミン、プリフルラリン (prifluraline)、プロホキシジム (profosydim)、プロヘキサジオン、プロヘキサジオン-カルシウム、プロヒドロジャスモン (prohydrojasmon)、プロメトン、プロメトリン、プロパクロル、プロパニル、プロパキサホップ、プロパジン、プロファム、プロピソクロール、プロボキシカルバゾン、プロボキシカルバゾン-ナトリウム、プロピザミド、プロスルファリン、プロスルホカルブ、プロスルフロン、プリナクロール、ピラクロニル、ピラフルフェン、ピラフルフェン-エチル、ピラスルホトール、ピラゾリネート (ピラゾレート)、ピラズスルフロン-エチル、ピラゾキシフェン、ピリバムベンズ (pyribambenz)、ピリバムベンズ-イソプロピル、ピリベンゾキシム、ピリブチカルブ、ピリダフォル (pyridafol)、ピリデート、ピリフタリド、ピリミノバック (pyriminobac)、ピリミノバック-メチル、ピリミスルファン、ピリチオバック、ピリチオバック-ナトリウム、ピロキサスルホン (pyroxasulfone)、ピロキシスラム (pyroxsulam)、キンクロラック、キンメラック、キノクラミン、キザロホップ、キザロホップ-エチル、キザロホップ-P、キザロホップ-P-エチル、キザロホップ-P-テフリル、リムスルフロン、セクブメトン、セトキシジム、シデュロン、シマジン、シメトリン、SN-106279、スルコトリオン、スルファレート (CDEC)、スルフェントラゾン、スルホメツロン、スルホメツロン-メチル、スルホセート (グリホセートトリメシウム)、スルホスルフロン、SYN-523、SYP-249、SYP-298、SYP-300、テブタム、テブチウロン、テクナゼン、テフリルトリオン、テンボトリオン、テブラロキシジム、テルバシル、テルブカルブ、テルブクロル、テルブメトン、テルブチラジン、テルブトリン (terbutryne)、TH-547、テニルクロール、チアフルアミド (thiafluamide)、チアザフルロン、チアゾピル、チジアジミン、チジアズロン (thidiazuron)、チエンカルバゾン、チエンカル

10

20

30

40

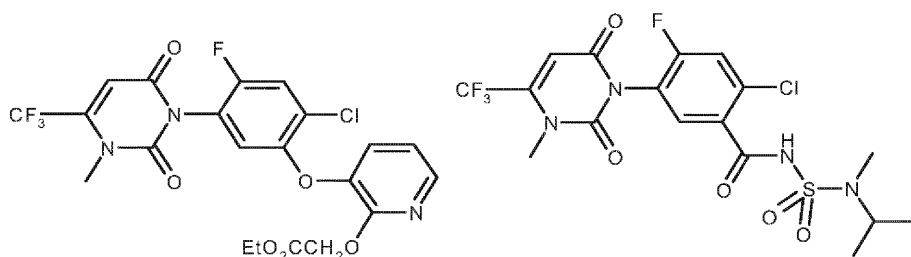
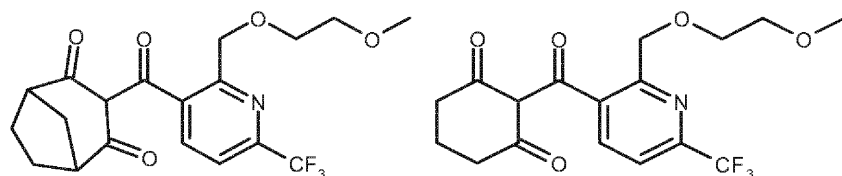
50

バゾン－メチル、チフェンスルフロン、チフェンスルフロン－メチル、チオベンカルブ、チオカルバジル、トプラメゾン、トラルコキシジム、トリアラート、トリアスルフロン、トリアジフラム (t r i a z i f l a m)、トリアゾフェナミド、トリベヌロン、トリベヌロン－メチル、トリクロロ酢酸 (T C A)、トリクロピル、トリジファン、トリエタジン、トリフロキシスルフロン、トリフロキシスルフロン－ナトリウム、トリフルラリン、トリフルスルフロン、トリフルスルフロン－メチル、トリメツロン、トリネキサパック、トリネキサパッカー－エチル、トリトスルフロン (t r i t o s u l f u r o n)、チトデフ、ユニコナゾール、ユニコナゾール－P、ベルノレート、Z J－0 1 6 6、Z J－0 2 7 0、Z J－0 5 4 3 または Z J－0 8 6 2、および以下の化合物。

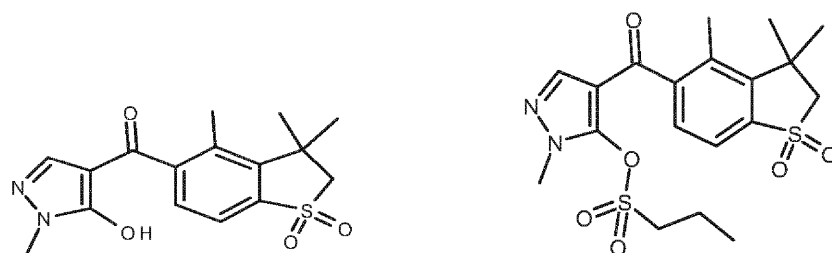
【0781】

10

【化137】



20



30

化合物は、国際標準化機構 (I S O) による「一般名」または化学名もしくはコード番号によって称され、各場合で、酸、塩、エステルまたは異性体、立体異性体および光学異性体などの変形形態のような全ての使用形態を含む。1 以上の使用形態または変形形態を、例として挙げる。

【0782】

40

水和剤は、水中に均一に分散可能であり、そして活性化化合物に加えて、希釈剤または不活性物質は別として、イオン型および／またはノニオン型界面活性剤 (湿潤剤、分散剤)、例えばポリオキシエチル化アルキルフェノール、ポリオキシエチル化脂肪族アルコール、ポリオキシエチル化脂肪族アミン、脂肪族アルコールポリグリコールエーテルサルフェート、アルカンスルホン酸エステル、アルキルベンゼンスルホン酸エステル、リグノスルホン酸ナトリウム、2, 2'－ジナフチルメタン－6, 6'－ジスルホン酸ナトリウム、ジブチルナフタレンスルホン酸ナトリウムまたは他にオレオイルメチルタウリン酸ナトリウムを含む製剤である。水和剤を製造するには、除草活性化化合物を、例えばハンマーミル、ブロワミルおよびエアジェットミルのような慣用の装置中で微粉碎し、そして同時にまたはその後で製剤補助剤と混合する。

50

【0783】

乳剤は、活性化化合物を有機溶媒、例えばブタノール、シクロヘキサノン、ジメチルホルムアミド、キシレンまたは他に比較的高沸点の芳香族もしくは炭化水素または有機溶媒の混合物中に溶解し、1以上のイオン型および／またはノニオン型界面活性剤（乳化剤）を添加することによって製造される。使用可能な乳化剤の例は、アルキルアリールスルホン酸カルシウム塩、例えばドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、またはノニオン系乳化剤、例えば脂肪酸ポリグリコールエステル、アルキルアリールポリグリコールエーテル、脂肪族アルコールポリグリコールエーテル、プロピレンオキサイドーエチレンオキシド縮合物、アルキルポリエーテル、ソルビタンエステル、例えばソルビタン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンソルビタンエステル、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。

10

【0784】

粉剤は、微粉碎された固形物質、例えばタルク、自然粘土、例えばカオリン、ベントナイトおよびピロフィライトまたは珪藻土と共に活性化化合物を粉碎することによって得られる。

【0785】

懸濁濃縮物は、水または油に基づくものであることができる。それは、例えば、市販のビーズミルによる湿式粉碎によって、適宜に例えば他の製剤タイプの場合にすでに上記で挙げた界面活性剤を添加して調製することができる。

【0786】

乳濁液、例えば水中油型乳濁液（EW）は、例えば水系有機溶媒および適宜に例えば他の製剤タイプについて前記で挙げた界面活性剤を用いて攪拌機、コロイドミルおよび／またはスタティックミキサーによって製造することができる。

20

【0787】

粒剤は、吸着能力を有する顆粒状不活性材料上に活性化化合物を噴霧することによって、または接着剤、例えばポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムもしくは鉱油によって担体物質、例えば砂土、カオリナイトもしくは顆粒状不活性材料の表面に活性化化合物濃縮液を塗布することによって製造することができる。また、適切な活性化化合物は、所望の場合に肥料との混合物として、肥料顆粒の製造に慣用のやり方で造粒することもできる。

30

【0788】

顆粒水和剤は、一般に噴霧乾燥、流動床造粒、パン造粒、高速攪拌機による混合、および固形不活性材料なしの押出といったような慣用の方法によって製造される。

【0789】

平板（pan）粒剤、流動床粒剤、押出粒剤および噴霧粒剤を製造するためには、例えば " Spray-Drying Handbook " 第3版 1979, G. Goodwin Ltd., London; J. E. Browning, " Agglomeration ", Chemical and Engineering 1967, 第147頁以下; " Perry's Chemical Engineer's Handbook ", 第5版, McGraw-Hill, New York 1973, 第8-57頁における方法を参照する。

40

【0790】

作物保護剤の製剤に関するさらなる詳細については、例えば、G. C. Klingman, " Weed Control as a Science ", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, 第81-96頁およびJ. D. Freyer, S. A. Evans, " Weed Control Handbook ", 第5版, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, 第101-103頁を参照する。

【0791】

50

農薬製剤は、一般に0.1から99質量%、特には0.1から95質量%の本発明による化合物を含む。

【0792】

水和剤では、活性化合物の濃度は、例えば約10から90質量%であり；100質量%までの残りは、慣用の製剤成分からなる。乳剤の場合、活性化合物の濃度は、約1から90質量%、好ましくは5から80質量%であることができる。粉剤タイプの製剤は、1から30質量%の活性化合物、好ましくは通常5から20質量%の活性化合物を含み；噴霧液は、約0.05から80質量%、好ましくは2から50質量%の活性化合物を含む。顆粒水和剤の場合、活性化合物含量は、活性化合物が固体で存在するか液体で存在するか、そして造粒補助剤、充填剤などが使用されるかによって部分的に決まる。水中に分散可能な顆粒剤の場合、活性化合物の含量は、例えば、1から95質量%、好ましくは10から80質量%である。

10

【0793】

さらに、記載された活性化合物製剤は、それぞれの慣用の接着剤、湿潤剤、分散剤、乳化剤、浸透剤、保存剤、不凍剤および溶媒、充填剤、担体および色素、消泡剤、蒸発抑制剤ならびにpHおよび粘度に影響する薬剤を含んでいても良い。

【0794】

本発明による化合物は、強力な殺微生物活性を有し、作物保護および材料保護において、真菌および細菌などの望ましくない微生物を防除するのに用いることができる。

【0795】

20

殺菌剤は、作物保護でネコブカビ綱 (*Plasmodiophoromycetes*)、卵菌綱 (*Oomycetes*)、ツボカビ綱 (*Chytridiomycetes*)、接合菌綱 (*Zygomycetes*)、子囊菌綱 (*Ascomycetes*)、担子菌綱 (*Basidiomycetes*) および不完全菌綱 (*Deuteromycetes*) の防除に用いることができる。

【0796】

殺細菌剤は、作物保護でシュードモナス科 (*Pseudomonadaceae*)、リゾビウム科 (*Rhizobiaceae*)、腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*)、コリネバクテリウム科 (*Corynebacteriaceae*) およびストレプトマイセス科 (*Streptomycetaceae*) の防除に用いることができる。

30

【0797】

上記一般名下に分類される真菌疾患および細菌疾患を引き起こす一部の病原体の例を挙げると下記のものがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【0798】

ウドンコ病の病原体によって引き起こされる病害、例えば

ブルメリア・グラミニス (*Blumeria graminis*) などのブルメリア (*Blumeria*) 種；

ポドスファエラ・ロイコトリカ (*Podosphaera leucotricha*) などのポドスファエラ (*Podosphaera*) 種；

40

スファエロセカ・フリギネア (*Sphaerotheca fuliginea*) などのスファエロセカ (*Sphaerotheca*) 種；

ウンシヌラ・ネケータ (*Uncinula necator*) などのウンシヌラ (*Uncinula*) 種；

さび病病原体によって引き起こされる病害、例えば

ギムノスポランギウム・サビナエ (*Gymnosporangium sabinae*) などのギムノスポランギウム (*Gymnosporangium*) 種；

ヘミレイア・バスタトリックス (*Hemileia vastatrix*) などのヘミレイア (*Hemileia*) 種；

ファコプソラ・パチライジ (*Phakopsora pachyrhizi*) および

50

ファコプソラ・マイボミアエ (*Phakopsora meibomiaae*) などのファコプソラ (*Phakopsora*) 種；

プクシニア・レコンディタ (*Puccinia recondita*) などのプクシニア (*Puccinia*) 種；

ウロミセス・アッペンディキュラタス (*Uromyces appendiculatus*) などのウロミセス (*Uromyces*) 種；

卵菌類 (*Oomycetes*) 群の病原体によって引き起こされる病害、例えば

ブレミア・ラクチュカエ (*Bremia lactucae*) などのブレミア (*Bremia*) 種；

ペロノスポラ・ピシ (*Peronospora pisi*) または *P. brassicae* などのペロノスポラ (*Peronospora*) 種； 10

フィトフソラ・インフェスタンス (*Phytophthora infestans*) などのフィトフソラ (*Phytophthora*) 種；

プラスモパラ・ビチコラ (*Plasmopara viticola*) などのプラスモパラ (*Plasmopara*) 種；

シュードペロノスポラ・フムリ (*Pseudoperonospora humuli*) またはシュードペロノスポラ・キューベンシス (*Pseudoperonospora cubensis*) などのシュードペロノスポラ (*Pseudoperonospora*) 種；

ピチウム・ウルティマム (*Pythium ultimum*) などのピチウム (*Pythium*) 種； 20

以下のものによって引き起こされる葉枯病 (*leaf blotch diseases*) および葉萎凋病 (*leaf wilt diseases*)、例えば

アルテルナリア・ソラニ (*Alternaria solani*) などのアルテルナリア (*Alternaria*) 種；

セルコスポラ・ベチコラ (*Cercospora beticola*) などのセルコスポラ (*Cercospora*) 種；

クラドスポリウム・キュキュメリナム (*Cladosporium cucumerinum*) などのクラドスポリウム (*Cladosporium*) 種；

コクリオボラス・サティブス (*Cochliobolus sativus*) (分生子型：ドレクスレラ (*Drechslera*)、同義語：ヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*)) などのコクリオボラス (*Cochliobolus*) 種； 30

コレトトリカム・リンデムサニウム (*Colletotrichum lindemuthianum*) などのコレトトリカム (*Colletotrichum*) 種；

シクロコニウム・オレアギナム (*Cycloconium oleaginum*) などのシクロコニウム (*Cycloconium*) 種；

ディアポルテ・シトリ (*Diaporthe citri*) などのディアポルテ (*Diaporthe*) 種；

エルシノエ・フォーセッティイ (*Elsinoe fawcettii*) などのエルシノエ (*Elsinoe*) 種； 40

グレオスポリウム・ラエティカラー (*Gloeosporium laeticolor*) などのグレオスポリウム種 (*Gloeosporium*)；

グロメレラ・シンギュラータ (*Glomerella cingulata*) などのグロメレラ (*Glomerella*) 種；

ギニャルディア・ビドウェリ (*Guignardia bidwelli*) などのギニャルディア (*Guignardia*) 種；

レプトスファエリア・マキュランズ (*Leptosphaeria maculans*) などのレプトスファエリア (*Leptosphaeria*) 種；

マグナポルテ・グリージー (*Magnaporthe grisea*) などのマグナ 50

ポルテ (*Magnaporthe*) 種；

マイコスファエレラ・グラミニコラ (*Mycosphaerella graminicola*) およびマイコスファエレラ・フィジエンシス (*Mycosphaerella fijiensis*) などのマイコスファエレラ (*Mycosphaerella*) 種；

フェオスファエリア・ノドラム (*Phaeosphaeria nodorum*) などのフェオスファエリア (*Phaeosphaeria*) 種；

ピレノフォラ・テレス (*Pyrenophora teres*) などのピレノフォラ (*Pyrenophora*) 種；

ラムラリア・コロシグニ (*Ramularia collo-cygni*) などのラムラリア (*Ramularia*) 種；

リンコスפורウム・セカリス (*Rhynchosporium secalis*) などのリンコスפורウム (*Rhynchosporium*) 種；

セプトリア・アピイ (*Septoria apii*) などのセプトリア (*Septoria*) 種；

チフラ・インカルナータ (*Typhula incarnata*) などのチフラ (*Typhula*) 種；

ベンチュリア・イナエキュアリス (*Venturia inaequalis*) などのベンチュリア (*Venturia*) 種；

以下のものによって引き起こされる根および茎の病害、例えば

コルチシウム・グラミネアラム (*Corticium graminearum*) などのコルチシウム (*Corticium*) 種；

フサリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種；

ゲウマノミセス・グラミニス (*Gaeumannomyces graminis*) などのゲウマノミセス (*Gaeumannomyces*) 種；

リゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニア (*Rhizoctonia*) 種；

タペシア・アキュフォルミス (*Tapesia acuformis*) などのタペシア (*Tapesia*) 種；

チエラビオプシス・バシコラ (*Thielaviopsis basicola*) などのチエラビオプシス (*Thielaviopsis*) 種；

以下のものによって引き起こされる穂および円錐花序の病害 (トウモロコシ穂軸など)、例えば

アルテルナリア属 (*Alternaria* spp.) などのアルテルナリア (*Alternaria*) 種；

アスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種；

クラドスポリウム・クラドスポリオイデス (*Cladosporium clado-sporioides*) などのクラドスポリウム (*Cladosporium*) 種；

クラビセプス・パープレア (*Claviceps purpurea*) などのクラビセプス (*Claviceps*) 種；

フサリウム・クルモラム (*Fusarium culmorum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種；

ギッベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*) などのギッベレラ (*Gibberella*) 種；

モノグラフェラ・ニバリス (*Monographella nivalis*) などのモノグラフェラ (*Monographella*) 種；

以下の黒穂菌 (smut fungi) によって引き起こされる病害、例えば

スファセロセカ・ライリアナ (*Sphacelotheca reiliana*) など

10

20

30

40

50

- どのスファセロセカ (*Sphacelotheca*) 種;
 ティレチア・カリエス (*Tilletia caries*) などのティレチア (*Tilletia*) 種;
 ウロシスティス・オキュラータ (*Urocystis occulta*) などのウロシスティス (*Urocystis*) 種;
 ウスティラゴ・ヌーダ (*Ustilago nuda*) などのウスティラゴ (*Ustilago*) 種;
 以下のものによって引き起こされる果実腐敗、例えば
 アスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種; 10
 ボトリティス・シネレア (*Botrytis cinerea*) などのボトリティス (*Botrytis*) 種;
 ペニシリウム・エクспанサム (*Penicillium expansum*) およびペニシリウム・プルプロゲナム (*Penicillium purpurogenum*) などのペニシリウム (*Penicillium*) 種;
 スクレロティニア・スクレロティオラム (*Sclerotinia sclerotiorum*) などのスクレロティニア (*Sclerotinia*) 種;
 ベルティシリウム・アルボアトラム (*Verticillium albo-atrum*) などのベルティシリウム (*Verticillium*) 種;
 以下のものによって引き起こされる種子および土壌伝染性の腐敗病および枯れ病ならびに苗の病害、例えば 20
 アルタナリア・ブラシシコラ (*Alternaria brassicicola*) などのアルタナリア (*Alternaria*) 種;
 アファノミセス・ユーテイセス (*Aphanomyces euteiches*) などのアファノミセス (*Aphanomyces*) 種;
 アスコチタ・レンティス (*Ascochyta lentis*) などのアスコチタ (*Ascochyta*) 種;
 アスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのアスペルギルス (*Aspergillus*) 種;
 クラドスポリウム・ヘルバルム (*Cladosporium herbarum*) などのクラドスポリウム (*Cladosporium*) 種; 30
 コクリオボラス・サティブス (*Cochliobolus sativus*) (分生子型: ドレクスレラ (*Drechslera*)、ビポラリス (*Bipolaris*) 同義語: ヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*)) などのコクリオボラス (*Cochliobolus*) 種;
 コレトトリカム・ココデス (*Colletotrichum coccodes*) などのコレトトリカム (*Colletotrichum*) 種;
 フサリウム・カルモラム (*Fusarium culmorum*) などのフサリウム (*Fusarium*) 種;
 ギッベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*) などのギッベレラ (*Gibberella*) 種; 40
 マクロホミナ・ファセオリナ (*Macrophomina phaseolina*) などのマクロホミナ (*Macrophomina*) 種;
 モノグラフェラ・ニバリス (*Monographella nivalis*) などのモノグラフェラ (*Monographella*) 種;
 ペニシリウム・エキспанスム (*Penicillium expansum*) などのペニシリウム (*Penicillium*) 種;
 ホマ・リングム (*Phoma lingam*) などのホマ (*Phoma*) 種;
 ホモプシス・ソジャエ (*Phomopsis sojae*) などのホモプシス (*Phomopsis*) 種; 50

フィトフソラ・カクトラム (*Phytophthora cactorum*) などの
フィトフソラ (*Phytophthora*) 種；

ピレノホラ・グラミネア (*Pyrenophora graminea*) などのピレ
ノホラ (*Pyrenophora*) 種；

ピリクラリア・オリザエ (*Pyricularia oryzae*) などのピリクラ
リア (*Pyricularia*) 種；

ピチウム・ウルティマム (*Pythium ultimum*) などのピチウム (*Py
thium*) 種；

リゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニ
ア (*Rhizoctonia*) 種；

リゾプス・オリザエ (*Rhizopus oryzae*) などのリゾプス (*Rhiz
opus*) 種；

スクレロティウム・ロルフシイ (*Sclerotium rolfii*) などのス
クレロティウム (*Sclerotium*) 種；

セプトリア・ノドルム (*Septoria nodorum*) などのセプトリア (*S
eptoria*) 種；

チフラ・インカルナタ (*Typhula incarnata*) などのチフラ (*Ty
phula*) 種；

ベルチシリウム・ダーリアエ (*Verticillium dahliae*) などの
ベルチシリウム (*Verticillium*) 種；

以下のものによって引き起こされる癌、こぶ病およびてんぐ巣病、例えば

ネクトリア・ガリゲナ (*Nectria galligena*) などのネクトリア (*N
ectria*) 種；

以下のものによって引き起こされる枯れ病、例えば

モニリニア・ラクサ (*Monilinia laxa*) などのモニリニア (*Moni
linia*) 種；

以下のものによって引き起こされる葉、花および果実の奇形、例えば

タフリナ・デフォルマンズ (*Taphrina deformans*) などのタフリ
ナ (*Taphrina*) 種；

以下のものによって引き起こされる木材植物における変性病、例えば

ファエモニエラ・クラミドスポラ (*Phaemoniella clamydosp
ora*) およびファエオアクレモニウム・アレオフィラム (*Phaeoacremoni
um aleophilum*) およびフォミチポリタ・メジテラネア (*Fomitipo
ria mediterranea*) などのエスカ (*Esca*) 種；

以下のものによって引き起こされる花および種子の病害、例えば

ボトリティス・シネレア (*Botrytis cinerea*) などのボトリティス
(*Botrytis*) 種；

以下のものによって引き起こされる植物塊茎の病害、例えば

リゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*) などのリゾクトニ
ア (*Rhizoctonia*) 種；

ヘルミントスポリウム・ソラニ (*Helminthosporium solani*
) などのヘルミントスポリウム (*Helminthosporium*) 種；

下記のような細菌性病原体によって引き起こされる病害、例えば

キサントモナス・キャンペストリス pv. オリザエ (*Xanthomonas ca
mpestris* pv. *oryzae*) などのキサントモナス (*Xanthomon
as*) 種；

シュードモナス・シリंगाエ pv. ラクリマンズ (*Pseudomonas syr
ingae* pv. *lachrymans*) などのシュードモナス (*Pseudomo
nas*) 種；

エルウィニア・アミロボラ (*Erwinia amylovora*) などのエルウィ

10

20

30

40

50

ニア (*Erwinia*) 種。

【0799】

下記の大豆病害を好ましく防除することができる。

【0800】

以下のものによって引き起こされる葉、茎、鞘および種子に対する真菌病害、例えば

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

【0801】

下記のものによって引き起こされる根および茎基部の真菌病、例えば黒根腐病 (*black root rot*) (カロネクトリア・クロタラリアエ (*Calonectria crotalariae*))、炭腐病 (マクロフォミナ・ファセオリナ (*Macrophomina phaseolina*))、フザリウム焼枯病 (*fusarium blight*) または萎凋病 (*wilt*)、根腐れ病ならびに鞘および頸部腐れ病 (*rot*) (フザリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*))、フザリウム・オルトセラ (*Fusarium orthoceras*)、フザリウム・セミテクタム (*Fusarium semitectum*)、フザリウム・エキイセチ (*Fusarium equiseti*)、マイコレプトディスカス根腐れ病 (*mycoleptodiscus root rot*) (マイコレプトディスカス・テレストリス (*Mycol eptodiscus terrestris*))、ネオコスモスポラ (*neocosm*

10

20

30

40

50

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

10

20

【0802】

本発明による活性化合物は、植物において強化効果も示す。従って、それらは、望ましくない微生物による攻撃に対して植物自体の防御を動員させるのに用いることができる。

【0803】

本発明に関連して、植物強化性 (抵抗性誘発性) 物質は、処理された植物が、その後に望ましくない微生物を接種されたときに、それら微生物に対して高度な抵抗性を生じるように、植物の防御システムを刺激することができる物質を意味するものと理解すべきである。

【0804】

この場合、望ましくない微生物は、植物病原性の真菌、細菌およびウィルスを意味するものと理解すべきである。従って、本発明による物質を用いて、処理後ある一定の期間、上記病原体による攻撃から植物を保護することができる。保護が提供される期間は、植物が活性化合物で処理されてから、一般に、1から10日間、好ましくは、1から7日間に及ぶ。

30

【0805】

植物病害を防除する上で必要とされる濃度で活性化合物が植物によって良好に耐受されることから、植物の地上部の処理、栄養繁殖器官および種子の処理、ならびに土壌の処理が可能となる。

【0806】

本発明による活性化合物は、例えばプクシニア (Puccinia) 種などの穀類の病害ならびにボトリチス (Botrytis) 種、ベンチュリア (Venturia) 種またはアルテルナリア (Alternaria) 種などのブドウ栽培および成長する果実および野菜における病害を防除するのに特に良好に用いることができる。

40

【0807】

本発明による活性化合物は、作物の収量を高める上でも好適である。さらに、それらは毒性が低く、植物によって良好に耐受される。

【0808】

さらに、本発明による処理によって、収穫物ならびにそれから製造される食品および飼料中のマイコトキシン含有量を減少させることができる。特に、下記のマイコトキシンを

50

挙げることができるがこれらに限定されるものではない。すなわちデオキシニバレノール (DON)、ニバレノール、15-Ac-DON、3-Ac-DON、T2-およびHT2-トキシシン、フモニシン類、ゼアラレノン、モニリホルミン、フザリン、ジアセトキシシルペノール (DAS)、ボーベリシン、エンニアチン、フザロプロリフェリン (*fusaroproliferin*)、フザレノール (*fusarenol*)、オクラトキシシン類、パツリン、エルゴットアルカロイド類およびアフラトキシシン類であり、これらは、例えば、以下の真菌：特にフザリウム属種、例えば、フザリウム・アクミナツム (*Fusarium acuminatum*)、F. アベナセウム (*avenaceum*)、F. クロオクウェレンセ (*crookwellense*)、F. クルモルム (*culmorum*)、F. グラミネアルム (*graminearum*) (ジベレラ・ゼアエ (*Gibberella zeae*))、F. エクイセチ (*equiseti*)、F. フジコロイ (*fujikoroii*)、F. ムサルム (*musarum*)、F. オキシスポルム (*oxysporum*)、F. プロリフェラツム (*proliferatum*)、F. ポアエ (*poae*)、F. シュードグラミネアルム (*pseudograminearum*)、F. サムブシヌム (*sambucinum*)、F. シルピ (*scirpi*)、F. セミテクトム (*semitectum*)、F. ソラニ (*solani*)、F. スポロトリコイデス (*sporo-trichoides*)、F. ラングセチアエ (*langsethiae*)、F. スブグルチナンス (*subglutinans*)、F. トリシンクツム (*tricinctum*)、F. ベルチシリオイデス (*verticillioideis*) など、さらには、特にアスペルギルス (*Aspergillus*) 属種、ペニシリウム (*Penicillium*) 属種、クラビセプス・プルプレア (*Claviceps purpurea*)、スタキボトリス (*Stachybotrys*) 属種などによって産生される。

【0809】

材料保護では、望ましくない微生物による感染および破壊に対して工業材料を保護するのに本発明による化合物を用いることができる。

【0810】

本発明の文脈での工業材料とは、工業用に製造された非生物材料を意味するものと理解される。例えば、本発明による活性化合物が微生物による変化または破壊から保護すべき工業材料には、接着剤、型、紙およびボード、テキスタイル、皮革、木材、塗料およびプラスチック品、冷却潤滑剤ならびに微生物によって感染または破壊され得る他の材料などがあり得る。微生物増殖によって障害を受け得る製造プラントの一部、例えば冷却水回路も、保護対象の材料の範囲に含まれると言うことができる。本発明の範囲に含まれると言うことができる工業材料は好ましくは、粘着付与剤、型、紙およびカード、皮革、木材、塗料、冷却潤滑剤および熱媒液、より好ましくは木材である。

【0811】

工業材料を分解または変化させ得る微生物は例えば、細菌、真菌、酵母、ソウ類および粘液微生物などがある。本発明による化合物は好ましくは、真菌、特にカビ類、木材変色性真菌および木材破壊性真菌 (担子菌類) に対して、さらには粘液微生物およびソウ類に対して作用する。

【0812】

例としては、下記の属の微生物などがある。

【0813】

アルテルナリア・テヌース (*Alternaria tenuis*) などのアルテルナリア；

黒色こうじ菌 (*Aspergillus niger*) などのアスペルギルス；

軟腐朽菌 (*Chaetomium globosum*) などのケトミウム (*Chaetomium*)；

褐色腐朽菌 (*Coniophora puteana*) などのコニオフォラ (*Coniophora*)；

レンチヌス・チグリヌス (*Lentinus tigrinus*) などのレンチヌス (

L e n t i n u s) ;

ペニシリウム・グラウカム (P e n i c i l l i u m g l a u c u m) などのペニシリウム ;

ポリポラス・ベルシカラー (P o l y p o r u s v e r s i c o l o r) などのコレイ ;

オーレオバシジウム・プルランス (A u r e o b a s i d i u m p u l l u l a n s) などのオーレオバシジウム (A u r e o b a s i d i u m) ;

スクレロフォーマ・ピティオフィラ (S c l e r o p h o m a p i t y o p h i l a) などのスクレロフォーマ (S c l e r o p h o m a) ;

トリコデルマ・ビリデ (T r i c h o d e r m a v i r i d e) などのトリコデルマ ; 10

大腸菌 (E s c h e r i c h i a c o l i) などの大腸菌類 ;

緑膿菌 (P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a) などのシュードモナス ; ならびに

黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s) などのブドウ状球菌。

【 0 8 1 4 】

本発明は、少なくとも 1 種類の本発明による化合物を含む望ましくない微生物を防除するための組成物に関する。

【 0 8 1 5 】

20

そのためには、特定の物理的および／または化学的特性に応じて、本発明による化合物を、液剤、乳濁液、懸濁液、粉剤、泡剤、ペースト、粒剤、エアロゾルおよび種子用のポリマー物質中およびコーティング組成物中でのマイクロカプセル、ならびに U L V 冷および温霧化製剤などの一般的な製剤に変換することができる。

【 0 8 1 6 】

それらの製剤は、公知の方法で、例えば活性化合物を増量剤、すなわち液体溶媒、加圧液化ガスおよび／または固体担体と、適宜に界面活性剤、すなわち乳化剤および／または分散剤および／または発泡剤と混合することで製造される。使用される増量剤が水である場合、補助溶媒として例えば有機溶媒を用いることもできる。有用な液体溶媒は実質的には、キシレン、トルエンもしくはアルキルナフタレン類などの芳香族化合物 ; クロロベンゼン類、クロロエチレン類または塩化メチレンなどの塩素か芳香族および塩素化脂肪族炭化水素 ; シクロヘキサンまたはパラフィン類 (例 : 石油留分) などの脂肪族炭化水素 ; ブタノールまたはグリコールなどのアルコール類ならびにそれらのエーテルおよびエステル ; 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のケトン ; ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの強極性の溶媒、あるいは水である。液化ガス増量剤または担体とは、標準的な温度および標準圧下では気体である液体を意味するものと理解され、それには例えばハロ炭化水素あるいはブタン、プロパン、窒素および二酸化炭素などのエアロゾル推進剤などがある。好適な固体担体としては例えば、カオリン類、クレイ類、タルク、チョーク、石英、アタパルガイト、モンモリロナイトまたは珪藻土などの粉碎天然無機物、ならびに微粉碎シリカ、アルミナおよびケイ酸塩類などの粉碎合成無機物が好適である。粒剤用の有用な固体担体としては、例えば方解石、軽石、大理石、海泡石、苦灰岩などの破碎および分別天然岩石、そして無機および有機粗粉の合成顆粒、ならびにおが屑、ココナッツ殻、トウモロコシ穂軸およびタバコ茎などの有機材料の顆粒がある。好適な乳化剤および／または発泡剤としては、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル類 (例 : アルキルアリアルポリグリコールエーテル類) 、アルキルスルホネート類、硫酸アルキル類、アリアルスルホネート類などのノニオン系およびアニオン系乳化剤、および蛋白加水分解産物がある。好適な分散剤としては、例えばリグノサルファイト廃液およびメチルセルロースがある。

30

40

【 0 8 1 7 】

50

カルボキシメチルセルロースならびにアラビアガム、ポリビニルアルコールおよびポリ酢酸ビニルなどの粉末、顆粒またはラテックス類の形で天然および合成ポリマー、あるいはセファリン類およびレシチン類などの天然リン脂質および合成リン脂質などの粘着付与剤を製剤に用いることができる。別の添加剤には、鉱油および植物油があり得る。

【0818】

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のような着色剤、およびアリザリン着色剤、アゾ着色料および金属フタロシアニン着色料などの有機着色料、および鉄、マンガン、ホウ素、銅、コバルト、モリブデンおよび亜鉛の塩などの微量栄養素を用いることが可能である。

【0819】

製剤は通常、0.1から95重量%、好ましくは0.5から90%の活性化合物を含む。

【0820】

上記の製剤は、望ましくない微生物を防除するための本発明による方法で使用方法ができ、その方法では本発明による化合物を微生物および／またはその棲息場所に施用する。

【0821】

植物の種子の処理による植物病原性真菌の防除は、かなり以前から知られており、継続的に改良すべきテーマである。しかし、種子の処理は、必ずしも満足できる形で解決できない一連の問題を必然的に伴う。例えば、種子および発芽植物を保護する方法であって、播種後または植物の発芽後の作物保護組成物の追加施用を省くか、追加施用を少なくとも大幅に減らす種子および発芽植物を保護する方法を開発することが望ましい。さらに、植物病原性真菌による攻撃から種子および発芽植物に至適な保護を提供するような形で、しかし用いられる活性化合物によって植物自体に被害を与えることなく、用いる活性化合物の量を至適化することが望ましい。特に、種子の処理方法ではまた、トランスジェニック植物の固有の殺菌性を考慮に入れて、用いられる最小量の作物保護組成物による種子および発芽植物の至適保護を達成するべきである。

【0822】

従って、本発明は特に、本発明による組成物を用いて種子処理することによって植物病原性真菌による攻撃から種子および発芽植物を保護する方法に関するものでもある。

【0823】

本発明は、種子および発芽植物を植物病原性真菌に対して保護するために種子を処理するための本発明による組成物の使用に関するものでもある。

【0824】

さらに、本発明は、植物病原真菌に対する保護を提供するように本発明による組成物を用いて処理されている種子に関するものである。

【0825】

本発明の利点の一つは、本発明による組成物の特定の全身特性が、これらの組成物による種子の処理によって植物病原性真菌から種子自体が保護されるだけでなく、発芽後に生じる植物も保護されることを意味するという点である。このようにして、播種時または直後の作物の迅速処理を省くことができる。

【0826】

同様に、本発明による混合物を、特にトランスジェニック種子にも使用可能であることも有利であると考えべきである。

【0827】

本発明による組成物は、農業、温室、森林または園芸で用いられる植物品種の種子の保護に適している。特に、これは、穀類（例えば、コムギ、オオムギ、ライムギ、キビおよびカラスムギ）、トウモロコシ、ワタ、ダイズ、イネ、ジャガイモ、ヒマワリ、マメ類、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）、落花生、野菜（例えば、トマト、キュウリ、タマネギおよびレタス）、芝生ならびに園芸植物の種子の形をとる

10

20

30

40

50

。穀類（例えば、コムギ、オオムギ、ライムギおよびカラスムギ）、トウモロコシおよびイネの種子の処理が特に重要である。

【0828】

本発明に関連して、本発明による組成物は、単独でまたは適切な製剤で種子に施用される。好ましくは、種子は、処理中に損傷が起こるのを避けるのに十分に安定である状態で処理される。一般に、種子は収穫と播種の間の任意の時点で処理することができる。常用される種子は、植物から分離され、穂軸、殻、茎、皮、毛または果実の果肉が取り除かれている。従って、例えば、収穫され、洗浄され、15重量%未満の含水率まで乾燥されている種子を使用することが可能である。あるいは、乾燥後に、例えば水で処理し、次いで再度乾燥した種子を使用することもできる。

10

【0829】

種子を処理する場合には、種子に施用する本発明による組成物の量および／または別の添加剤の量を、種子の発芽に悪影響を及ぼさないようにまたは得られる植物に損傷を与えないように選択するよう注意を払わなければならない。これは、特に一定の施用量で植物毒性効果を示し得る活性化合物の場合に確保されなければならない。

【0830】

本発明による組成物は、直接に施用することができる、すなわち他の成分を含有することなく、そして希釈することなく施用することができる。一般に、組成物を好適な製剤の形で種子に施用することが好ましい。種子の処理に好適な製剤および方法は、当業者には公知であり、例えば次の文献：US 4, 272, 417 A、US 4, 245, 432 A、US 4, 808, 430 A、US 5, 876, 739 A、US 2003/0176428 A1、WO 2002/080675 A1、WO 2002/028186 A2に記載されている。

20

【0831】

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

【0832】

これらの製剤は、公知の方法で、活性化合物または活性化合物の組み合わせを例えば、一般的な増量剤などの一般的な添加剤、そして溶媒もしくは希釈剤、着色剤、湿展剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、保存剤、二次増粘剤、粘着付与剤、ジベレリン類および水と混合することで製造される。

30

【0833】

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

【0834】

本発明に従って用いることができる種子被覆製剤中に存在させることができる好適な湿展剤には、濡れを促進し、農薬活性化合物の製剤に従来使用される物質がある。好ましく使用可能なものは、ナフタレンスルホン酸アルキル類、例えばナフタレンスルホン酸ジイソプロピルもしくはジイソブチルである。

40

【0835】

本発明に従って用いることができる種子被覆製剤中に存在させることができる好適な分散剤および／または乳化剤には、農薬活性化合物の製剤で従来使用される全てのノニオン系、アニオン系およびカチオン系の分散剤である。好ましく使用されるものは、ノニオン系もしくはアニオン系分散剤またはノニオン系もしくはアニオン系分散剤の混合物である。好適なノニオン系分散剤には特に、エチレンオキサイド／プロピレンオキサイドブロックポリマー類、アルキルフェノールポリグリコールエーテル類およびトリスチリルフェ

50

ノールポリグリコールエーテル類およびそれらのリン酸化もしくは硫酸化誘導体などがある。好適なアニオン系分散剤は特には、リグノスルホネート類、ポリアクリル酸塩およびアリールスルホネート／ホルムアルデヒド縮合物である。

【0836】

本発明に従って用いることができる種子被覆製剤中に存在させることができる消泡剤には、農業活性化合物の製剤に從來使用される全ての発泡禁止化合物がある。シリコン系消泡剤およびステアリン酸マグネシウムを好ましく用いることができる。

【0837】

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

10

【0838】

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

【0839】

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

20

【0840】

本発明に従って使用することができる種子被覆製剤中に存在させることができるジベレリン類は、好ましくはジベレリンA1、A3（＝ジベレリン酸）、A4およびA7であり、ジベレリン酸が特別に好ましく使用される。ジベレリン類は公知である（R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsebekämpfungsmittel" [Chemistry of the Crop Protection Compositions and Pesticides], vol. 2, Springer Verlag, 1970, pp. 401-412 参照）。

【0841】

本発明に従って使用することが可能な種子粉衣製剤は、広範な種子を処理するために、直接使用することができるか、予め水で希釈した後に使用することができる。従って、濃厚製剤または水で希釈することによって濃厚製剤から得ることができる調製物を、穀類、例えば、コムギ、オオムギ、ライムギ、エンバクおよびライコムギなどの種子を粉衣するのに使用可能であり、さらにはトウモロコシ、イネ、ナタネ、エンドウマメ、インゲンマメ、ワタ、ヒマワリおよびビートの種子を粉衣するのに使用可能であり、または非常に多様な種類の野菜種子を粉衣するのに使用可能である。本発明に従って使用することが可能な種子粉衣製剤またはそれらの希釈調製物は、トランスジェニック植物の種子を粉衣するのにも使用することも可能である。この文脈では、発現により形成された物質と相まって、さらなる相乗効果が生じることもあり得る。

30

40

【0842】

種子粉衣操作に從來用いることが可能な全ての混合機が、本発明に従って使用可能な種子粉衣製剤または水を加えることでそれから調製される調製物で種子を処理するのに好適である。具体的には、粉衣での手順は、種子を混合機の中に入れ、特定の所望量の種子粉衣製剤を、そのまま添加するかまたは予め水で希釈した後に添加し、そして製剤が種子の表面に均一に分配されるまで混合を行うというものである。適切であれば、続いて乾燥工程を行う。

【0843】

本発明に従って使用することが可能な種子粉衣製剤の施用量は、比較的広い範囲内で変えることができる。それは、当該製剤中の活性化合物の個々の含有量および種子によって

50

決まる。一般に、活性化合物組合せの施用量は、種子1kg当たり0.001から50gであり、好ましくは、種子1kg当たり0.01から15gである。

【0844】

本発明による化合物は、それ自体でまたはその製剤で、さらには公知の殺菌剤、殺細菌剤、殺ダニ剤、殺線虫剤または殺虫剤との混合物で用いて、例えば活性スペクトラムを拡大したり、抵抗性の発達を防止することができる。

【0845】

除草剤などの他の公知の活性化合物との混合物、または肥料および成長調節剤、薬害軽減剤および／または情報物質との混合物も可能である。

【0846】

さらに、本発明による式(I)の化合物は、極めて優れた抗真菌活性も有する。それらは、極めて広い抗真菌活性スペクトルを有しており、特に、皮膚糸状菌ならびに酵母菌、カビおよび二相性真菌類に対して〔例えば、カンジダ(*Candida*)種、例えば、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)、カンジダ・グラブラタ(*Candida glabrata*)に対して)、ならびに、エピデルモフィトン・フロコスム(*Epidermophyton floccosum*)、アスペルギルス(*Aspergillus*)種、例えばアスペルギルス・ニゲル(*Aspergillus niger*)およびアスペルギルス・フミガツス(*Aspergillus fumigatus*)、トリコフィトン(*Trichophyton*)種、例えばトリコフィトン・メンタグロフィテス(*Trichophyton mentagrophytes*)、ミクロスポロン(*Microsporon*)種、例えば、ミクロスポロン・カニス(*Microsporon canis*)およびミクロスポロン・アウドウイニイ(*Microsporon audouinii*)などに対して、極めて広い抗真菌活性スペクトルを有している。これら菌類のリストは、包含される真菌スペクトルを決して限定するものではなく、単に例示的なものである。

【0847】

従って、本発明による化合物は、医薬用途と非医薬用途の両方で使用することができる。

【0848】

当該活性化合物は、そのままでも使用することができるし、その製剤の形態およびそれから調製される使用形態、例えば、即時使用液剤、懸濁液、水和剤、ペースト剤、可溶性粉剤、粉剤および粒剤などの形態でも使用することができる。施用は、一般的な方法で、例えば、灌水、噴霧、霧化、散布、散粉、泡状散布、塗布などにより行う。活性化合物を、超微量法により施用することも可能であり、または活性化合物の調製物もしくは活性化合物自体を土壤中に注入することも可能である。

【0849】

植物の種子を処理することも可能である。

【0850】

本発明の活性化合物を殺菌剤として使用する場合、その施用量は、施用の種類に応じて、比較的広範囲内で変えることができる。植物の部分进行处理する場合、活性化合物の施用量は0.1から10000g/ha、好ましくは10から1000g/haである。種子処理の場合、活性化合物の施用量は、種子1kg当たり0.001から50g、好ましくは種子1kg当たり0.01から10gである。土壌処理の場合、活性化合物施用量は、0.1から10000g/ha、好ましくは1から5000g/haである。

【0851】

本発明による処理方法は好ましくは、例えば植物または植物部分などの遺伝子組換え生物に用いられる。

【0852】

遺伝子改変した植物、いわゆるトランスジェニック植物は、異種遺伝子がゲノム中に安定に組み込まれている植物である。

10

20

30

40

50

【0853】

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

10

【0854】

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

20

【0855】

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

30

【0856】

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

【0857】

40

さらに好ましくは本発明に従って処理される植物は、1以上の生物ストレス因子に対して抵抗性である。すなわち、その植物は、例えば線虫、昆虫、ダニ、植物病原菌、細菌、ウィルスおよび／またはウィロイドなどの有害動物および有害微生物に対するより良好な防御を有する。

【0858】

上記で挙げた植物および植物品種に加えて、1以上の非生物ストレス因子に対して抵抗性である本発明による植物および植物品種を処理することも可能である。

【0859】

非生物ストレス条件には、例えば、乾燥、低温および高温条件、浸透圧ストレス、浸水、土壌塩濃度上昇、ミネラル曝露増加、オゾン条件、強光条件、窒素栄養素利用能の制限

50

、リン栄養素利用能の制限または日陰忌避などがあり得る。

【0860】

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

【0861】

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

【0862】

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

【0863】

除草剤耐性植物は、例えばグリホセート耐性植物、すなわち除草剤であるグリホセートまたはその塩に対して耐性とされた植物である。例えば、グリホセート耐性植物は、酵素5-エノールピルビルシキマート-3-ホスファート合成酵素（EPSPS）をコードする遺伝子で植物を形質転換することで得ることができる。そのようなEPSPS遺伝子の例は、細菌サルモネラ・チフィウム（*Salmonella typhimurium*）のAr oA遺伝子（突然変異CT7）、細菌アグロバクテリウム属種（*Agrobacterium* sp）のCP4遺伝子、ペチュニアEPSPS、トマトEPSPSもしくはオヒシバ（*eleusine*）EPSPSをコードする遺伝子である。それは、変異EPSPSであることもできる。グリホセート耐性植物は、グリホセートオキシドレーダクターゼ酵素をコードする遺伝子を発現させることによって得ることもできる。グリホセ

ート耐性植物は、グリホセートアセチルトランスフェラーゼ酵素をコードする遺伝子を発現させることによって得ることもできる。グリホセート耐性植物は、上述の遺伝子の天然突然変異を有する植物を選択することによっても得ることができる。

【0864】

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

10

【0865】

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

20

【0866】

さらに別の除草剤抵抗性植物は、アセト乳酸合成酵素（ALS）阻害剤に対して耐性とされた植物である。公知のALS阻害剤には、例えばスルホニル尿素、イミダゾリノン、トリアゾロピリミジン類、プリミジニルオキシ（チオ）安息香酸化合物および／またはスルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤などがある。ALS酵素（アセトヒドロキシ酸合成酵素、AHASとも称される）における各種突然変異が、各種の除草剤または除草剤群に対する耐性を付与することが知られている。スルホニル尿素耐性植物およびイミダゾリノン耐性植物の製造は、国際特許公開WO1996/033270に記載されている。さらに別のスルホニル尿素およびイミダゾリノン耐性植物も、例えばWO2007/024782に記載されている。

30

【0867】

さらに別の除草剤耐性植物は、ACCase阻害薬に対して耐性とされた植物である。

【0868】

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

40

【0869】

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

【0870】

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

50

【0871】

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

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

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

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

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

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

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

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

【0872】

当然のことながら、本明細書で使用される場合の昆虫耐性トランスジェニック植物には、上記の分類1から8のいずれか一つのタンパク質をコードする遺伝子の組み合わせを含む植物が含まれる。1実施態様において、昆虫耐性植物は、影響を受ける標的昆虫種の範囲を拡大するため、または同じ標的昆虫種に対して殺虫性があるが異なる作用機序 (例えば、昆虫での異なる受容体結合部位に結合する等) を有する異なるタンパク質を使用することによって植物に対する昆虫の抵抗性発達を遅延させるために、上記の分類1から8のいずれか一つのタンパク質をコードする複数のトランス遺伝子を含む。

【0873】

やはり本発明によって処理することができる植物または植物品種 (遺伝子工学などの植物バイオテクノロジー法によって得たもの) は、非生物ストレス因子に対して耐性である

10

20

30

40

50

。そのような植物は、形質転換によりまたはそのようなストレス耐性を付与する突然変異を含む植物の選択によって得ることができる。特に有用なストレス耐性植物には以下のものなどがある。

【0874】

- a. 植物細胞または植物においてポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）遺伝子の発現および／または活性を低下させることができるトランス遺伝子を含む植物、
- b. 植物または植物細胞のPARGコード遺伝子の発現および／または活性を低下させることができるストレス耐性促進トランス遺伝子を含む植物、
- c. ニコチンアミダーゼ、ニコチネートホスホリボシルトランスフェラーゼ、ニコチン酸モノヌクレオチドアダデニルトランスフェラーゼ、ニコチンアミドアダデニンジヌクレオチド合成酵素またはニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼなどのニコチンアミドアダデニンジヌクレオチドサルベージ生合成経路の植物機能性酵素をコードするストレス耐性促進トランス遺伝子を含む植物。

10

【0875】

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

【0876】

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

20

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

【0877】

- 3) ヒアルロナンを産生するトランスジェニック植物。

30

【0878】

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

【0879】

- a) 改変型のセルロース合成酵素遺伝子を含むワタ植物などの植物、
- b) 改変型のrsw2またはrsw3相同性核酸を含むワタ植物などの植物、
- c) ショ糖リン酸合成酵素の発現が高くなったワタ植物などの植物、
- d) ショ糖合成酵素の発現が高くなったワタ植物などの植物、
- e) 繊維細胞の根底での原形質連絡制御のタイミングが、例えば繊維選択的 $\beta-1$, 3-グルカナラーゼの低下によって変化しているワタ植物などの植物、
- f) 例えばnodCなどのN-アセチルグルコサミントランスフェラーゼ遺伝子およびキチン合成遺伝子の発現により、反応性が変わった繊維を有するワタ植物などの植物。

40

【0880】

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

50

の選択によって得ることができ、それには下記のものなどがある。

【0881】

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

【0882】

本発明によって処理することができる特に有用なトランスジェニック植物は、1以上の毒素をコードする1以上の遺伝子を有する植物であり、そして次の商品名YIELD GARD（登録商標）（例えば、トウモロコシ、ワタ、ダイズ）、KnockOut（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、BiteGard（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Bt-Xtra（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、StarLink（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Bollgard（登録商標）（ワタ）、Nucotn（登録商標）（ワタ）、Nucotn 33B（登録商標）（ワタ）、NatureGard（登録商標）（例えば、トウモロコシ）、Protecta（登録商標）およびNewLeaf（登録商標）（ジャガイモ）で販売されているトランスジェニック植物である。挙げることができる除草剤耐性植物の例には、次の商品名Roundup Ready（登録商標）（グリホセート耐性、例えば、トウモロコシ、ワタ、ダイズ）、Liberty Link（登録商標）（ホスフィノトリシン耐性、例えば、セイヨウアブラナ）、IMI（登録商標）（イミダゾリノン耐性）およびSCS（登録商標）（スルホニル尿素耐性、例えばトウモロコシ）で販売されているトウモロコシ品種、ワタ品種およびダイズ品種がある。挙げておくべき除草剤耐性植物（除草剤耐性となるよう従来の方法で育種された植物）には、Clearfield（登録商標）の名称（例えばトウモロコシ）で販売されている品種などがある。

【0883】

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

【0884】

「活性化合物」または「化合物」という用語は常に、本明細書で言及される活性化合物の組み合わせも含む。

【0885】

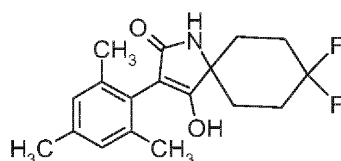
製造例

実施例（I-1-a-1）：

方法A

【0886】

【化138】



最初に、実施例 I I - 1 - a - 1 による化合物 1.52 g (4.2 mmol) を、DMA (N, N-ジメチルアセトアミド) の溶液 5 mL に入れる。DMA 5 mL およびカリウム t-ブトキシド 1.1 g (2.2 当量) の溶液を 0 °C で滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌する。混合物を水 200 mL に投入し、濃塩酸を用いて反応液を pH = 2 に調節し、得られた残留物を吸引濾過する。カラムクロマトグラフィー (RP シリカゲル 勾配：アセトニトリル/水) による精製によって、融点 257 °C の本発明による生成物 (I - 1 - a - 1) = 600 mg が得られる (理論量の 43%)。

【0887】

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : $\delta = 1.51 - 1.54$ (d、br、2H)、2.04 (s、6H、 ArCH_3)、2.07 - 2.32 (m、6H)、2.23 (s、3H、 ArCH_3)、6.84 (s、2H、 ArH)、8.19 (s、br、1H、NH)、10.8 (s、br、1H、OH) ppm。

【0888】

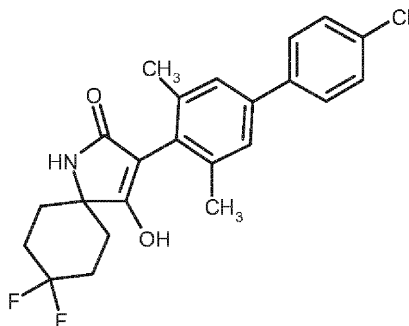
実施例 I-1-a-9

方法 J

【0889】

【化139】

10



最初に、実施例 I-1-5-a からの化合物 0.424 g (1 mmol) をエチレンジ
リコールジメチルエーテル 4.3 mL に入れ、2 M 炭酸ナトリウム溶液 7.2 mL を滴下
し、ビス(トリスフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド 6 mg を加える。
次に、4-クロロフェニルボロン酸 0.25 g (1.6 mmol) を加え、混合物を還流
下に終夜撹拌する。冷却後、混合物を 2 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、抽出液
を脱水し、濃縮する。移動相ヘキサン+酢酸エチル 1 : 1 を用いるシリカゲルでの MPL
C 分離によって精製を行う。

20

【0890】

収量 : 0.24 g (= 理論量の 48%)、融点 : 243 °C。

【0891】

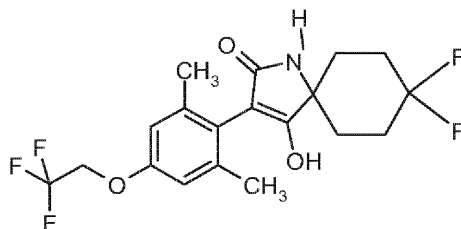
実施例 I-1-a-8 :

方法 K

【0892】

【化140】

30



40

実施例 (I-1-a-5) による化合物 0.424 g (1.0 mmol) を DMA 3
.5 mL に溶かし、カリウム t-ブトキシド 0.236 g (2 当量) を加える (溶液 1)
。さらに、不活性ガス下に、ヨウ化銅 (I) 0.19 g (1 当量) および 2, 2, 2-トリ
フルオロエタノール 0.8 g (8 当量) を DMA 6 mL に懸濁させ、カリウム t-ブ
トキシド 0.65 g (5.5 当量) を加える。溶液 1 を 70 °C で滴下し、混合物を還流下
に (125 °C) 終夜撹拌する。減圧下に、反応混合物から溶媒を除去し、水を加え、残
った残留物を分離し、廃棄する。1 N 塩酸を用いて、水相を pH 1 に調節し、生成した残留
物を濾過する。カラムクロマトグラフィー (RP シリカゲル、勾配 : 水 / メタノール) に
よる精製によって、融点 253 °C の本発明による化合物 I-1-a-8 0.276 g =
理論量の 64% が得られる。

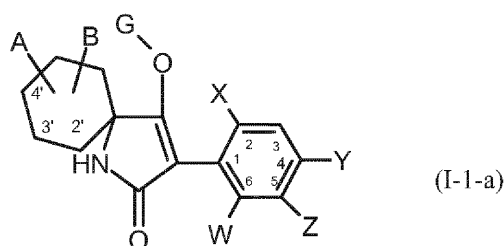
50

【0893】

実施例（I-1-a-1）、（I-1-a-8）、（I-1-a-9）と同様にして、そして一般的な製造指針に従って、下記の式（I-1-a）の化合物が得られる。

【0894】

【化141】



10

【0895】

【表18】

実施例 番号	W	X	Y	Z	A	B	融点℃	方法
I-1-a-2	CH ₃	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F	296	A
I-1-a-3	H	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F		A
I-1-a-4	H	Cl	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	160	A
I-1-a-5	CH ₃	CH ₃	Br	H	4'-F	4'-F	272-274	A
I-1-a-6	H	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	105	A
I-1-a-7	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4'-F	4'-F	269-271	A
I-1-a-8	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	4'-F	4'-F	249-253	K
I-1-a-9	CH ₃	CH ₃	4-Cl-Ph	H	4'-F	4'-F	243-244	I
I-1-a-10	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	141-145	A
I-1-a-11	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4'-F	4'-F	88	A
I-1-a-12 ^{*1}	CH ₃	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	結合	263	A
I-1-a-13 ^{*2}	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4'-F	結合		A
I-1-a-14	H	CH ₃	H	Br	4'-F	4'-F		A
I-1-a-15	H	CH ₃	H	3,4-F ₂ -Ph	4'-F	4'-F	223	I
I-1-a-16	H	CH ₃	H	3-F,4-Cl-Ph	4'-F	4'-F		I

20

30

*¹ この化合物は、実施例（I-1-a-2）の製造における副生成物として収率4%で得た。

【0896】

*² この化合物は、実施例（I-1-a-7）の製造における副生成物として収率1%で得た。

【0897】

分析

I-1-a-2

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.55-1.59 (cm, 2 H)、1.98 (s, 3 H, ArCH₃)、2.10-2.28 (m, 6 H) 2.13 (s, 3 H, ArCH₃)、7.02-7.04 (d, 1 H, ArH)、7.09-7.11 (d, 1 H, ArH)、7.19-7.25 (m, 2 H, ArH)、7.27-7.31 (m, 2 H, ArH)、8.10 (s, br, 1 H, NH)、10.74 (s, br, 1 H, OH) ppm。

40

【0898】

I-1-a-3

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.55-1.57 (m, br, 2 H)、2.07-2.30 (m, 6 H)、2.19 (s, 3 H, ArCH₃)、7.24-7.34 (m, 4 H)、7.45-7.47 (dd, 1 H, ArH)、7.63-

50

7. 67 (m、2H、ArH)、8. 28 (s、br、1H、NH)、11. 05 (s、br、OH) ppm。

【0899】

I-1-a-4

^1H NMR (600MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 50–1. 52 (d、br、2H)、2. 03–2. 18 (m、6H)、7. 46–7. 50 (m、3H、ArH)、7. 56–7. 57 (dd、1H、ArH)、7. 62–7. 64 (m、2H、ArH)、8. 35 (s、br、1H、NH)、11. 3 (s、br、1H、OH) ppm。

【0900】

I-1-a-5

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 53–1. 55 (d、br、2H)、2. 08 (s、6H、ArCH₃)、2. 10–2. 26 (m、6H) 7. 26 (s、2H、ArH)、8. 28 (s、br、1H、NH)、11. 0 (s、br、1H、OH) ppm。

【0901】

I-1-a-6

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 54–1. 56 (d、br、2H)、2. 07–2. 33 (m、6H)、2. 19 (s、3H、ArCH₃)、7. 29–7. 31 (d、1H、ArH)、7. 36 (d、1H、ArH)、7. 48–7. 53 (m、3H、ArH)、7. 64–7. 71 (m、2H、ArH)、8. 28 (s、br、1H、NH)、11. 5 (s、br、1H、OH) ppm。

【0902】

I-1-a-7

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 53–1. 55 (d、br、2H)、2. 09 (s、6H、ArCH₃)、2. 11–2. 27 (m、6H)、7. 12 (s、2H、ArH)、8. 28 (s、br、1H、NH)、10. 99 (s、br、1H、OH) ppm。

【0903】

I-1-a-8

^1H NMR (601MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 51–1. 53 (d、br、2H)、2. 07 (s、6H、ArCH₃)、2. 05–2. 27 (m、6H)、3. 29–3. 35 (q、2H、O-CH₂CF₃)、6. 76 (s、2H、ArH)、8. 27 (s、br、1H、NH)、10. 88 (s、br、1H、OH) ppm。

【0904】

I-1-a-9

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 54–1. 57 (d、br、2H)、2. 09–2. 33 (m、6H)、2. 16 (s、6H、ArCH₃)、7. 34 (s、2H、ArH)、7. 49–7. 51 (「d」、2H、ArH)、7. 67–7. 69 (「d」、2H、ArH)、8. 26 (s、br、1H、NH)、10. 96 (s、br、1H、OH) ppm。

【0905】

I-1-a-10

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 55 (cm、br、2H)、2. 07–2. 33 (m、6H)、1. 98 (d、3H、ArCH₃)、2. 13 (s、3H、ArCH₃)、7. 03–7. 05 (d、1H、ArH)、7. 11–7. 13 (d、1H、ArH)、7. 28–7. 31 (m、2H、ArH)、7. 46–7. 49 (m、2H、ArH)、8. 22 (s、br、1H、NH)、10. 95 (s、br、1H、OH) ppm。

I-1-a-11

^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 01 (t、3H、CH₂C

10

20

30

40

50

H_3)、1.48–1.54 (t、br、2H)、2.03 (s、3H、ArCH₃)、2.07–2.28 (m、6H)、2.25 (s、3H、ArCH₃)、2.34–2.40 (q、2H、 $\text{CH}_2\text{—CH}_3$)、6.85 (s、2H、ArH)、8.21 (s、br、1H、NH)、10.77 (s、br、1H、OH) ppm。

【0906】

I-1-a-12

¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.57–1.68 (m、1H)、1.87–1.96 (m、1H)、1.98、1.99 (2s、3H、ArCH₃)、2.12–2.21 (m、2H)、2.15、2.16 (2s、各場合で3H、ArCH₃)、2.25–2.33 (m、1H)、2.68–2.78 (m、1H)、5.22–5.27 (d、m、1H–CF=CH–)、7.02–7.04 (d、1H、ArH)、7.09–7.11 (d、1H、ArH)、7.19–7.25 (m、2H、ArH)、7.28–7.31 (m、2H、ArH)、7.74 (s、br、1H、NH)、10.65 (s、br、1H、OH) ppm。

10

【0907】

I-1-a-13

¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.55–1.63 (m、1H)、1.87–1.91 (d、m、1H)、2.07–2.17 (m、2H)、2.09、2.10 (2s、6H、ArCH₃)、2.25–2.33 (m、1H)、2.67–2.73 (m、1H)、5.23–5.28 (dm、1H、–CF=CH–)、7.12 (s、2H、ArH)、8.01 (s、br、1H、NH)、10.88 (s、br、1H、OH) ppm。

20

【0908】

I-1-a-14

¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.53–1.56 (m、2H)、1.92–2.23 (m、6H)、2.11 (s、3H)、7.17–7.19 (d、1H)、7.24 (d、1H)、7.36–7.40 (dd、1H)、8.80 (s、1H)、11.2 (s、1H) ppm。

【0909】

I-1-a-15

¹H NMR (600MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.56–1.58 (d、br、2H)、2.07–2.26 (m、6H)、2.19 (s、3H、ArCH₃)、7.30–7.2 (d、1H、ArH)、7.37 (d、1H、ArH)、7.48–7.53 (m、4H、ArH)、7.68–7.73 (m、1H、ArH)、8.36 (s、br、1H、NH)、11.8 (s、br、1H、OH) ppm。

30

【0910】

I-1-a-16

¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.50–1.62 (m、2H)、2.05–2.31 (m、6H)、2.20 (s、3H)、7.32 (d、1H)、7.41 (d、1H)、7.49–7.57 (m、2H)、7.64 (t、1H)、7.69 (dd、1H)、8.32 (s、1H)、11.08 (s、1H) ppm。

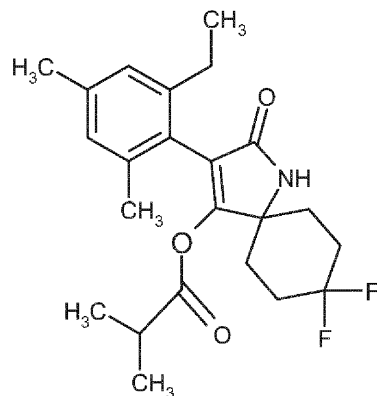
40

【0911】

実施例 (I-1-b-1)

【0912】

【化 1 4 2】



(I-1-b-1)

10

最初に、実施例 (I-1-a-11) による化合物 0.2 g (0.6 mmol) を酢酸エチル 8 mL に入れ、トリエチルアミン 0.116 g (1.5 当量) および DMAP 0.01 g (0.15 当量) を加える。60℃で、イソブチリルクロライド 0.076 g (1.2 当量) の酢酸エチル (2 mL) 中溶液を 60 分間の期間をかけて滴下する。混合物を 60℃で 5 時間攪拌し、室温で終夜攪拌する。水 3 mL を加えた後、有機相を分離し、脱水し、濃縮する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、移動相: n-ヘプタン/酢酸エチル、勾配: 10:1 から 0:100) によって精製する。これによって、標的化合物 (I-1-b-1) 0.15 g (理論量の 59%) が得られる。

20

【0913】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s (広い), 1H, NH), 6.86 (d, 2H, Ar-H), 2.50 (m, 3H, CH₂-Ar, CH-(CH₃)₂), 2.23 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.16 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.30-1.90 (複数のシグナル, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, CH₂-CH₃), 0.99 (m, 6H, CH-(CH₃)₂) ppm。

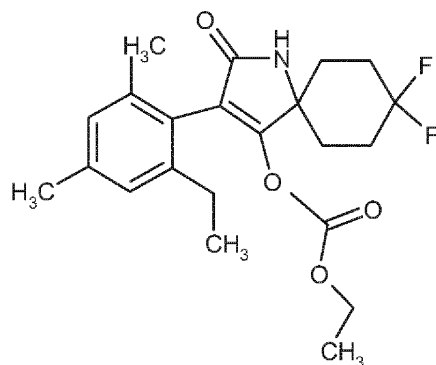
【0914】

実施例 (I-1-c-1)

【0915】

【化 1 4 3】

30



(I-1-c-1)

40

最初に、実施例 (I-1-a-11) による化合物 0.2 g (0.6 mmol) をジクロロメタン 10 mL に入れ、トリエチルアミン 0.078 g (1.3 当量) を加える。クロルギ酸エチル 0.071 g (1.1 当量) を滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌する。25%強度の重炭酸ナトリウム溶液 5 mL を加え、混合物を 30 分間攪拌し、有機相を分離し、脱水し、溶媒を減圧下に除去する。このようにして得られる残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、移動相: n-ヘプタン/酢酸エチル、勾配: 10:1 から 0:100) によって精製する。これによって、標的化合物 (I-1-c-1) 0.10 g (理論量の 39%) が得られる。

【0916】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.69$ (s, (広い), 1H, NH)、6.89 (d, 2H, Ar-H)、4.02 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$)、2.50 (m, 2H, CH_2-Ar)、2.24 (s, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_3$)、2.16 (s, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_3$)、2.20–1.90 (複数のシグナル, 6H)、1.77 (m, 2H)、1.17 (t, 3H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)、1.10 (m, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm。

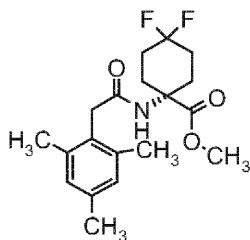
【0917】

実施例 II-1

【0918】

【化144】

10



最初に、4,4-ジフルオロ-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル (XVI-1) 1.26 g (5.5 mmol) およびトリエチルアミン 1.24 g (11 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL に入れ、メシチルアセチルクロライド 1 g (5 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液を1時間の期間をかけて20℃で滴下する。40℃で4時間攪拌した後、混合物を濃縮し、塩化メチレン／酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製する。これによって、融点160℃の実施例 II-1 1.6 g (理論量の75%) が得られる。

20

【0919】

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) : $\delta = 1.82-2.16$ (m, 8H)、2.22 (s, 3H, ArCH_3) 2.24 (s, 6H, ArCH_3)、3.55 (s, 2H, COCH_2)、3.60 (s, 3H, OCH_3)、6.41 (s, br, 1H, NH)、6.85 (s, 2H, ArH) ppm。

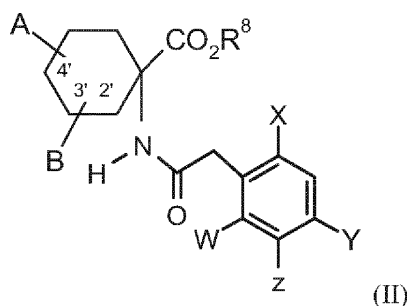
【0920】

30

実施例 (II-1) と同様にして、そして一般的製造指針に従って、下記の式 (II) の化合物が得られる。

【0921】

【化145】



40

【0922】

【表 19】

実施例 番号	W	X	Y	Z	A	B	R ⁸	融点℃
II-2	CH ₃	CH ₃	H	4-F-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	168
II-3	H	CH ₃	H	4-F-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	187
II-4	H	Cl	H	4-Cl-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	146-147
II-5	CH ₃	CH ₃	Br	H	4' -F	4' -F	CH ₃	171-172
II-6	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	179-183
II-7	H	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	185-186
II-8	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	4' -F	4' -F	CH ₃	172-175
II-9	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4' -F	4' -F	CH ₃	135
II-10	H	CH ₃	Br	H	4' -F	4' -F	CH ₃	

Ph = フェニル

分析

II-2

¹H NMR (400 MHz、CD₃CN) : δ = 1.83–2.17 (m、8H)、2.14 (s、3H、ArCH₃)、2.33 (s、3H、ArCH₃)、3.61 (s、3H、CO₂CH₃)、3.69 (s、2H、COCH₂)、6.55 (s、br、1H、NH)、6.99–7.01 (d、1H、ArH)、7.07–7.09 (d、1H、ArH)、7.11–7.15 (m、2H、ArH)、7.25–7.28 (m、2H、ArH) ppm。

【0923】

II-3

¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.88–2.14 (m、8H)、2.27 (s、3H、ArCH₃)、3.54 (s、3H、CO₂CH₃)、3.59 (s、2H、COCH₂)、7.22–7.29 (m、3H、ArH)、7.40–7.42 (m、1H、ArH)、7.48–7.49 (m、1H、ArH)、7.63–7.66 (m、2H、ArH)、8.48 (s、br、1H、NH) ppm。

【0924】

II-4

¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.89–2.17 (m、8H)、3.56 (s、3H、CO₂CH₃)、3.74 (s、2H、COCH₂)、7.49–7.59 (m、4H、ArH)、7.67–7.71 (m、3H、ArH)、8.56 (s、br、1H、NH) ppm。

【0925】

II-5

¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.88–1.92 (m、2H)、1.99–2.02 (m、4H)、2.10–2.13 (dm、2H)、2.23 (s、6H、ArCH₃)、3.55 (s、3H、CO₂CH₃)、3.56 (s、2H、COCH₂)、7.12 (s、2H、ArH)、8.49 (s、br、1H、NH) ppm。

【0926】

II-6

¹H-NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.89–2.15 (m、8H)、2.11 (s、3H、ArCH₃)、2.28 (s、3H、ArCH₃)、3.55 (s、3H、COCH₃) 3.68 (s、2H、COCH₂)、6.94–6.96 (d、1H、ArH)、7.05–7.07 (d、1H、ArH)、7.26–7.28 (「d」、2H、ArH)、7.46–7.48 (「d」、2H、ArH)、8.46 (s、br、1H、NH) ppm。

10

20

30

40

50

【0927】

II-7

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.87–2.07 (m, 6H)、2.11–2.15 (dm, 2H)、2.28 (s, 3H, ArCH₃)、3.55 (s, 3H, CO₂CH₃)、3.60 (s, 2H, COCH₂)、7.23–7.25 (d, 1H, ArH)、7.43–7.45 (dd, 1H, ArH)、7.49–7.52 (m, 3H, ArH)、7.63–7.66 (m, 2H, ArH)、8.49 (s, br, 1H, NH) ppm。

【0928】

II-8

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.87–2.07 (m, 6H)、2.10–2.14 (dm, 2H)、2.23 (s, 6H, ArCH₃)、3.55 (s, 3H, CO₂CH₃)、3.57 (s, 2H, COCH₂)、7.06 (s, 2H, ArH)、8.44 (s, br, 1H, NH) ppm。

10

【0929】

II-9

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.09 (t, 3H, CH₂CH₃)、1.86–2.04 (m, 6H)、2.09–2.13 (dm, 2H)、2.18 (s, 3H, ArCH₃)、2.20 (s, 3H, ArCH₃)、2.51–2.57 (qm, 2H, CH₂CH₃)、3.54 (s, 5H, CO₂CH₃, COCH₂)、6.79 (s, 2H, ArH)、8.36 (s, br, 1H, NH) ppm。

20

【0930】

II-10

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.91–2.02 (m, 6H)、2.09–2.13 (m, 2H)、2.19 (s, 3H, ArCH₃)、3.54 (s, 2H, COCH₂)、3.58 (s, 3H, CO₂CH₃)、7.11–7.13 (d, 1H, ArH)、7.31–7.33 (dd, 1H, ArH)、7.39–7.40 (d, 1H, ArH)、8.54 (s, br, 1H, NH) ppm。

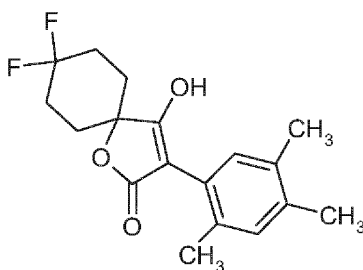
【0931】

実施例 (I-2-a-1)

30

【0932】

【化146】



40

最初に、カリウム *tert*-ブトキシド 183 mg (1.63 mmol) をジメチルホルムアミド 5 mL に入れ、実施例 (III-1) による化合物 400 mg (1.01 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 中溶液を室温で滴下し、混合物を 16 時間攪拌する。後処理のため、溶媒を減圧下に除去し、残留物を水とメチル *tert*-ブチルエーテルとの間で分配し、水相を塩酸で酸性とし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を脱水し、濃縮する。

【0933】

粗生成物を、RP-18 シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (移動相勾配: アセトニトリル/水/ギ酸) によって精製する。

【0934】

50

収量：84 mg（理論量の24％）。

【0935】

^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： $\delta = 2.15 - 2.38$ （m、8 H）、 2.18 （s、3 H）、 2.23 （s、3 H）、 2.24 （s、3 H）、 6.95 （s、1 H）、 7.08 （s、1 H）ppm。

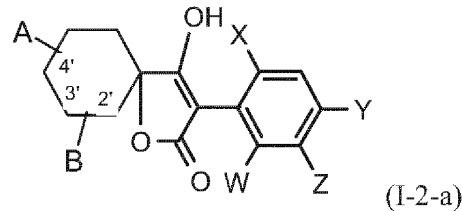
【0936】

実施例（I-2-a-1）と同様にして、そして一般的製造指針に従って、下記の式（I-2-a）の化合物が得られる。

【0937】

【化147】

10



【0938】

【表20】

実施例番号	W	X	Y	Z	A	B
I-2-a-2	CH_3	CH_3	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F
I-2-a-3	H	CH_3	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F
I-2-a-4	CH_3	CH_3	CH_3	H	4'-F	4'-F

20

分析

I-2-a-2

^1H NMR（400 MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ）： $\delta = 1.7 - 2.3$ （m、8 H）、 2.0 （s、3 H）、 2.18 （s、3 H）、 $7.07 - 7.34$ （m、6 H）ppm。

【0939】

I-2-a-3

^1H NMR（400 MHz、 $\text{d}_7\text{-DMF}$ ）： $\delta = 1.9 - 2.3$ （m、8 H）、 2.38 （s、3 H）、 7.38 （m、1 H）、 7.56 （m、3 H）、 7.61 （m、1 H）、 7.73 （m、2 H）ppm。

【0940】

I-2-a-4

^1H NMR（400 MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ）： $\delta = 1.78 - 2.28$ （m、8 H）、 2.07 （s、6 H）、 2.22 （s、3 H）、 6.89 （s、2 H）ppm。

【0941】

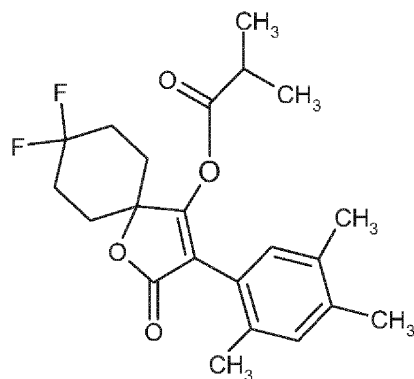
実施例（I-2-b-1）

【0942】

30

40

【化 1 4 8】



(I-2-b-1)

10

最初に、実施例（I-2-a-1）による化合物 100 mg（0.31 mmol）およびトリエチルアミン 38 mg（0.37 mmol）をジクロロメタン 5 mL を入れ、2-メチルプロピオニルクロライド 40 mg（0.37 mmol）を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌する。後処理のため、溶媒を減圧下に除去し、粗混合物を RP-18 シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（移動相勾配：アセトニトリル／水／ギ酸）によって精製する。

【0943】

収量：60 mg（理論量の 49%）。

20

【0944】

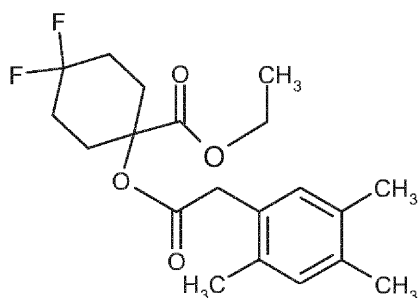
^1H NMR（400 MHz、 d_6 -DMSO）： δ = 1.0（d、6H）、1.9–2.2（m、8H）、2.10（s、3H）、2.18（s、3H）、2.2（s、3H）、2.72（m、1H）、6.82（s、1H）、7.02（s、1H）ppm。

【0945】

実施例（III-1）

【0946】

【化 1 4 9】



(III-1)

30

トルエン 30 mL 中の 1-ヒドロキシ 4, 4'-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸エチル 833 mg（4 mmol）および 2, 4, 5-トリメチルフェニルアセチルクロライド 787 mg（4 mmol）を 16 時間加熱還流する。後処理のため、溶媒を減圧下に除去し、残留物を 5% 強度水酸化ナトリウム水溶液とメチル tert-ブチルエーテルとの間で分配し、有機相を脱水し、濃縮する。

40

【0947】

粗生成物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル 100：15）によって精製する。

【0948】

収量：400 mg（理論量の 27%）。

【0949】

^1H NMR（400 MHz、 d_6 -DMSO）： δ = 1.12（t、3H）、1.7–2.0（m、8H）、2.15（s、6H）、2.18（s、3H）、3.65（s、

50

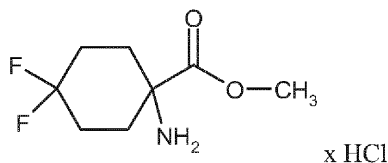
2 H)、4. 1 (q、2 H)、6. 93 (s、1 H)、6. 97 (s、1 H) ppm。

【0950】

実施例XV I - 1

【0951】

【化150】



10

最初に、アルゴン下で実施例XV I I - 1による化合物4. 3 gを0から5℃で、メタノール100 mLを入れる。塩化チオニル10 mLを滴下し、混合物を0℃で30分間、70℃で24時間攪拌する。混合物を冷却して5℃とし、沈殿を吸引濾過する。その溶液を、ロータリーエバポレータを用いて濃縮し、メチルtert-ブチルエーテルを用いて残留物を結晶化させる。

【0952】

収量：5. 2 g (定量的、まだ塩を含む。)

【0953】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 d_6 -DMSO) : δ = 1. 97 – 2. 33 (m、6 H)、2. 14 – 2. 17 (dm、2 H)、3. 78 (s、3 H、 CO_2CH_3)、9. 00 (br、3 H、 NH_3^+) ppm。

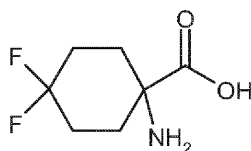
20

【0954】

実施例XV I I - 1

【0955】

【化151】



30

窒素ガス下に、実施例XV I I I - 1による化合物4. 1 gを30%強度KOH 100 mLに懸濁させ、混合物を終夜にて攪拌還流する。

【0956】

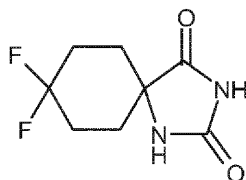
ロータリーエバポレータを用いて、混合物をその最初の体積の約25%まで濃縮し、0から10℃で濃HClによってpH 5. 5に調節する。ロータリーエバポレータを用いて溶液を濃縮し、脱水する。残留物(4. 3 g)を直接エステル化してXV I - 1とする。

【0957】

実施例XV I I I - 1

【0958】

【化152】



40

最初に、炭酸アンモニウム(33 g)およびシアン化ナトリウム(3. 5 g)を水100 mLに入れる。室温で開始して、4, 4'-ジフルオロシクロヘキサノン7. 7 gを滴

50

下し、反応混合物を55℃から60℃で24時間、次に0から5℃で2時間攪拌し、沈殿を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、乾燥させる。

【0959】

収量：10.1g（理論量の88%）。

【0960】

¹H NMR（400MHz、CD₃OD）：δ=1.77-1.84（m、2H）、1.93-2.09（m、4H）、2.17-2.28（m、2H）ppm。

【0961】

使用例

実施例1

フェドン（Phaedon）試験（PHAEEO噴霧処理）

溶媒：アセトン78.0重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリアルポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混和し、得られた濃厚液を乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

【0962】

白菜（*Brassica pekinensis*）の円板状スライスに所望濃度の活性化合物製剤を噴霧し、乾燥後に、マスタード・ビートル（*mustard beetle*）（*Phaedon cochleariae*）の幼虫を生息させる。

【0963】

7日後、%での効果を求める。100%は全ての甲虫幼虫が死亡したことを意味し、0%は死亡した甲虫幼虫がいなかったことを意味する。

【0964】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I-1-a-2、I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-5、I-1-a-6、I-1-a-7、I-1-a-8、I-1-a-9、I-1-a-12、I-1-a-13、I-1-a-15、I-1-a-16、I-2-a-2、I-2-a-3、I-2-a-4が、施用量500g/haで100%の効果を示す。

【0965】

実施例2

ツマジロクサヨトウ（*Spodoptera frugiperda*）試験（SPODFR噴霧処理）

溶媒：アセトン78.0重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリアルポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物1重量部を指定量の溶媒および乳化剤と混和し、得られた濃厚液を乳化剤含有水で希釈して所望の濃度とする。

【0966】

トウモロコシ（*Zea mays*）の葉の円板状スライスに所望濃度の活性化合物製剤を噴霧し、乾燥後、ツマジロクサヨトウ（*armyworm*）（*Spodoptera frugiperda*）の幼虫を寄生させる。

【0967】

7日後、%での効果を求める。100%は、全ての毛虫が死んだことを意味し、0%は、死んだ毛虫が無かったことを意味する。

【0968】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I-1-a-1、I-2-b-1が、施用量500g/haで83%の効果を示す。

【0969】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I-1-a-2、I-1-a-3、I-1

10

20

30

40

50

－a－4、I－1－a－6、I－1－a－12、I－1－a－16、I－2－a－2、I－2－a－3が、施用量500g／haで100%の効果を示す。

【0970】

実施例3

アブラムシ (Myzus) 試験 (MYZUPE噴霧処理)

溶媒：アセトン78重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化化合物製剤を製造するため、活性化化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を、乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

10

【0971】

全段階のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) がついた白菜 (*Brassica pekinensis*) の円板状スライスに、所望濃度の活性化化合物製剤を噴霧する。

【0972】

6日後、%での効果を求める。100%は全てのアブラムシが死亡したことを意味し、0%は死亡したアブラムシがいなかったことを意味する。

【0973】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I－1－a－3、I－1－a－4、I－1－a－16、I－1－c－1、I－2－a－3が、施用量500g／haで90%の効果を示す。

20

【0974】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I－1－a－1、I－1－a－2、I－1－a－5、I－1－a－6、I－1－a－7、I－1－a－8、I－1－a－9、I－1－a－10、I－1－a－12、I－1－a－13、I－1－a－14、I－1－a－15、I－1－b－1、I－2－a－1、I－2－a－2、I－2－a－4、I－2－b－1が、施用量500g／haで100%の効果を示す。

【0975】

実施例4

テトラニクス (Tetranychus) 試験、OP耐性 (TETRUR噴霧処理)

溶媒：アセトン78.0重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化化合物製剤を製造するため、活性化化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を、乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

30

【0976】

全段階のナミハダニ (*Tetranychus urticae*) がついたマメ葉 (*Phaseolus vulgaris*) の円板状スライスに、所望濃度の活性化化合物製剤を噴霧する。

【0977】

6日後、%での効果を求める。100%は全てのハダニが死亡したことを意味し、0%は死亡したハダニがいなかったことを意味する。

40

【0978】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I－1－a－2、I－1－a－12、I－2－a－2が、施用量500g／haで100%の効果を示す。

【0979】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I－1－a－4、I－1－a－10、I－1－a－13、I－1－a－15、I－1－a－16が、施用量100g／haで90%の効果を示す。

【0980】

50

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I-1-a-1、I-1-a-3、I-1-a-5、I-1-a-6、I-1-a-7、I-1-a-8、I-1-a-9、I-1-a-11、I-1-b-1、I-1-c-1が、施用量100g/haで100%の効果を示す。

【0981】

実施例5

サツマイモネコブセンチュウ (Meloidogyne incognita) 試験 (MELGIN)

溶媒：アセトン125重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳剤と混合し、得られた濃厚液を水で希釈して、所望の濃度とする。容器に、砂、活性化合物溶液、サツマイモネコブセンチュウ卵/幼虫懸濁液およびレタス種子を充填する。レタス種子が発芽し、植物が成長する。根に、こぶが形成される。14日後、%での殺線虫効果を、こぶの形成によって求める。100%は、こぶの形成が全く認められなかったことを意味し、0%は処理植物のこぶの数が未処理対照に相当することを意味する。

【0982】

この試験では、例えば下記製造例の化合物：I-1-a-2、I-1-a-10が、施用量20ppmで100%の効果を示す。

【0983】

実施例6

ヒツジキンバエ (Lucilia cuprina) 試験 (LUCICU)

溶媒：ジメチルスルホキシド

適切な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物10mgをジメチルスルホキシド0.5mLと混和し、得られた濃厚液を水で希釈して所望の濃度とする。所望の濃度の活性化合物調製液で処理した馬肉の入った容器に、ヒツジキンバエ (Lucilia cuprina) 幼虫約20匹を生息させる。

【0984】

2日後、%での死亡率を求める。100%は全ての幼虫が死んだことを意味し、0%は死んだ幼虫がなかったことを意味する。

【0985】

この試験では、例えば下記の製造例化合物：I-1-a-2が、100ppmの施用量で100%の活性を示す。

【0986】

実施例7

オウシマダニ (Boophilus microplus) 試験 (BOOPMI注射)

溶媒：ジメチルスルホキシド

適切な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物10mgを溶媒0.5mLと混和し、得られた濃厚液を溶媒で希釈して所望の濃度とする。得られた活性化合物溶液を腹部 (Boophilus microplus) に注射し、動物をシャーレに移し、温度/湿度調節した部屋で保管する。受精卵の位置によって活性を評価する。

【0987】

7日後、効果を%単位で求める。100%は、受精卵を産んだダニが全くいないことを意味する。

【0988】

この試験では、例えば下記の製造例化合物：I-1-a-2が、20μg/動物の施用量で80%の効果を示す。

【0989】

実施例8

1. 発芽前除草作用

単子葉および双子葉雑草および作物の種子を、木質繊維ポットで砂壤土に入れ、土で覆

10

20

30

40

50

う。次に、水和剤（WP）の形態で製剤した試験化合物を、水施用量 600 L/ha（変換値）で、0.2%の湿展剤を加えた水系懸濁液として、覆っている土の表面に各種用量で施用する。

【0990】

処理後、ポットを温室に入れ、試験植物のための良好な生育条件下に維持する。約3週間の試験期間後に、未処理対照との比較によって、試験植物に対する損傷の肉眼評価を行う（除草活性パーセント：100%活性＝植物が枯死、0%活性＝対照植物と同様）。

【0991】

上記の化合物に加えて、下記の化合物：I-1-a-8、I-1-b-1、I-1-c-1が、有効成分 320 g/haで発芽前法によって施用した場合に、スズメノテッポウ（*Alopecurus myosuroides*）、ヒエ（*Echinochloa crus-galli*）、ネズミムギ（*Lolium multiflorum*）およびエノコログサ（*Setaria viridis*）に対して90から100%の活性を示す。

10

【0992】

2. 発芽後除草作用

単子葉および双子葉雑草および作物の種子を、木質繊維ポットで砂壤土に入れ、土で覆い、良好な生育条件下で栽培する。播種から2から3週間後、試験植物を1葉期で処理する。次に、水和剤（WP）として製剤した試験化合物を、水施用量 600 L/ha（変換値）で、0.2%の湿展剤を加えて、植物の緑の部分に各種用量で噴霧する。試験植物を約3週間にわたり温室で至適な生育条件下に維持した後、製剤の活性を、未処理対照との比較で肉眼的に評点する（除草活性パーセント：100%活性＝植物が枯死、0%活性＝対照植物と同様）。

20

【0993】

上記の化合物に加えて、下記の化合物：I-1-a-1、I-1-a-8、I-1-a-11、I-1-c-1が、80 g/haで発芽後法によって施用した場合に、スズメノテッポウ（*Alopecurus myosuroides*）、ヒエ（*Echinochloa crus-galli*）、ネズミムギ（*Lolium multiflorum*）およびエノコログサ（*Setaria viridis*）に対して90から100%の活性を示す。

30

【0994】

上記の化合物に加えて、下記の化合物：I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-9が、80 g/haで発芽後法によって施用した場合に、ヒエ（*Echinochloa crus-galli*）、ネズミムギ（*Lolium multiflorum*）およびエノコログサ（*Setaria viridis*）に対して90から100%の活性を示す。

【0995】

実施例9：比較試験

フェドン（*Phaedon*）試験（PHAEEO噴霧処理）

溶媒：アセトン 78.0 重量部

40

ジメチルホルムアミド 1.5 重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル 0.5 重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物 1 重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混和し、得られた濃厚液を乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

【0996】

白菜（*Brassica pekinensis*）の円板状スライスに所望濃度の活性化合物製剤を噴霧し、乾燥後に、マスタード・ビートル（*mustard beetle*）（*Phaedon cochleariae*）の幼虫を生息させる。

【0997】

所望の期間後、%での活性を求める。100%は全ての甲虫幼虫が死亡したことを意味

50

し、0%は死亡した甲虫幼虫がいなかったことを意味する。

【0998】

この試験では、例えば下記製造例の化合物（表参照）が、先行技術より優れた効力を示す。

【0999】

アブラムシ（Myzus）試験（MYZUPE噴霧処理）

溶媒：アセトン78重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を、乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

10

【1000】

全段階のモモアカアブラムシ（*Myzus persicae*）がついた白菜（*Brassica pekinensis*）の円板状スライスに、所望濃度の活性化合物製剤を噴霧する。

【1001】

所望の期間後、%での活性を求める。100%は全てのアブラムシが死亡したことを意味し、0%は死亡したアブラムシがいなかったことを意味する。

【1002】

この試験では、例えば下記製造例の化合物（表参照）が、先行技術より優れた効力を示す。

20

【1003】

テトラニクス（Tetranychus）試験、OP-抵抗性（TETRUR噴霧処理）

溶媒：アセトン78.0重量部

ジメチルホルムアミド1.5重量部

乳化剤：アルキルアリールポリグリコールエーテル0.5重量部

好適な活性化合物製剤を製造するため、活性化合物1重量部を、指定量の溶媒および乳化剤と混合し、得られた濃厚液を、乳化剤含有水で希釈して、所望の濃度とする。

【1004】

全段階のナミハダニ（*Tetranychus urticae*）がついたマメ葉（*Phaseolus vulgaris*）の円板状スライスに、所望濃度の活性化合物製剤を噴霧する。

30

【1005】

所望の期間後、%での活性を求める。100%は全てのハダニが死亡したことを意味し、0%は死亡したハダニがいなかったことを意味する。

【1006】

この試験では、例えば下記製造例の化合物（表参照）が、先行技術より優れた効力を示す。

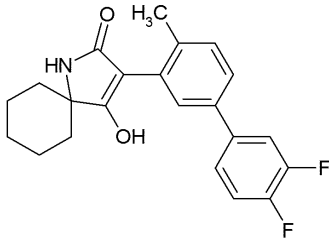
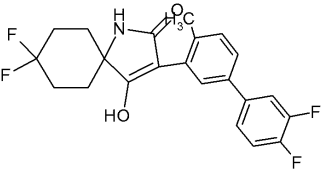
【1007】

40

表

【1008】

【表 20】

	構造		濃度	活性% d(日数)
先行技術 WO 2008/067911 表 1		PHAECO MYZUPE TETRUR	20g/ha 20g/ha 20g/ha	0 7d 0 6d 0 6d
本発明による I-a-15		PHAECO MYZUPE TETRUR	20g/ha 20g/ha 20g/ha	67 7d 100 6d 90 6d

10

図

図 1：腫瘍組織および相当する正常組織における A C C 1

- 1：健常乳房組織（2 検体）
- 2：乳房腫瘍組織（2 6 検体）
- 3：健常結腸組織（3 0 検体）
- 4：結腸腫瘍組織（7 1 検体）
- 5：健常肺組織（2 7 検体）
- 6：肺腫瘍組織（4 0 検体）
- 7：健常脾臓組織（2 2 検体）
- 8：脾臓腫瘍組織（1 9 検体）。

20

【図 1】

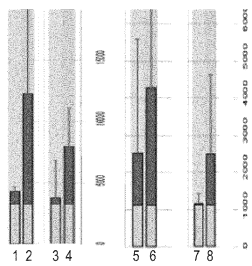


Fig. 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 235/02	(2006.01)	C 0 7 D 235/02	E
C 0 7 C 255/46	(2006.01)	C 0 7 C 255/46	
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 0 1 P 7/04	(2006.01)	A 0 1 P 7/04	
A 0 1 P 7/02	(2006.01)	A 0 1 P 7/02	
A 0 1 P 5/00	(2006.01)	A 0 1 P 5/00	
A 0 1 P 13/00	(2006.01)	A 0 1 P 13/00	
A 0 1 N 43/08	(2006.01)	A 0 1 N 43/08	H
A 0 1 N 43/38	(2006.01)	A 0 1 N 43/38	
A 0 1 N 47/06	(2006.01)	A 0 1 N 47/06	D
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(31)優先権主張番号 102011080405.6

(32)優先日 平成23年8月4日(2011.8.4)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ブレトシユナイダー, トーマス

ドイツ国、5 3 7 9 7・ローマー、タールシユトラーセ・2 9・ベー

(72)発明者 フイツシャー, ライナー

ドイツ国、4 0 7 8 9・モンハイム、ネリーザツクスーシユトラーセ・2 3

(72)発明者 レーア, シユテフアン

フランス国、6 9 0 0 6・リヨン、リユー・ビュゲ

(72)発明者 ガツツヴァイラー, エルマー

ドイツ国、6 1 2 3 1・バート・ナウハイム、アム・ナウハイマー・バツハ・2 2

(72)発明者 ゲルゲンス, ウルリヒ

ドイツ国、4 0 8 8 2・ラテインゲン、フエステルシユトラーセ・3 7

(72)発明者 ホイザーハーゲン, イゾルデ

ドイツ国、5 1 3 7 5・レバークーゼン、ドユーンフエルダー・シユトラーセ・2 2

(72)発明者 ハインマン, イネス

ドイツ国、6 5 7 1 9・ホフハイム、ユビーールシユトラーセ・1 3

(72)発明者 フェールステ, アルント

ドイツ国、5 0 6 7 4・ケルン、モーツアルトシユトラーセ・3-5

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2006/046778 (WO, A1)

特表2000-500442 (JP, A)

特表2010-511643 (JP, A)

特開平05-294953 (JP, A)

特表2002-513002 (JP, A)

Database REGISTRY, 2010年 9月10日, RN 1240529-10-5, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 28 September 2015

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D209/00-209/96

C07D307/00-307/94

C07C 1/00-409/44

C07B 31/00- 61/00

A01N 1/00- 65/48

A01P 1/00- 23/00

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)

(54)【発明の名称】 治療のための置換された3-(ピフェニル-3-イル)-8, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ [4. 5] デク-3-エン-2-オン類およびハロゲン-置換されたスピロ環状ケトエノール類