

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-505538

(P2015-505538A)

(43) 公表日 平成27年2月23日(2015.2.23)

(51) Int.Cl.

AO1N 43/713 (2006.01)
AO1N 43/653 (2006.01)
AO1P 3/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

F 1

AO1N 43/713
 AO1N 43/653
 AO1P 3/00
 C07D 401/06

テーマコード(参考)

4C063
 D 4H011

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁)

(21) 出願番号 特願2014-553493 (P2014-553493)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月18日 (2013.1.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年9月11日 (2014.9.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/022317
 (87) 国際公開番号 WO2013/110002
 (87) 国際公開日 平成25年7月25日 (2013.7.25)
 (31) 優先権主張番号 61/589,064
 (32) 優先日 平成24年1月20日 (2012.1.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 514145497
 ヴィアメット ファーマスティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 2
 7703, ダーラム, スイート 300,
 4505 エンペラー ブルバード
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】金属酵素阻害剤化合物

(57) 【要約】

本開示には農業上の抗真菌活性を有する化合物が記載されている。

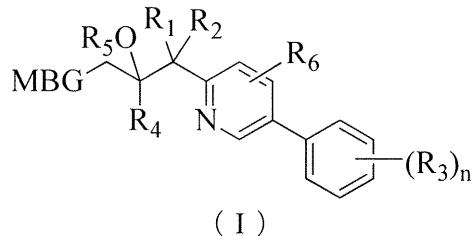
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

病原体によって罹患するリスクのある植物における前記病原体による病害を防除する方法であって、前記植物の1つおよび前記植物に隣接する領域と、式Iの組成物

【化1】



10

20

30

またはその塩とを接触させることを含み、式中、

MBGが任意に置換されたテトラゾリル、任意に置換されたトリアゾリルまたは任意に置換されたピラゾリルであり；

R₁がH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₂がH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₃がそれぞれH、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシリル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ(モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど)、NHCO(=O)CF₃またはOCF₂C(=O)OR₇であり；

R₄が、0個、1個、2個または3個の独立したR₃で任意に置換されたアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；

R₅がH、-P(=O)(OH)₂、-CH₂-O-P(=O)(OH)₂またはアミノで任意に置換された-C(=O)アルキルであり；

R₆がH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R₇がアルキルまたはシクロアルキルであり；

R₈がアルキルまたはハロアルキルであり；

nが0、1、2または3である

方法。

【請求項 2】

R₁がフルオロである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

R₂がフルオロである、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

R₁およびR₂がフルオロである、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

R₄が、0個、1個、2個または3個の独立したR₃で任意に置換されたフェニルである、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 6】

R₄が、0個、1個、2個または3個の独立したハロで任意に置換されたフェニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

R₄が、0個、1個、2個または3個の独立したフルオロで任意に置換されたフェニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

R₄が2,4-ジフルオロフェニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

50

R₅ が H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

R₅ が - P(=O)(OH)₂、- CH₂-O-P(=O)(OH)₂ またはアミノで任意に置換された - C(O)アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

R₁ がフルオロであり；

R₂ がフルオロであり；

R₄ が 2,4-ジフルオロフェニルであり；

R₅ が H である、

請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 2】

R₃ がそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり、

n が 1 または 2 である、

請求項 1 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 3】

R₃ がそれぞれ独立して、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり、

n が 1 である、

請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(1)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(2)；

3-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(3)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-1-(5-(4-イソプロポキシフェニル)ピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(4)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-1-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(5)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(6)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(7)；

1-(5-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ

40

50

フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (8) ;

1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (9) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (10) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (11) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (12) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル = 3 - アミノプロパノアート・塩酸塩 (13) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル = 2 - アミノアセタート・塩酸塩 (14) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (15) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (16) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (17) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (18) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (19) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (20) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (3 - (フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (21) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (22) ;

4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フェノール (23) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (3 - イソブロピルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (24) ;

10

20

30

40

50

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (25) ;

1 - (5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (26) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (27)

1 - (5 - (4 - (tert - プトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (28) ;

1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (29) ;

3 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フエノール (30) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (31) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (32) ;

1 - (4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フエニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン (33) ;

2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (34) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (35) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (36) ;

N - (4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フエニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (37) ;

1 - (5 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (38) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (39) ;

1 - (5 - (4 - ((ジフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (40) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (4 1) ;

4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド (4 2) ;

エチル = 2 - (4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2 , 2 - ジフルオロアセタート (4 3) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (4 4) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チオ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (4 5) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 3 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (4 6 および 4 7) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 3 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (4 8 および 4 9) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 3 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール (5 0 および 5 1) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 3 - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (5 2 および 5 3) ;

3 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール (5 4 および 5 5) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 3 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (5 6 および 5 7) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルニ水素ホスファート (5 8)

のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記病害を引き起こす病原体が真菌病原体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記組成物が殺虫剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記組成物が雑草防除剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記病害を引き起こす病原体が、ブルメリア (Blumeria) 、ポドスフェラ (Podosphaera) 、スフェロテカ (Sphaerotheca) 、ウンシヌラ (Uncinula) 、エリシフェ (Erysiphe) 、プクキニア (Puccinia) 、ファコスボラ (Phakopsora) 、ジムノスボランジウム (Gymnosporangium) 、ヘミレイア (Hemileia) 、ウロミセス (Uromyces) 、アルテルナリア (Alternaria) 、セルコスボラ (Cercospora) 、クラドスボリウム (Cladosporium) 、コクリオボルス (Cochliobolus) 、コレトリカム (Colletotrichum) 、マグナポルテ (Magnaporthe)

10

20

30

40

50

porthe)、マイコスフェレラ(*Mycosphaerella*)、フェオスフェリア(*Phaeosphaeria*)、ピレノフォラ(*Pyrenophora*)、ラムラリア(*Ramularia*)、リンコスポリウム(*Rhyncosporium*)、セプトリア(*Septoria*)、ベンチュリア(*Venturia*)、ウスチラゴ(*Ustilago*)、アスペルギルス(*Aspergillus*)、ペニシリウム(*Penicillium*)、ドレックスレラ(*Drechslera*)、フサリウム(*Fusarium*)、ボトリチス(*Botrytis*)、ジベレラ(*Gibberella*)、リゾクトニア(*Rhizoctonia*)、シュードセルコスボレラ(*Pseudocercospora*)、スクレロティニア(*Sclerotinia*)、ヘルミントスボリウム(*Helminthosporium*)、スタゴノスボラ(*Stagonospora*)、エクセロヒルム(*Exserohilum*)およびピリキュラリア(*Pyricalaria*)から選択される少なくとも1つの属に属する植物真菌病原体である、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記病害がリンゴ黒星病、コムギ葉枯病、テンサイ褐斑病、ラッカセイ褐斑病、キュウリ炭疽病、コムギ葉さび病、ブドウうどんこ病、コムギうどんこ病および黒シガトカ病のうちの1つである、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記病原体が、リンゴ黒星病菌(*Venturia inaequalis*)、コムギ葉枯病菌(*Septoria tritici*)、テンサイ褐斑病菌(*Cercospora beticola*)、ラッカセイ褐斑病菌(*Cercospora arachidicola*)、ウリ類炭疽病菌(*Colletotrichum lagenarium*)、コムギ黒さび病菌(*Puccinia graminis f. sp. tritici*)、ブドウうどんこ病菌(*Uncinula necator*)、うどんこ病菌(*Blsrumeria graminis*)およびバナナ黒シガトカ病菌(*Mycosphaerella fijiensis*)のうちの1つである、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記組成物が農業上許容される担体を含む、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は2012年1月20日に出願された米国仮特許出願第61/589,064号の利益を主張するものであり、上記出願の内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【背景技術】

【0002】

殺真菌剤とは、天然起源または合成起源であり、農業と関係のある真菌によって引き起こされる損傷から植物を保護し、治癒するよう作用する化合物のことである。一般に、あらゆる状況で単一の殺真菌剤が有用であるとは限らない。したがって、より性能が高く、容易に使用でき、コストが低い殺真菌剤を製造するために研究が続けられている。

【0003】

本開示は、下に示す式Iの化合物およびその誘導体ならびにその殺真菌剤としての使用に関する。本開示の化合物によって子囊菌類、担子菌類、不完全菌類および卵菌類に対する防御を行うことができる。

【発明の概要】

【0004】

病原体によって罹患するリスクのある植物における病原体による病害を防除する方法であって、植物の1つおよび植物に隣接する領域と、式Iの組成物

10

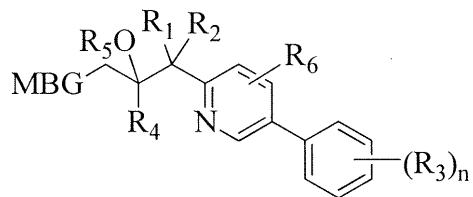
20

30

40

50

【化1】



(I)

またはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグとを接触させることを含み、式中、

MBGが任意に置換されたテトラゾリル、任意に置換されたトリアゾリルまたは任意に置換されたピラゾリルであり；

R₁がH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₂がH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₃が独立してH、アルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり；

R₄が、0個、1個、2個または3個の独立したR₃で任意に置換されたヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；

R₅がH、-P(=O)(OH)₂、-CH₂-O-P(=O)(OH)₂またはアミノで任意に置換された-C(=O)アルキルであり；

R₆がH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R₇がアルキルまたはシクロアルキルであり；

R₈がアルキルまたはハロアルキルであり；

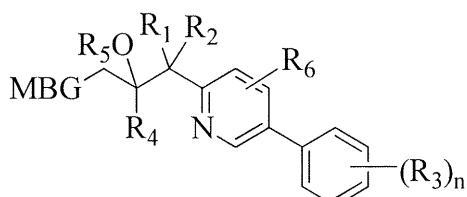
nが0、1、2または3である、

方法。

【0005】

また別の態様は式Iの組成物

【化2】



(I)

またはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグであり、式中、

MBGは任意に置換されたテトラゾリル、任意に置換されたトリアゾリルまたは任意に置換されたピラゾリルであり；

R₁はH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₂はH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R₃は独立してH、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり；

10

20

30

40

50

R_4 は、0個、1個、2個または3個の独立した R_3 で任意に置換されたアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；

R_5 はH、-P(=O)(OH)₂、-CH₂-O-P(=O)(OH)₂またはアミノで任意に置換された-C(=O)アルキルであり；

R_6 はハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R_7 はアルキルまたはシクロアルキルであり；

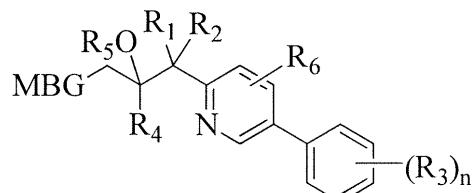
R_8 はアルキルまたはハロアルキルであり；

nは0、1、2または3である。

【0006】

また別の態様は式Iの組成物

【化3】



(I)

またはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグであり、式中、

MBGは任意に置換されたテトラゾリル、任意に置換されたトリアゾリルまたは任意に置換されたピラゾリルであり；

R_1 はH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R_2 はH、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R_3 は独立してH、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシル、ハロチオアルキル、チオシアナート、S(=O)₂R₇、ニトロ、C(=O)CF₃、C(=O)OR₇、C(=O)NR₇R₈、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり；

R_4 は0個、1個、2個または3個の独立した R_3 で任意に置換されたアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；

R_5 はH、-P(=O)(OH)₂、-CH₂-O-P(=O)(OH)₂またはアミノで任意に置換された-C(=O)アルキルであり；

R_6 は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R_7 はアルキルまたはシクロアルキルであり；

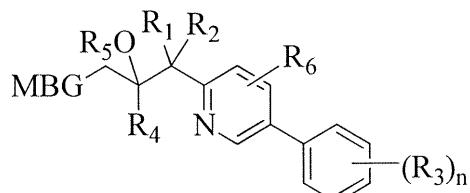
R_8 はアルキルまたはハロアルキルであり；

nは0、1、2または3である。

【0007】

また別の態様は式Iの組成物

【化4】



(I)

またはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグであり、式中、

MBGは任意に置換されたテトラゾリル、任意に置換されたトリアゾリルまたは任意に

10

20

30

40

50

置換されたピラゾリルであり；

R_1 は H、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R_2 は H、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

R_3 は独立して H、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシリ、ハロチオアルキル、チオシアナート、 $S(O)$ 、 R_7 、ニトロ、 $C(=O)CF_3$ 、 $C(=O)OR_7$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）、 $NHC(=O)CF_3$ または $OCC_2C(=O)OR_7$ であり；

R_4 は 0 個、1 個、2 個または 3 個の独立した R_3 で任意に置換されたアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；

R_5 は H、-P(O)(OH)₂、-CH₂-O-P(O)(OH)₂ またはアミノで任意に置換された -C(O) アルキルであり；

R_6 は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R_7 は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_8 は水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

n は 0、1、2 または 3 である。

【0008】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、MBG は任意に置換された 1H-テトラゾール-1-イル、任意に置換された 2H-テトラゾール-2-イル、任意に置換された 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、任意に置換された 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルまたは任意に置換された 1H-ピラゾール-3-イルである。

【0009】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、MBG は非置換 1H-テトラゾール-1-イル、非置換 2H-テトラゾール-2-イル、非置換 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、非置換 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルまたは非置換 1H-ピラゾール-3-イルである。

【0010】

また別の態様は本明細書の式の化合物であって、4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)フェノール(23)でも 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(27)でもない化合物である。

【0011】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、MBG は 1H-テトラゾール-1-イルである。

【0012】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_1 はフルオロである。

【0013】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_2 はフルオロである。

【0014】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_1 および R_2 はフルオロである。

【0015】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_1 はアルキルである。

【0016】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_1 はメチルである。

【0017】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_1 はメチルであり、 R_2 はフル

10

20

30

40

50

オロである。

【0018】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_3 は独立してシクロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、チオシアナート、 $S(O)_2R_7$ 、ニトロ、 $C(=O)CF_3$ 、 $C(=O)OR_7$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、アミノ、環状アミノである。

【0019】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_4 は 0 個、1 個、2 個または 3 個の独立した R_3 で任意に置換されたフェニルである。

【0020】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_4 は 0 個、1 個、2 個または 3 個の独立したハロで任意に置換されたフェニルである。

【0021】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_4 は 0 個、1 個、2 個または 3 個の独立したフルオロで任意に置換されたフェニルである。

【0022】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_4 は 2,4-ジフルオロフェニルである。

【0023】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_5 は H である。

【0024】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_5 はアミノ置換アシルである。

【0025】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_6 は H である。

【0026】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、 R_6 はハロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシである。

【0027】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、n は 1、2 または 3 である。

【0028】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、
 R_1 はフルオロであり；
 R_2 はフルオロであり；
 R_4 は 2,4-ジフルオロフェニルであり；
 R_5 は H である。

【0029】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、
 R_3 はそれぞれ独立して、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシであり、

n は 1 または 2 である。

【0030】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、
 R_3 はそれぞれ独立して、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシであり、
n は 1 である。

【0031】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、
 R_3 はそれぞれ独立して、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシであり、
n は 1 である。

10

20

30

40

50

【0032】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、

R_1 はメチルであり；

R_2 はフルオロであり；

R_3 は独立して H、アルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシリ、ハロチオアルキル、チオシアナート、 $S(O)_{2}R_7$ 、ニトロ、 $C(=O)CF_3$ 、 $C(=O)OR_7$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）である。

10

【0033】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、

R_3 はそれぞれ独立して、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシリ、ハロチオアルキル、チオシアナート、 $S(O)_{2}R_7$ 、ニトロ、 $C(=O)CF_3$ 、 $C(=O)OR_7$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり、

n は 1 である。

【0034】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、

R_3 はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、チオアルキル、ヒドロキシリ、ハロチオアルキル、チオシアナート、 $S(O)_{2}R_7$ 、ニトロ、 $C(=O)CF_3$ 、 $C(=O)OR_7$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、アミノ、環状アミノ（モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N-アルキルピペリジノなど）であり、

20

n は 1 または 2 である。

【0035】

また別の態様は本明細書の式の化合物であり、式中、

R_3 はそれぞれ独立して、4-シアノ、4-トリフルオロメチル、3-シアノ、4-イソプロポキシ、4-フルオロ、3-トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシ、3-クロロ、4-クロロ、2-フルオロ、5-フルオロ、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)、4-(3,3,3-トリフルオロ、2,2-ジフルオロプロポキシ)、2,5-ジフルオロ、3-フルオロ、4-ヒドロキシ、3-イソプロビル、3,4-ジフルオロ、3-ジフルオロメトキシ、4-トリフルオロメチルチオ、4-t-ブトキシ、4-クロロ-3-フルオロ、3-ヒドロキシ、3-トリフルオロメチル、4-ニトロ、4-トリフルオロメチルカルボニル、H、4-モルホリノ、4-(トリフルオロアセトアミド)、4-(ジフルオロメトキシ)、4-(ジフルオロメチルチオ)、4-(2,2,2-トリフルオロエチル)、4-(メチルアミド)、4-(O-CF₂C(O)OEt)、4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)または4-(2,2,2-トリフルオロエチルチオ)である。

30

【0036】

特定の場合には、本発明の化合物は次に挙げる式 I (およびその農業上許容される塩、溶媒和物または水和物) から選択される：

4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(1)；

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(2)；

40

50

3 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (3) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (4) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (5) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (3 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (6) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (7) ;

1 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (8) ;

1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (9) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (10) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフォルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (11) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (12) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフォルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル = 3 - アミノプロパノアート・塩酸塩 (13) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフォルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル = 2 - アミノアセタート・塩酸塩 (14) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (15) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (16) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフォルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (17) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (18) ;

2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (19) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (20) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (3 - (フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (21) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (22) ;
 4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フェノール (23) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (3 - イソブロピルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (24) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (25) ;
 1 - (5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (26) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (27) ;
 1 - (5 - (4 - (tert - ブトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (28) ;
 1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (29) ;
 3 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フェノール (30) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (31) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (32) ;
 1 - (4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン (33) ;
 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (34) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (35) ;
 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - モルホ

10

20

30

40

50

リノフェニル)ピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(36);

N-(4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(37);

1-(5-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(38);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(39);

1-(5-(4-(ジフルオロメチル)チオ)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(40);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(41);

4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド(42);

エチル=2-(4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)-2,2-ジフルオロアセタート(43);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(44);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(45);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-1-(1H-テトラゾール-1-イル)-3-(5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)ブタン-2-オール(46および47);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-3-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1-(2H-テトラゾール-2-イル)ブタン-2-オール(48および49);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-3-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1-(1H-テトラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(50および51);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-1-(1H-テトラゾール-1-イル)-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブタン-2-オール(52および53);

3-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-1-(1H-テトラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(54および55);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-1-(1H-テトラゾール-1-イル)-3-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)ブタン-2-オール(56および57);

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルニ水素ホスファート(58)。

10

20

30

40

50

【0037】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物と農業上許容される担体とを含む農業用組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0038】

定義

本発明がさらに容易に理解されるよう、便宜上、特定の用語を最初にここで定義する。

【0039】

「単離（された）」、「精製（された）」または「生物学的に純粋な」という用語は、天然の状態でみられるときに通常伴う成分を実質的にまたは本質的に含まない物質を指す。通常、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーなどの分析化学的手法を用いて、純度および均質性が決定される。具体的には、諸実施形態では、化合物は少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、さらに好ましくは少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも99%の純度である。10

【0040】

「農業上有効な量」という用語は、処置する病態または障害の1つ以上の症状の発症を予防するか、このような症状をある程度軽減するのに十分な投与化合物の量を指す。

【0041】

「キラル」という用語は鏡像パートナーとの重ね合せが不可能な特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語はその鏡像パートナーとの重ね合せが可能な分子を指す。20

【0042】

「ジアステレオ異性体」という用語は、非対称中心が2つ以上あり、分子が互いに鏡像関係にはない立体異性体を指す。

【0043】

「鏡像異性体」という用語は、互いに重ね合せが可能な鏡像関係にはない、化合物の2つの立体異性体を指す。2つの鏡像異性体の等モル混合物を「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ぶ。

【0044】

「異性体」または「立体異性体」という用語は、化学構造は同じであるが、空間内での原子または基の配置が異なる化合物を指す。30

【0045】

「プロドラッグ」という用語は、in vivoで代謝され得る部分を有する化合物を包含する。プロドラッグは一般に、エステラーゼをはじめとする機序によってin vivoで代謝されて活性薬物になる。プロドラッグの例およびその使用は当該技術分野で周知である（例えば、Bergeら（1977）"Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい）。プロドラッグは、化合物を最終的に単離および精製する際に、あるいは遊離酸形態またはヒドロキシルの精製化合物を適切なエステル化剤と別々に反応させることによって、in situで調製することができる。カルボン酸で処理することによりヒドロキシル基をエステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例としては、置換および非置換、分岐または非分岐の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ-低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ-低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール-低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロまたはメトキシ置換基で置換された）アリールおよびアリール-低級アルキルエステル、アミド、低級-アルキルアミド、ジ-低級アルキルアミドならびにヒドロキシアミドが挙げられる。好ましいプロドラッグ部分はプロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。このほか、in vivoで他40

の機序により活性型に変換されるプロドラッグが包含される。諸態様では、本発明の化合物は本明細書のいずれかの式のプロドラッグである。

【0046】

「a」、「an」および「the」という用語は、「特許請求の範囲」を含めた本願で使用される場合、「1つ以上」を指す。したがって、例えば、「試料(a sample)」と言う場合、それは文脈的に明らかにそうではない(例えば、複数の試料である)場合などを除いて、複数の試料を包含する。

【0047】

本明細書および「特許請求の範囲」全体を通して、「含む(comprise、comprises)」および「含んでいる(comprising)」という語は、文脈上別の意味に解釈する必要がある場合を除いて非排他的な意味で用いられる。10

【0048】

本明細書で使用される「約」という用語は、数値に関する場合、明記された量から、いくつかの実施形態では±20%、いくつかの実施形態では±10%、いくつかの実施形態ではその量から±5%、いくつかの実施形態では±1%、いくつかの実施形態では±0.5%およびいくつかの実施形態では±0.1%のばらつきを包含するものとし、したがって、ばらつきは本開示の方法を実施する、あるいは本開示の組成物を用いるのに適当なものである。

【0049】

本発明の化合物はさらに、いずれかの幾何配置を有するオレフィンを包含する。「Z」は「シス」(同じ側の)立体配置を指す語であるのに対して、「E」は「トランス」(反対側の)立体配置を指す語である。キラル中心の命名法に関して、「d」および「l」立体配置という用語はIUPAC Recommendationsによって定義される通りのものである。ジアステレオ異性体、ラセミ体、エピマーおよび鏡像異性体という用語の使用に関して、これらは調製物の立体化学を記載するのに通常の文脈で使用されるものとする。20

【0050】

本明細書全体を通して使用される「R」という用語は、特に明記されない限り、C₁~₈アルキル、C₃~₈アルケニルまたはC₃~₈アルキニルからなる基を指す。

【0051】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、炭素原子を1~12個含む直鎖状または分岐状炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、C₁~C₆アルキル鎖を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルおよびn-ペンチルが挙げられる。アルキル基は任意に1つ以上の置換基で置換されていてよい。30

【0052】

「アルケニル」という用語は、直鎖であっても岐鎖であってもよく、2~12個の炭素原子と少なくとも1つの炭素間二重結合とを含む不飽和炭化水素鎖を指す。アルケニル基は任意に1つ以上の置換基で置換されていてよい。

【0053】

「アルキニル」という用語は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、2~12個の炭素原子と少なくとも1つの炭素間三重結合とを含む不飽和炭化水素鎖を指す。アルキニル基は任意に1つ以上の置換基で置換されていてよい。40

【0054】

アルケニル基およびアルキニル基のsp²またはsp炭素は、任意選択でアルケニル基およびアルキニル基の結合点であってよい。

【0055】

「アルコキシ」という用語は、特に明記されない限り、RがC₁~₈アルキル、C₃~₈アルケニルまたはC₃~₈アルキニルである-O-R置換基を指す。

【0056】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ(hal、halo)」という用語は - F、 - Cl、 - Br または - I を意味する。

【0057】

「ハロアルコキシ」という用語は、R が Cl、F、I もしくは Br またはその組合せによって全部または一部置換された - OR 置換基を指す。ハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシおよび 2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0058】

「シクロアルキル」という用語は、飽和環を少なくとも 1 つ有するか、非芳香環を少なくとも 1 つ有する炭化水素 3 ~ 8 員単環系または 7 ~ 14 員二環系を指し、非芳香環はある程度の不飽和度を有する。シクロアルキル基は任意に 1 つ以上の置換基で置換されていてよい。一実施形態では、シクロアルキル基の各環の 0 個、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子が置換基で置換されていてよい。シクロアルキル基の代表的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロペニテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。

10

【0059】

「アリール」という用語は、炭化水素单環、二環または三環式芳香環系を指す。アリール基は任意に 1 つ以上の置換基で置換されていてよい。一実施形態では、アリール基の各環の 0 個、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の原子が置換基で置換されていてよい。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。

20

【0060】

「ヘテロアリール」という用語は、单環式の場合は環ヘテロ原子を 1 ~ 4 個、二環式の場合はヘテロ原子を 1 ~ 6 個、三環式の場合はヘテロ原子を 1 ~ 9 個有する芳香族 5 ~ 8 員单環、8 ~ 12 員二環または 11 ~ 14 員三環環系を指し、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、残りの環原子は炭素（特に明示されない限り、しかるべき数の水素を有する）である。ヘテロアリール基は任意に 1 つ以上の置換基で置換されていてよい。一実施形態では、ヘテロアリール基の各環の 0 個、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子が置換基で置換されていてよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキノリニル、インダゾリルなどが挙げられる。

30

【0061】

「含窒素ヘテロアリール」という用語は、单環式の場合は環窒素ヘテロ原子を 1 ~ 4 個、二環式の場合は環窒素ヘテロ原子を 1 ~ 6 個、三環式の場合は環窒素ヘテロ原子を 1 ~ 9 個有するヘテロアリール基を指す。

【0062】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、单環式の場合はヘテロ原子を 1 ~ 3 個、二環式の場合はヘテロ原子を 1 ~ 6 個、三環式の場合はヘテロ原子を 1 ~ 9 個含む非芳香族 3 ~ 8 員单環、7 ~ 12 員二環または 10 ~ 14 員三環系を指し、前記ヘテロ原子は O、N、S、B、P または Si から選択され、非芳香族環系は完全に飽和している。ヘテロシクロアルキル基は任意に 1 つ以上の置換基で置換されていてよい。一実施形態では、ヘテロシクロアルキル基の各環の 0 個、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子が置換基で置換されていてよい。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チイレニルなどが挙げられる。

40

【0063】

「アルキルアミノ」という用語は、1 つまたは 2 つのアルキル基でさらに置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、1 つ以上のアミノ基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシリアルキル」

50

という用語は、1つ以上のヒドロキシル基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニルおよびアルキルカルボニルアルキルのアルキルまたはアリール部分は、任意に1つ以上の置換基で置換されていてよい。

【0064】

本明細書の方法に有用な酸および塩基は当該技術分野で公知のものである。酸触媒とは任意の酸性化学物質のことであり、自然な状態で無機物質（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）であっても有機物質（例えば、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフラート）であってもよい。酸は、触媒量でも化学量論量でも化学反応を促進するのに有用である。塩基とは任意の塩基性化学物質のことであり、自然な状態で無機物質（例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム）であっても有機物質（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であってもよい。塩基は、触媒量でも化学量論量でも化学反応を促進するのに有用である。

10

【0065】

アルキル化剤とは、問題の官能基（例えば、アルコールの酸素原子、アミノ基の窒素原子）のアルキル化を生じさせることができる任意の試薬のことである。アルキル化剤は、本明細書に引用されている参考文献のものを含め当該技術分野で公知であり、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル、臭化ベンジルまたは塩化ベンジル）、硫酸アルキル（例えば、硫酸メチル）をはじめとする当該技術分野で公知のアルキル基・脱離基の組合せが挙げられる。脱離基とは反応（例えば、脱離反応、置換反応）時に分子から離脱することができる任意の安定な化学種のことであり、本明細書に引用されている参考文献のものを含め当該技術分野で公知であり、ハロゲン化物（例えば、I-、Cl-、Br-、F-）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、-OMe、-O-t-Bu）、アシルオキシアニオン（例えば、-OAc、-OC(O)CF₃）、スルホン酸（例えば、メシリ、トシリ）、アセトアミド（例えば、-NHCO(O)Me）、カルバミン酸（例えば、N(Me)C(O)Ot-Bu）、ホスホン酸（例えば、-OP(O)(OEt)₂）、水またはアルコール（プロトン性条件）などが挙げられる。

20

【0066】

特定の実施形態では、任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）上の置換基は、その基のいずれの原子の位置にあってもよく、置換され得る任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）は、任意に1つ以上の置換基（同じものであっても、異なるものであってもよい）によりそれぞれ水素原子に代わって置換されていてよい。適切な置換基の例としては、特に限定されないが

30

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカブトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニルまたはアリールアミノ-置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナート、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、メルカブトアルコキシ、N-ヒドロキシアミジニルまたはN'-アリ

40

50

ール、N' - ヒドロキシアミジニルが挙げられる。

【0067】

本発明の化合物は有機合成の分野で公知の手段によって作製することができる。反応条件を最適化し、必要に応じて生成物との競合を最小限に抑える方法は当該技術分野で公知である。反応の最適化およびスケールアップには高速パラレル合成装置およびコンピュータ制御のマイクロリアクターを用いるのが有利であろう(例えば、Design And Optimization in Organic Synthesis, 第2版, Carlson R編, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnsch, K. ('a'にウムラウトあり)ら, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 406; およびそこに記載されている参考文献)。市販の構造検索が可能なデータベースソフトウェア、例えば, SciFinder (登録商標) (CAS division of the American Chemical Society) およびCrossFire Beilstein (登録商標) を用いることによって、あるいはor by appropriate keyword searching using an internet search engineなどのGoogle (登録商標) などのインターネット検索エンジンを使用するしかるべきキーボード検索または米国特許商標庁テキストデータベースなどのキーボードデータベースによって、当業者がほかの反応スキームおよびプロトコルを決定することができる。

10

【0068】

このほか、本明細書の化合物は特定の結合周囲での結合回転が制限される結合、例えば、環または二重結合に起因する制限のある結合(例えば、炭素間結合)を含む場合がある。したがって、シス/トランスおよびE/Z異性体が本発明に明示的に含まれる。本明細書の化合物はほかにも、複数の互変異性型で表される場合があり、このような場合、本発明は、単一の互変異性型のみが表されていても本明細書に記載の化合物のあらゆる互変異性型を明示的に含む。本明細書のこのような化合物のこのような異性体はすべて、本発明に明示的に含まれる。本明細書に記載の化合物のあらゆる結晶形および多形が本発明に明示的に含まれる。このほか、本発明の化合物を含む抽出物および画分が含まれる。異性体という用語は、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、位置異性体、構造異性体、回転異性体、互変異性体などを包含するものとする。不斉中心を1つ以上含む化合物、例えばキラル化合物では、鏡像異性体が多量に存在する化合物、ラセミ体またはジアステレオ異性体混合物を用いて本発明の方法を実施することができる。

20

【0069】

鏡像異性体が多量に存在する好ましい化合物は、鏡像体過剰率が50%以上、より好ましくは化合物の鏡像体過剰率が60%、70%、80%、90%、95%、98%または99%以上である。好ましい実施形態では、本発明のキラル化合物の鏡像異性体またはジアステレオ異性体を1種類のみ細胞または対象に投与する。

30

【0070】

式Iの化合物を農薬として許容される酸付加塩に製剤化することができる。非限定的な例を挙げると、アミン官能基は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、アスペラギン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシメタンスルホン酸およびヒドロキシエタンスルホン酸と塩を形成し得る。ほかにも非限定的な例を挙げると、酸性官能基は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属に由来する塩ならびにアンモニアおよびアミンに由来する塩を含めた塩を形成し得る。好ましいカチオンとしては、ナトリウム、カリウムおよびマグネシウムが挙げられる。

40

【0071】

式Iの化合物を塩誘導体に製剤化することができる。非限定的な例を挙げると、遊離塩基と、塩を形成するのに十分な量の所望の酸とを接触させることにより、塩誘導体を調製することができる。塩を希薄な水酸化ナトリウム(NaOH)水溶液、炭酸カリウム水溶

50

液、アンモニア水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液などの適切な希薄塩基水溶液で処理することにより、遊離塩基を再生され得る。例を挙げると、2,4-Dなどの農薬は多くの場合、ジメチルアミン塩に変換することによって水に溶けやすくなる。

【0072】

適切な塩としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属に由来する塩ならびにアンモニアおよびアミンに由来する塩を含めた塩が挙げられる。好ましいカチオンとしては、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび下式のアミニウムカチオン：



が挙げられ、式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素または任意に1つ以上のヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオもしくはフェニル基によって置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ アルケニルもしくは $C_3 \sim C_{12}$ アルキニルを表し、ただし、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} には立体的に互換性がある。さらに、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のうちの任意の2つが一緒になって、1~12個の炭素原子と2個以下の酸素または硫黄原子とを含む脂肪族二官能性部分となっていてもよい。式Iの化合物の塩は、式Iの化合物を水酸化ナトリウムなどの金属水酸化物、アンモニア、トリメチルアミン、ジエタノールアミン、2-メチルチオプロピルアミン、ビスアリルアミン、2-ブトキシエチルアミン、モルホリン、シクロドデシルアミンもしくはベンジルアミンなどのアミンまたは水酸化テトラメチルアンモニウムもしくは水酸化コリンなどのテトラアルキルアンモニウム水酸化物で処理することによって調製することができる。アミン塩は水溶性で、望ましい水性除草組成物の調製に役立つため、式Iの化合物の好ましい形態である場合が多い。

10

20

20

【0073】

塩と塩基または酸とを接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより、中性型の化合物を再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度のような特定の物理的特性の点で各種形態と異なっているが、ほかの点では、塩は本発明の目的に関して化合物の親形態と同等なものである。

30

【0074】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグとは、生理的条件下で化学変化を受けて本発明の化合物を生じやすい化合物のことである。さらに、ex vivo環境での化学的または生化学的方法によってプロドラッグを本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグを適切な酵素または化学試薬とともに経皮パッチリザーバーに入れれば、プロドラッグを徐々に本発明の化合物に変換することができる。

40

【0075】

本発明のある化合物は、非溶媒和形態でも、水和形態を含めた溶媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等なものであり、本発明の範囲に包含されるものとする。本発明のある化合物は多結晶型でも非晶型でも存在し得る。一般に、本発明で考慮される使用に関してはあらゆる物理的形態が同等のものであり、本発明の範囲内にあるものとする。

50

【0076】

本明細書の化合物および組成物は、植物における病原体による病害を予防または防除する方法に使用することができ、本明細書の化合物と、植物（例えば、種子、苗、草、雑草、穀物）または植物に隣接する領域とを接触させることを含むものである。本明細書の化合物および組成物は、対象植物や田畠をはじめとする農業領域に化合物または組成物を投与する（例えば、接触させる、塗布する、吹き付ける、噴霧する、散布するなど）ことによって植物や田畠をはじめとする農業領域を処置するのに用いることができる。投与は発生前に実施しても発生後に実施してもよい。投与は処置レジメンであっても予防レジメンであってもよい。したがって、本明細書の化合物、組成物および農業での使用には、芝生、芝地、観賞植物、家庭および園芸、農業の領域および牧草地への適用が含まれる。病原体は植物に対する任意の病原体であってよく、本明細書に記載されるものを包含する。

【0077】

本開示の1つの実施形態は、植物病原性生物による攻撃からの植物の保護または植物病原性生物が侵入した植物の処置での式Iの化合物の使用であり、この使用は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を土壤、植物、植物の一部分、葉および／または種子に適用することを含む。

【0078】

さらに、本開示のまた別の実施形態は、式Iの化合物と植物学的に許容される担体物質とを含み、植物病原性生物による攻撃からの植物の保護および／または植物病原性生物が侵入した植物の処置に有用な組成物である。

【0079】

本開示の化合物は化合物またはその化合物を含む製剤として、様々な既知の技術のいずれかにより適用することができる。例えば、様々な真菌を防除するために、植物の商業的価値を損なうことなく、化合物を植物の根、種子または葉に適用することができる。

10

【0080】

本開示の化合物は、1つ以上の式Iの化合物を農業上または植物学的に許容される担体とともに含む製剤の形態で適用するのが好ましい。本明細書の化合物を含む組成物は、例えば、直接吹き付けることができる水溶液、粉末、懸濁剤のほか、高濃度の水性、油性またはその他の懸濁剤または分散剤、乳剤、油性分散剤、ペースト剤、粉剤、塗布用物質または顆剤の形態で吹付け、噴霧、散布、塗布または注入によって用いることができる。

【0081】

本開示では、1つ以上の化合物を殺真菌剤として送達および使用するために製剤化することができるあらゆる媒体が考慮される。通常、製剤を水性懸濁剤または乳剤として適用する。水性使用形態のものはエマルション濃縮物、懸濁剤、ペースト剤、水和性粉末または水分散性粒剤に水を加えることによって調製することができる。乳剤、ペースト剤または油性分散液剤を調製するためには、湿潤剤、粘着付与剤、分散剤または乳化剤によって物質または油もしくは溶媒に溶かした物質を水中で均一化する。しかし、活性物質、湿潤剤、粘着付与剤、分散剤または乳化剤および適切な場合は溶媒または油からなる濃縮物を調製することも可能であり、このような濃縮物は水で希釈するのに適している。

20

【0082】

水和性粉末は圧縮して水分散性粒剤を形成することが可能であり、1つ以上の式Iの化合物、不活性な担体、界面活性剤の密な混合物を含むものである。水和性の粉末中の化合物の濃度は水和性粉末の総重量に対して約10重量パーセント～約90重量パーセント、より好ましくは約25重量パーセント～約75重量パーセントであり得る。水和性粉末製剤の調製では、化合物を任意の微粉化した固体、例えばプロフィライト(p r o p h y l i t e)、タルク、白亜、セッコウ、フラー土、ベントナイト、アタパルジヤイト、デンプン、カゼイン、グルテン、モンモリロナイト粘土、ケイソウ土、精製ケイ酸塩などと混合し得る。このような操作では通常、微粉化した担体および界面活性剤と化合物(1つまたは複数)とを混ぜ合わせて製粉する。

30

【0083】

粒剤、例えば、コーティング粒剤、含浸粒剤および均質粒剤は、有効成分(例えば、本明細書の化合物)を固体担体と結合させることによって調製することができる。固体担体には、シリカ、シリカゲル、ケイ酸塩、タルク、カオリン、石炭岩、石灰、白亜、ボール、黄土、粘土、ドロマイド、ケイソウ土、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、粉にした合成物質などの鉱物土、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、尿素などの肥料ならびに穀物粉、樹皮粉、木粉および堅果殼粉などの植物由来の製品、セルロース粉末またはその他の固体担体がある。

40

【0084】

本明細書の化合物は植物、田畠またはその他の農業領域への投与に適した通常の錠剤、カプセル剤、固形剤、液剤、乳剤、スラリー剤、油剤、微粒剤または粉末に製剤化することができる。好ましい実施形態では、製剤は、担体または希釈剤中に本明細書の化合物を

50

1～95%（例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、25%、75%、80%、90%、95%）含む。本明細書に記載の組成物は、金属酵素が仲介する農業上の病害または障害を防除する（例えば、調節する、抑制する）のに効果的な量の本明細書に記載の式の化合物および存在すればほかの農業用薬剤を含む。

【0085】

1つの方法では、本明細書の化合物をカプセル化した製剤（液体または粉末）として提供する。カプセル材料での使用に適した具体的な材料としては、特に限定されないが、シリカ、パーライト、タルク、粘土、葉ろう石、ケイソウ土、ゼラチンおよびゲルなどの多孔性の粒子状物質または基質、ポリマー（例えば、ポリ尿素、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエスチルなど）、ポリマー粒子またはセルロースが挙げられる。このようなものとしては、例えば、中空糸、中空管または壁から本明細書の化合物を放出する管、管の開口部から化合物を放出するキャピラリー管、様々な形状のポリマーブロック、例えば、ポリマー基質から化合物を放出する小板、ブロック、タブレット、ディスク、不透過性容器内に化合物を保持し、正確に調整された透過性の膜からそれを放出する膜システムおよび上記のものの組合せが挙げられる。このような投薬組成物の例には、ポリマーラミネート、ポリ塩化ビニルペレットおよびマイクロキャピラリーがある。

10

【0086】

カプセル化工程は通常、化学的工程と機械的工程に分類される。カプセル化の化学的工程の例としては、特に限定されないが、複合コアセルベーション、ポリマー間の非親和性、液体媒体中の界面重合、in situ重合、液中乾燥、液体媒体中の熱およびイオンゲル化、液体媒体中の脱溶媒和、デンブン系の化学的過程、シクロデキストリンへの捕捉ならびにリポソーム形成が挙げられる。カプセル化の機械的工程の例としては、特に限定されないが、噴霧乾燥、噴霧冷却、流動床、静電沈着、遠心押出、回転盤もしくは回転懸架による分離、環状噴流によるカプセル化、液気界面または固気界面での重合、溶媒蒸発、圧力押出または溶媒抽出浴中の噴霧が挙げられる。

20

【0087】

本明細書の活性化合物の長時間にわたる放出にはほかにも、マイクロカプセルが適している。マイクロカプセルとは、コーティングまたは殻に囲まれたコア材料または有効成分を含有する小粒子のことである。マイクロカプセルの大きさは通常、1ミクロンから1000ミクロンまで様々であり、1ミクロンより小さいカプセルはナノカプセルに分類され、1000ミクロンより大きいカプセルはマクロカプセルに分類される。コアの正味重量は通常、0.1重量パーセントから98重量パーセントまで様々である。マイクロカプセルは様々な構造（連続的なコア／殻構造、多核構造またはモノリシック構造）をとり、不規則な形状であったり、幾何学的な形状であったりする。

30

【0088】

別の方法では、油をベースとする送達システムで本明細書の化合物を提供する。油性の放出基質としては、植物油および／または鉱油が挙げられる。一実施形態では、基質はほかにも、水中での組成物の分散を容易にする界面活性剤を含有し、このような薬剤としては、潤滑剤、乳化剤、分散剤などが挙げられる。

40

【0089】

本発明はこのほか、乳剤としても提供され得る。エマルション製剤は油中水型（w/o）または水中油型（o/w）として存在し得る。小滴の大きさはナノメートルのスケール（コロイド分散）から数百ミクロンまで様々であり得る。通常、製剤に様々な界面活性剤および増粘剤を組み込んで、小滴の大きさを修正し、エマルションを安定化し、放出を修正する。

【0090】

式Iの化合物の乳剤は、都合のよい濃度、例えば、適切な液体中に濃縮物の総重量に対して約10重量パーセント～約50重量パーセントの化合物を含み得る。化合物を水混和性の溶媒または水非混和性有機溶媒の混合物である不活性な担体および乳化剤に溶解させ得る。濃縮物を水および油で希釈し、水中油型エマルション形態の噴霧混合物を形成し得

50

る。有用な有機溶媒としては、芳香族、特に重芳香族ナフサなどの沸点の高い石油のナフタレン部分およびオレフィン部分が挙げられる。このほか他の有機溶媒、例えば、ロジン誘導体を含めたテルペン系溶媒、シクロヘキサンなどの脂肪族ケトンおよび2-エトキシエタノールなどの複合アルコールを用いてもよい。

【0091】

本明細書で有利に用い得る乳化剤は当業者が容易に決定することができ、種々の非イオン性、アニオン性、カチオン性および両性乳化剤または2種類以上の乳化剤の混合物がこれに含まれる。乳剤の調製に有用な非イオン性乳化剤の例としては、アルキルおよびアリールフェノール、脂肪族アルコール、脂肪族アミンまたは脂肪酸と、エチレンオキシド、プロピレンオキシドとのポリアルキレングリコールエーテルおよび縮合生成物、例えばポリオールまたはポリオキシアルキレンで可溶化されたエトキシ化アルキルフェノールおよびカルボン酸エステルなどが挙げられる。カチオン性乳化剤の例としては、第四級アンモニウム化合物および脂肪族アミン塩が挙げられる。アニオン性乳化剤の例としては、アルキルアリールスルホン酸の油溶性塩（例えば、カルシウム）、油溶性塩または硫酸化ポリグリコールエーテルおよびリン酸化ポリグリコールエーテルの適切な塩が挙げられる。

【0092】

本発明の化合物の乳剤を調製するのに用い得る代表的な有機液体には、キシレン、プロピルベンゼン留分などの芳香族液体；または混合ナフタレン留分、鉛油、置換芳香族有機液体、例えばフタル酸ジオクチルなど；ケロシン；種々の脂肪酸のジアルキルアミド、特に脂肪族グリコールおよびグリコール誘導体のジメチルアミド、例えばジエチレングリコールのn-ブチルエーテル、エチルエーテルもしくはメチルエーテル、トリエチレングリコールのメチルエーテルなど、石油留分もしくは炭化水素、例えば鉛油、芳香族溶媒、パラフィン系油など；植物油、例えばダイズ油、ナタネ油、オリーブ油、ヒマシ油、ヒマワリ種子油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、亜麻仁油、パーム油、ラッカセイ油、ベニバナ油、ゴマ油、桐油など；上記植物油のエステル；などがある。乳剤の調製にはこのほか、2種類以上の有機液体の混合物を用いてもよい。有機液体としては、キシレンおよびプロピルベンゼン留分が挙げられ、いくつかの場合にはキシレンが最も好ましい。界面活性分散剤は通常、液体製剤において、分散剤と1つ以上の化合物との総重量に対して0.1～20重量パーセントの量で用いる。製剤はほかにも、適合性のある他の添加剤、例えば、植物成長調節剤および農業で使用される他の生物学的に活性な化合物を含有し得る。

【0093】

水性懸濁剤は、1つ以上の式Iの不水溶性化合物を水性懸濁剤の総重量に対して約5～約50重量パーセントの範囲の濃度で水性媒体に分散させた懸濁物を含む。懸濁物は、1つ以上の化合物を微細に粉碎し、水と、上で述べたものと同じ種類のものから選択される界面活性剤とからなる媒体に粉碎した材料を激しく混合することによって調製する。このほか、無機塩および合成または天然ゴムなどの他の成分を加えて、水性媒体の密度および粘度を増大させてもよい。多くの場合、水性混合物を調製し、サンドミル、ボールミルまたはピストン型ホモジナイザーなどの器具でそれをホモジナイズすることにより粉碎と混合を同時に行うのが最も効果的である。

【0094】

水性乳剤は、通常は水性エマルションの総重量に対して約5～約50重量パーセントの範囲の濃度で水性媒体に乳化させた1つ以上の不水溶性農薬有効成分のエマルションを含む。農薬有効成分が固体である場合、水性乳剤を調製する前にそれを適切な水非混和性溶媒に溶解させなければならない。エマルションは、通常は上記エマルションの形成および安定化を助ける界面活性剤を含む水性媒体に、液体農薬有効成分またはその水非混和性溶液を乳化させることによって調製する。これは多くの場合、高剪断ミキサーまたはホモジナイザーによって得られる強力な混合を用いて達成される。

【0095】

このほか、式Iの化合物を特に土壤への適用に有用な粒状製剤として適用することができる。粒状製剤は一般に、大まかに分けた不活性材料、例えばアタパルジャイト、ベント

10

20

30

40

50

ナイト、珪藻土、粘土またはこれと同様な安価な物質などから完全になる、あるいは大部分がそれからなる不活性担体に分散させた化合物（1つまたは複数）を粒状製剤の総重量に対して約0.5～約10重量パーセント含有する。このような製剤は通常、化合物を適切な溶媒に溶解させ、予め約0.5～約3mmの範囲の適切な粒子径に形成した粒状担体に加えることによって調製する。適切な溶媒は、化合物が実質的にまたは完全に溶解し得る溶媒である。このような製剤はほかにも、担体と化合物／溶媒のドウまたはペーストを作製し、押しつぶし乾燥させて所望の粒状粒子を得ることによって調製することができる。

【0096】

あるいは、本発明の化合物は固体錠剤に製剤化してもよく、油と、タンパク質／炭水化物材料（好ましくは植物ベースのもの）と、甘味剤と、金属酵素が仲介する農業上の病害または障害の予防または処置に有用な有効成分とを含む（好ましくは、実質的にこれらからなる）。一実施形態では、本発明は固体錠剤を提供し、油と、タンパク質／炭水化物材料（好ましくは植物ベースのもの）と、甘味剤と、金属酵素が仲介する農業上の病害または障害の予防または処置に有用な有効成分（例えば、本明細書の化合物またはその組合せもしくは誘導体）とを含む（好ましくは、実質的にこれらからなる）。錠剤は通常、油（例えば、植物油、例えばトウモロコシ油、ヒマワリ油、ラッカセイ油、オリーブ油、ブドウ種子油、桐油、カブ油、ダイズ油、綿実油、クルミ油、パーム油、ヒマシ油、ショクヨウガヤツリ油、ハシバミ油、アボカド油、ゴマ油、ハズ（*Croton tiglium*）油、カカオ油、亜麻仁油、ナタネ油およびカノーラ油ならびにその水素化誘導体；石油由来の油（例えば、パラフィンおよびワセリン）ならびに他の水非混和性炭化水素（例えば、パラフィン）を約4～40重量%（例えば、5重量%、10重量%、20重量%、30重量%、40重量%）含有する。錠剤はさらに、植物ベースのタンパク質／炭水化物材料を約5～40%（例えば、5重量%、10重量%、20重量%、30重量%、40重量%）含有する。この材料は炭水化物部分（例えば、穀物、例えばコムギ、ライムギ、オオムギ、エンバク、トウモロコシ、米、キビ、ソルガム、粒餌、ソバ、アルファルファ、コメツブウマゴヤシ、コーンミール、ダイズミール、穀物粉、コムギミドリング粉、コムギふすま、コーングルテンミール、藻ミール、乾燥酵母、マメ類、米などに由来するもの）とタンパク質部分とともに含有する。

【0097】

任意選択で、有効成分の送達を補助する、あるいは錠剤に適切な構造を付与するために種々の補形剤および結合剤を使用することができる。好ましい補形剤および結合剤としては、無水ラクトース、微結晶性セルロース、コーンスター、マグネシウムエステアラート（magnesium estearate）、カルシウムエステアラート（calcium estearate）、亜鉛エステアラート（zinc estearate）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびその混合物が挙げられる。

【0098】

式Iの化合物を含有する粉剤は、粉末形態の1つ以上の化合物と、例えばカオリン粘土、粉碎火山岩などのような適切な農業用粉末担体と密に混合することによって調製することができる。粉剤は、粉剤の総重量に対して約1～約10重量パーセントの化合物を適切に含有し得る。

【0099】

製剤はさらに、標的とする作物および生物体への化合物の沈着、湿潤および浸透を増強する補助界面活性剤を含有し得る。このような補助界面活性剤は、任意選択で製剤の成分として用いても、タンク混合物として用いてもよい。補助界面活性剤の量は通常、水の噴霧体積に対して0.01体積パーセントから1.0体積パーセントまで様々であり、好ましくは0.05～0.5体積パーセントである。適切な補助界面活性剤としては、特に限定されないが、エトキシ化ノニルフェノール、エトキシ化した合成または天然アルコール、エステルまたはスルホコハク酸の塩、エトキシ化有機シリコン、エトキシ化脂肪族ア

10

20

30

40

50

ミン、界面活性剤と鉱油または植物油との混合物、作物油濃縮物（鉱油（85%）+乳化剤（15%））；ノニルフェノールエトキシラート；ベンジルココアルキルジメチル第四級アンモニウム塩；石油炭化水素、アルキルエステル、有機酸、アニオン性界面活性剤の混合物；C₉～C₁₁アルキルポリグリコシド；リン酸化アルコールエトキシラート；天然の第一級アルコール（C₁₂～C₁₆）エトキシラート；ジ-sec-ブチルフェノールEO-POブロックコポリマー；ポリシロキサン-メチルキャップ；ノニルフェノールエトキシラート+尿素・硝安；乳化したメチル化種子油；トリデシルアルコール（合成）エトキシラート（8EO）；獣脂アミンエトキシラート（15EO）；PEG（400）ジオレアート-99が挙げられる。製剤はほかにも、水中油型乳剤、例えば米国特許出願第11/495,228号（この開示は参考により本明細書に明示的に組み込まれる）に開示されているものなどを含み得る。

10

【0100】

製剤は任意選択で、他の農薬化合物を含有する配合剤を含み得る。このような追加の農薬化合物は、適用に選択される溶媒中の本発明の化合物と適合性があり、本発明の化合物の作用に拮抗しない殺真菌剤、殺虫剤、除草剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺節足動物剤（arthropodicides）、殺菌剤またはその組合せであり得る。したがって、このような実施形態では、他の農薬化合物と同じまたは異なる農薬用途の補助毒物として用いる。配合剤中の式Iの化合物と農薬化合物は一般に、1：100～100：1の重量比で存在し得る。

20

【0101】

このほか、本開示の化合物を他の殺真菌剤と組み合わせて殺真菌混合物およびその相乗混合物を形成してもよい。本開示の殺真菌化合物は、多種多様な望ましくない病害を防除するため1つ以上の他の殺真菌剤とともに適用する場合が多い。他の殺真菌剤（1つまたは複数）とともに使用する場合、本願で特許請求される化合物を他の殺真菌剤（1つまたは複数）とともに製剤化しても、他の殺真菌剤（1つまたは複数）とタンク混合しても、あるいは他の殺真菌剤（1つまたは複数）とともに順次適用してもよい。このような殺真菌剤としては、2-（チオシアナトメチルチオ）-ベンゾチアゾール、2-フェニルフェノール、8-ヒドロキシキノリン硫酸塩、アメトクトラジン、アミスルプロム、アンチマイシン、アンペロマイセス・キスカリス（Ampelomyces quisqualis）、アザコナゾール、アゾキシストロビン、バチルス・スブチリス（Bacillus subtillis）、ベナラキシル、ベノミル、ベンチアバリカルブ-イソプロピル、ベンジルアミノベンゼン-スルホナート（BABS）塩、炭酸水素塩、ビフェニル、ビスマルチアゾール、ビテルタノール、ビキサフェン、プラスチシジン-S、ホウ砂、ボルドー混合液、ボスカリド、プロムコナゾール、ブピリマート、ポリ硫化カルシウム、カブタホール、カブタン、カルベンダジム、カルボキシン、カルプロパミド、カルボン、クロロネブ、クロロタロニル、クロゾリナート、コニオチリウム・ミニタンス（Coniothyrium minitans）、水酸化銅、オクタン酸銅、オキシ塩化銅、硫酸銅、硫酸銅（三塩基性）、亜酸化銅、シアゾファミド、シフルフェナミド、シモキサニル、シプロコナゾール、シプロジニル、ダゾメット、デバカルブ、ジアンモニウムエチレンビス（ジチオカルバマート）、ジクロフルアニド、ジクロロフェン、ジクロシメット、ジクロメジン、ジクロラン、ジエトフェンカルブ、ジフェノコナゾール、ジフェンゾコートイオン、ジフルメトリム、ジメトモルフ、ジモキシストロビン、ジニコナゾール、ジニコナゾール-M、ジノブトン、ジノカップ、ジフェニルアミン、ジチアノン、ドデモルフ、ドデモルフ酢酸塩、ドジン、ドジン遊離塩基、エディフェンホス、エネストロビン、エポキシコナゾール、エタボキサム、エトキシキン、エトリジアゾール、ファモキサドン、フェナミドン、フェナリモル、フェンブコナゾール、フェンフラム、フェンヘキサミド、フェノキサニル、フェンピクロニル、フェンプロピジン、フェンプロピモルフ、フェンピラザミン、フェンチン、酢酸フェンチン、水酸化フェンチン、フェルバム、フェリムゾン、フルアジナム、フルジオキソニル、フルモルフ、フルオピコリド、フルオピラム、フルオルイミド、フルオキサストロビン、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルスルファミド、

30

40

50

フルチアニル、フルトラニル、フルトリアホール、フルキサピロキサド、ホルベット、ホルムアルデヒド、ホセチル、ホセチル・アルミニウム、フベリダゾール、フララキシル、フラメトピル、グアザチン、グアザチン酢酸塩、G Y - 8 1、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサコナゾール、ヒメキサゾール、イマザリル、イマザリル硫酸塩、イミベンコナゾール、イミノクタジン、イミノクタジン酢酸塩、イミノクタジントリス(アルベシル酸塩)、ヨードカルブ、イプコナゾール、イプフェンピラゾロン、イプロベンホス、イプロジオン、イプロバリカルブ、イソプロチオラン、イソピラザム、イソチアニル、ラミナリン、カスガマイシン、カスガマイシン塩酸塩水和物、クレソキシム・メチル、マンカッパー、マンコゼブ、マンジプロパミド、マンネブ、メフェノキサム、メパニビリム、メプロニル、メプチル・ジノカップ、塩化第二水銀、酸化第二水銀、塩化第一水銀、メタラキシル、メタラキシル-M、メタム、メタム・アンモニウム、メタム・カリウム、メタム・ナトリウム、メトコナゾール、メタルホカルブ、ヨウ化メチル、イソチオシアノ酸メチル、メチラム、メトミノストロビン、メトラフェノン、ミルジオマイシン、ミクロブタニル、ナーバム、ニトロタル・イソプロピル、ヌアリモール、オクチリノン、オフラセ、オレイン酸(脂肪酸)、オリサストロビン、オキサジキシル、オキシン・銅、オキスピコナゾールマル酸塩、オキシカルボキシン、ペフラゾアート、ベンコナゾール、ベンシクリン、ベンフルフェン、ベンタクロロフェノール、ラウリン酸ベンタクロロフェニル、ベンチオピラド、酢酸フェニル水銀、ホスホン酸、フサライド、ピコキシストロビン、ポリオキシンB、ポリオキシン類、ポリオキソリム、炭酸水素カリウム、硫酸ヒドロキシキノリンカリウム、プロベナゾール、プロクロラズ、プロシミドン、プロパモカルブ、プロパモカルブ塩酸塩、プロピコナゾール、プロピネブ、プロキナジド、プロチオコナゾール、ピラクロストロビン、ピラメトストロビン、ピラオキシストロビン、ピラゾホス、ピリベンカルブ、ピリブチカルブ、ピリフェノックス、ピリメタニル、ピリオフェノン、ピロキロン、キノクラミン、キノキシフェン、キントゼン、オオイタドリ(Reynoutria saccharalineensis)抽出物、セダキサン、シルチオファム、シメコナゾール、ナトリウム2-フェニルフェノキシド、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムベンタクロロフェノキシド、スピロキサミン、硫黄、S Y P - Z 0 7 1、S Y P - Z 0 4 8、タール油、テブコナゾール、テブフロキン、テクナゼン、テトラコナゾール、チアベンダゾール、チフルザミド、チオファナート・メチル、チラム、チアジニル、トルクロホス・メチル、トリルフルアニド、トリアジメホン、トリアジメノール、トリアゾキシド、トリシクラゾール、トリデモルフ、トリフロキシストロビン、トリフルミゾール、トリホリン、トリチコナゾール、バリダマイシン、バリフェナラート、バリフェナール、ビンクロゾリン、ジネブ、ジラム、ゾキサミド、カンジダ・オレオフィラ(Candida oleophila)、フサリウム・オキシスポラム(Fusarium oxysporum)、グリオクラジウム(Gliocladium)菌、カミカワタケ(Phlebiopsis gigantea)、ストレプトミセス・グリセオビリディス(Streptomyces griseoviridis)、トリコデルマ(Trichoderma)菌、(RS)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)-スクシンイミド、1,2-ジクロロプロパン、1,3-ジクロロ-1,1,3,3-テトラフルオロアセトン水和物、1-クロロ-2,4-ジニトロナフタレン、1-クロロ-2-ニトロプロパン、2-(2-ヘプタデシル-2-イミダゾリン-1-イル)エタノール、2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,4-ジチ-イン1,1,4,4-テトラオキシド、2-メトキシエチル水銀酢酸塩、2-メトキシエチル水銀クロリド、2-メトキシエチル水銀ケイ酸塩、3-(4-クロロフェニル)-5-メチルロダニン、4-(2-ニトロプロパ-1-エニル)フェニルチオアナтем(thiocyanatem)、アンプロビルホス、アニラジン、アジチラム、ポリ硫化バリウム、Bayer 32394、ベノダニル、ベンキノックス、ベンタルロン、ベンザマクリル；ベンザマクリル-イソブチル、ベンザモルフ、ビナパクリル、硫酸ビス(メチル水銀)、ビス(トリブチルスズ)オキシド、ブチオバート、カドミウムカルシウム銅亜鉛クロム硫酸塩、カルバモルフ、CECA、クロベンチアゾン、クロラニホルメタン、クロルフェナゾール、クロルキノックス、クリンバゾール、シク

10

20

30

40

50

ラフラミド、シベンダゾール、シプロフラム、デカフェンチン、ジクロン、ジクロゾリン、ジクロブトラゾール、ジメチリモール、ジノクトン、ジノスルホン、ジノテルボン、ジピリチオン、ジタリムホス、ドジシン、ドラゾキソロン、E B P、E S B P、エタコナゾール、エテム、エチリム、フェナミノスルフ、フェナパニル、フェニトロパン、フルオトリマゾール、フルカルバニル、フルコナゾール、フルコナゾール - c i s、フルメシクロックス、フロファナート、グリオジン、グリセオフルビン、ハラクリナート、H e r c u l e s 3 9 4 4、ヘキシリチオホス、I C I A 0 8 5 8、イソパムホス、イソバレジオン、メベニル、メカルビンジド、メタゾキソロン、メトフロキサム、メチル水銀ジシアニアミド、メトスルホバックス、ミルネブ、ムコクロリン酸無水物、ミクロゾリン、N - 3 , 5 - ジクロロフェニル - スクシンイミド、N - 3 - ニトロフェニルイタコンイミド、ナタマイシン、N - エチルメルクリオ - 4 - トルエンスルホニアリド、ビス (ジメチルジチオカルバミン酸) ニッケル、O C H、ジメチルジチオカルバミン酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ホスダイフェン、ピコリンアミドU K - 2 A およびその誘導体、プロチオカルブ、プロチオカルブ塩酸塩、ピラカルボリド、ピリジニトリル、ピロキシクロル、ピロキシフル、キナセトール、キナセトール硫酸塩、キナザミド、キンコナゾール、ラベンザゾール、サリチルアニリド、S S F - 1 0 9、スルトロペン、テコラム、チアジフルオール、チシオフェン、チオクロルフェンヒム、チオファナート、チオキノックス、チオキシミド、トリアミホス、トリアリモール、トリアズブチル、トリクラミド、ウルバシドおよびザリラミドならびにその任意の組合せを挙げ得る。

【 0 1 0 2 】

さらに、本発明化合物を、適用に選択される溶媒中の本発明の化合物と適合性があり、本発明の化合物が農薬混合物およびその相乗混合物を形成する作用に拮抗しない殺虫剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺節足動物剤 (a r t h r o p o d i c i d e) 、殺菌剤またはその組合せを含めた他の農薬と組み合わせてもよい。多種多様な望ましくない害虫を駆除するため、本開示の殺真菌化合物を1つ以上の他の農薬とともに適用してもよい。他の農薬とともに使用する場合、本願で特許請求される化合物を他の農薬（1つまたは複数）とともに製剤化しても、他の農薬（1つまたは複数）とタンク混合しても、あるいは他の農薬（1つまたは複数）とともに順次適用してもよい。典型的な殺虫剤としては、特に限定されないが、1 , 2 - ジクロロプロパン、アバメクチン、アセフェート、アセタミプリド、アセチオン、アセトプロール、アクリナトリン、アクリロニトリル、アラニカルブ、アルジカルブ、アルドキシカルブ、アルドリン、アレスリン、アロサミジン、アリキシカルブ、アルファ - シペルメトリン、アルファ - エクジソン、アルファ - エンドスルファン、アミジチオン、アミノカルブ、アミトン、アミトンシュウ酸塩、アミトラズ、アナバシン、アチダチオン、アザジラクチン、アザメチホス、アジンホス - エチル、アジンホス - メチル、アゾトアート、ヘキサフルオロケイ酸バリウム、バルトリン、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、ベンスルタップ、ベータ - シフルトリン、ベータ - シペルメトリン、ビフェントリン、ビオアレトリン、ビオエタノメトリン、ビオペルメトリン、ビストリフルロン、ホウ砂、ホウ酸、ブロムフェンビンホス、ブロモシクレン、ブロモ - D D T、ブロモホス、ブロモホス - エチル、ブフェンカルブ、ブプロフェジン、ブタカルブ、ブタチオホス、ブトカルボキシム、ブトナート、ブトキシカルボキシム、カズサホス、ヒ酸カルシウム、ポリ硫化カルシウム、カンフェクロル、カルバノラート、カルバリル、カルボフラン、二硫化炭素、四塩化炭素、カルボフェノチオン、カルボスルファン、カルタップ、カルタップ塩酸塩、クロラントラニリプロール、クロルビシクレン、クロルダン、クロルデコン、クロルジメホルム、クロルジメホルム塩酸塩、クロルエトキシホス、クロルフェナビル、クロルフェンビンホス、クロルフルアズロン、クロルメホス、クロロホルム、クロロピクリン、クロルホキシム、クロルプラゾホス、クロルピリホス、クロルピリホス - メチル、クロルチオホス、クロマフェノジド、シネリンI、シネリンII、シネリン類、シスメトリン、クロエトカルブ、クロサンテル、クロチアニジン、アセト亜ヒ酸銅、ヒ酸銅、ナフテン酸銅、オレイン酸銅、クマホス、クミトアート、クロタミトン、クロトキシホス、クルホマート、クリオライト、シアノフェンホス、シアノホス、シアントアート、シアソ

10

20

30

40

50

トラニリプロール、シクレトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、シハロトリン、シペルメトリン、シフェノトリン、シロマジン、シチオアート、D D T、デカルボフラン、デルタメトリン、デメフィオン、デメフィオン-O、デメフィオン-S、デメトン、デメトン-Methyl、デメトン-O、デメトン-O-Methyl、デメトン-S、デメトン-S-Methyl、デメトン-S-Methylスルホン、ジアフェンチウロン、ジアリホス、ケイソウ土、ダイアジノン、ジカプトン、ジクロフェンチオン、ジクロルボス、ジクレジル、ジクロトホス、ジシクラニル、ジエルドリン、ジフルベンズロン、ジロール、ジメフルトリン、ジメホックス、ジメタン、ジメトアート、ジメトリン、ジメチルビンホス、ジメチラン、ジネックス、ジネックス-ジクレキシン、ジノプロップ、ジノサム、ジノテフラン、ジオフェノラン、ジオキサベンゾホス、ジオキサカルブ、ジオキサチオン、ジスルホトン、ジチクロホス、d-リモネン、D N O C、D N O C - アンモニウム、D N O C - カリウム、D N O C - ナトリウム、ドラメクチン、エクジステロン、エマメクチン、エマメクチン安息香酸塩、E M P C、エンペントリン、エンドスルファン、エンドチオン、エンドリン、E P N、エポフェノナン、エブリノメクチン、エスデバレトリン、エスフェンバレラート、エタホス、エチオフェンカルブ、エチオン、エチプロール、エトアート-Methyl、エトプロホス、ギ酸エチル、エチル-D D D、二臭化工チレン、二塩化工チレン、エチレンオキシド、エトフェンプロックス、エトリムホス、E X D、ファムフル、フェナミホス、フェナザフル、フェンクロルホス、フェネタカルブ、フェンフルトリン、フェニトロチオン、フェノブカルブ、フェノキサクリム、フェノキシカルブ、フェンピリトリン、フェンプロパトリン、フェンスルホチオン、フェンチオン、フェンチオン-Et、フェンバレラート、フィプロニル、フロメトキン、フロニカミド、フルベンジアミド、フルコフロン、フルシクロクスロン、フルシトリナート、フルフェネリム、フルフェノクスロン、フルフェンプロックス、フルフィプロール、フルピラジフロン、フルバリナート、ホノホス、ホルメタナート、ホルメタナート塩酸塩、ホルモチオン、ホルムバラナート、ホルムバラナート塩酸塩、ホスメチラン、ホスピラート、ホスチエタン、フラチオカルブ、フレスリソ、ガムマ-シハロトリン、ガムマ-H C H、ハルフェンプロックス、ハロフェノジド、H C H、H E O D、ヘプタクロル、ヘプテノホス、ヘテロホス、ヘキサフルムロン、H H D N、ヒドロメチルノン、シアノ化水素、ヒドロブレン、ヒキンカルブ、イミダクロプリド、イミプロトリン、インドキサカルブ、ヨードメタン、I P S P、イサゾホス、イソベニサン、イソカルボホス、イソドリン、イソフェンホス、イソフェンホス-Methyl、イソプロカルブ、イソプロチオラン、イソチオアート、イソキサチオン、イベルメクチン、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ヨードフェンホス、幼若ホルモンI、幼若ホルモンII、幼若ホルモンIII、ケレバン、キノブレン、ラムダ-シハロトリン、ヒ酸鉛、レピメクチン、レブトホス、リンダン、リリンホス、ルフェヌロン、リチダチオン、マラチオン、マロノベン、マジドックス、メカルバム、メカルホン、メナゾン、メペルフルトリン、メホスホラン、塩化第一水銀、メスルフェンホス、メタフルミゾン、メタクリホス、メタミドホス、メチダチオン、メチオカルブ、メトクロトホス、メトミル、メトブレン、メトキシクロル、メトキシフェノジド、臭化メチル、イソチオシアノ酸メチル、メチルクロロホルム、塩化メチレン、メトフルトリン、メトルカルブ、メトキサジアゾン、メビンホス、メキサカルバート、ミルベメクチン、ミルベマイシンオキシム、ミパホックス、ミレックス、モロスルタップ、モノクロトホス、モノメヒポ、モノスルタップ、モルホチオン、モキシデクチン、ナフタロホス、ナレド、ナフタレン、ニコチン、ニフルリジド、ニテンピラム、ニチアジン、ニトリラカルブ、ノバルロン、ノビフルムロン、オメトアート、オキサミル、オキシデメトン-Methyl、オキシデプロホス、オキシジスルホトン、パラジクロロベンゼン、パラチオン、パラチオン-Methyl、ベンフルロン、ペンタクロロフェノール、ペルメトリン、フェンカプトン、フェノトリリン、フェントアート、ホラート、ホサロン、ホスホラン、ホスマット、ホスニクロル、ホスファミドン、ホスフィン、ホキシム、ホキシム-Methyl、ピリメタホス、ピリミカルブ、ピリミホス-Et、ピリミホス-Methyl、亜ヒ酸カリウム、チオシアノ酸カリウム、p p'-D D T、プラレトリン、プレコセンI、プレコセンII、プレコセンIII、ブリミドホス、プロフェノホス、プロ

10

20

30

40

50

フルラリン、プロマシル、プロメカルブ、プロパホス、プロペタムホス、プロポキスル、プロチダチオン、プロチオホス、プロトアート、プロトリフェンプト、ピラクロホス、ピラフルプロール、ピラゾホス、ピレスメトリン、ピレトリンI、ピレトリンII、ピレトリン類、ピリダベン、ピリダリル、ピリダフェンチオン、ピリフルキナゾン、ピリミジフェン、ピリミタート、ピリブロール、ピリブロキシフェン、カシア、キナルホス、キナルホス-メチル、キノチオン、ラホキサニド、レスメトリン、ロテノン、ライアニア、サバジラ、シュラーダン、セラメクチン、シラフルオフェン、シリカゲル、亜ヒ酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、ヘキサフルオロケイ酸ナトリウム、チオシアノ酸ナトリウム、ソファミド、スピネトラム、スピノサド、スピロメシフェン、スピロテトラマト、スルコフロン、スルコフロン-ナトリウム、スルフルラミド、スルホテップ、スルホキサフロル、フッ化スルフリル、スルプロホス、タウ-フルバリナート、タジムカルブ、TDE、テブフェノジド、テブフェンピラド、テブピリムホス、テフルベンズロン、テフルトリン、テメホス、TEPP、テラレトリン、テルブホス、テトラクロロエタン、テトラクロルビンホス、テトラメトリン、テトラメチルフルトリン、シータ-シペルメトリン、チアクロブリド、チアメトキサム、チクロホス、チオカルボキシム、チオシクラム、シウ酸チオシクラム、チオジカルブ、チオファノックス、チオメトン、チオスルタップ、チオスルタップ-ニナトリウム、チオスルタップ-ナトリウム、ツリンギエンシン、トルフェンピラド、トラロメトリン、トランスフルトリン、トランスペルメトリン、トリアラテン、トリアザマート、イサゾホス、トリクロルホン、トリクロロメタホス-3、トリクロロナート、トリフェノホス、トリフルムロン、トリメタカルブ、トリプレン、バミドチオン、バニリプロール、XMC、キシリルカルブ、ゼータ-シペルメトリン、ゾラプロホスおよびその任意の組合せが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0103】

さらに、本発明化合物を、適用に選択される溶媒中の本発明の化合物と適合性があり、本発明の化合物が農薬混合物およびその相乗混合物を形成する作用に拮抗しない除草剤と組み合わせてもよい。多種多様な望ましくない植物を駆除するため、本開示の殺真菌化合物を1つ以上の除草剤とともに適用してもよい。除草剤とともに使用する場合、本願で特許請求される化合物を除草剤(1つまたは複数)とともに製剤化しても、除草剤(1つまたは複数)とタンク混合しても、あるいは除草剤(1つまたは複数)とともに順次適用してもよい。典型的な除草剤としては、特に限定されないが、4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; アセトクロル、アシフルオルフェン、アクロニフェン、アクロレイン、アラクロル、アリドクロル、アロキシジム、アリルアルコール、アロラック、アメトリジオン、アメトリン、アミブジン、アミカルバゾン、アミドスルフロン、アミノシクロピラクロル、アミノピラリド、アミプロホス-メチル、アミトロール、スルファミン酸アンモニウム、アニロホス、アニスロン、アシュラム、アトラトン、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、バーバン、BCPC、ベフルブタミド、ベナゾリン、ベンカルバゾン、ベンフルラリン、ベンフレサート、ベンスルフロン、ベンスリド、ベンタゾン、ベンザドックス、ベンズフェンジゾン、ベンジプラム、ベンゾビシクロロン、ベンゾフェナップ、ベンゾフルオル、ベンゾイルプロップ、ベンズチアズロン、ビシクロピロン、ビフェノックス、ビラナホス、ビスピリバック、ホウ砂、ブロマシル、ブロモボニル、ブロモブチド、ブロモフェノキシム、ブロモキシニル、ブロムピラゾン、ブタクロル、ブタフェナシル、ブタミホス、ブテナクロル、ブチダゾール、ブチウロン、ブトラリン、ブトロキシジム、ブツロン、ブチラート、カコジル酸、カフェンストロール、塩素酸カルシウム、カルシウムシアナミド、カンベンジクロル、カルバスマム、カルベタミド、カルボキサーグルクロルプロカルブ、カルフェントラゾン、CDEA、CEPC、クロメトキシフェン、クロランベン、クロラノクリル、クロラジホップ、クロラジン、クロルブロムロン、クロルブファム、クロレツロン、クロルフェナック、クロルフェンプロップ、クロルフルラゾール、クロルフルレノール、クロリダゾン、クロリムロン、クロルニトロフェン、ク

ロロポン、クロロトルロン、クロロクスロン、クロロキシニル、クロルプロファム、クロルスルフロン、クロルタール、クロルチアミド、シニドン・エチル、シンメチリン、シノスルフロン、シサニリド、クレトジム、クリオジナート、クロジナホップ、クロホップ、クロマゾン、クロメプロップ、クロプロップ、クロプロキシジム、クロピラリド、クロランスラム、CMA、硫酸銅、CPMF、CPPC、クレダジン、クレゾール、クミルロン、シアナトリン、シアナジン、シクロアート、シクロスルファムロン、シクロキシジム、シクルロン、シハロホップ、シペルコート、シプラジン、シプラゾール、シプロミド、ダイムロン、ダラポン、ダゾメット、デラクロル、デスマジファム、デスマトリノ、ジ・アラート、ジカンバ、ジクロベニル、ジクロラルウレア、ジクロルマート、ジクロルプロップ、ジクロルプロップ-P、ジクロホップ、ジクロスラム、ジエタムコート、ジエタチル、ジフェノベンテン、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、ジメフロン、ジメピペラート、ジメタクロル、ジメタメトリン、ジメテナミド、ジメテナミド-P、ジメキサノ、ジミダゾン、ジニトラミン、ジノフェナート、ジノプロップ、ジノサム、ジノセブ、ジノテルブ、ジフェナミド、ジプロペトリン、ジコート、ジスル、ジチオピル、ジウロン、DMPA、DNOC、DSMA、EBEP、エグリナジン、エンドタール、エプロナズ、EPTC、エルポン、エスプロカルブ、エタルフルラリン、エタメトスルフロン、エチジムロン、エチオラート、エトフメサート、エトキシフェン、エトキシスルフロン、エチノフェン、エトニプロミド、エトベンザニド、EXD、フェナスラム、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-P、フェノキサスルホン、フェンテラコール、フェンチアプロップ、フェントラザミド、フェヌロン、硫酸第一鉄、フランプロップ、フランプロップ-M、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-P、フルアゾラート、フルカルバゾン、フルセトスルフロン、フルクロラリン、フルフェナセット、フルフェニカン、フルフェンピル、フルメツラム、フルメジン、フルミクロラック、フルミオキサジン、フルミプロピン、フルオメツロン、フロロジフェン、フルオログリコフェン、フルオロミジン、フルオロニトロフェン、フルオチウロン、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、フルリドン、フルロクロリドン、フルロキシピル、フルルタモン、フルチアセット、ホメサフェン、ホラムスルフロン、ホサミン、フリロキシフェン、グルホシナート、グルホシナート-P、グリホサート、ハロサフェン、ハロスルフロン、ハロキシジン、ハロキシホップ、ハロキシホップ-P、ヘキサクロロアセトン、ヘキサフルラート、ヘキサジノン、イマザメタベンズ、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、インダノファン、インダジフラム、ヨードボニル、ヨードメタン、ヨードスルフロン、ヨーフエンスルフロン、イオキシニル、イパジン、イブフェンカルバゾン、イブリミダム、イソカルバミド、イソシル、イソメチオジン、イソノルロン、イソポリナート、イソプロパリン、イソプロツロン、イソウロン、イソキサベン、イソキサクロルトール、イソキサフルトール、イソキサピリホップ、カルブチラート、ケトスピラドックス、ラクトフェン、レナシル、リヌロン、MAA、MAMA、MC PA、MCPA-チオエチル、MCPB、メコプロップ、メコプロップ-P、メジノテルブ、メフェナセット、メフルイジド、メソプラジン、メソスルフロン、メソトリオン、メタム、メタミホップ、メタミトロン、メタザクロル、メタゾスルフロン、メトフルラゾン、メタベンズチアズロン、メタルプロパリン、メサゾール、メチオベンカルブ、メチオゾリン、メチウロン、メトメトン、メトプロトリン、臭化メチル、イソチオシアノ酸メチル、メチルダイムロン、メトベンズロン、メトブロムロン、メトラクロル、メトラスラム、メトキスロン、メトリブジン、メトスルフロン、モリナート、モナリド、モニソウロン、モノクロロ酢酸、モノリヌロン、モヌロン、モルファムコート、MSMA、ナプロアニリド、ナプロパミド、ナプタラム、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、ニトロフルオルフェン、ノルフルラゾン、ノルロン、OCH、オルベンカルブ、オルト-ジクロロベンゼン、オルトスルファムロン、オリザリン、オキサジアルギル、オキサジアゾン、オキサピラゾン、オキサスルフロン、オキサジクロメホン、オキシフルオルフェン、パラフルロン、パラコート、ペプラート、ペラルゴン酸、ベンジメ

10

20

30

40

50

タリン、ペノキススラム、ペンタクロロフェノール、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、フェノベンズロン、酢酸フェニル水銀、ピクロラム、ピコリナフェン、ピノキサデン、ピペロホス、亜ヒ酸カリウム、アジ化カリウム、シアノ酸カリウム、ブレチラクロル、ブリミスルフロン、ブロシアジン、ブロジアミン、ブロフルアゾール、ブロフルラリン、ブロホキシジム、ブログリナジン、ブロメトン、ブロメトリン、ブロパクロル、ブロパニル、ブロパキザホップ、ブロパジン、ブロファム、ブロピソクロル、ブロポキシカルバゾン、ブロピリスルフロン、ブロピザミド、ブロスルファリン、ブロスルホカルブ、ブロスルフロン、ブロキサン、ブリナクロル、ピダノン、ピラクロニル、ピラフルフェン、ピラスルホトール、ピラゾリナート、ピラゾスルフロン、ピラゾキシフェン、ピリベンゾキシム、ピリブチカルブ、ピリクロル、ピリダフォル、ピリダート、ピリフタリド、ピリミノバッカ、ピリミスルファン、ピリチオバッカ、ピロキサスルホン、ピロクススラム、キンクロラック、キンメラック、キノクラミン、キノナミド、キザロホップ、キザロホップ - P、ロデタニル、リムスルフロン、サフルフェナシル、S - メトラクロル、セブチラジン、セクブメトン、セトキシジム、シデュロン、シマジン、シメトン、シメトリノン、SMA、亜ヒ酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、塩素酸ナトリウム、スルコトリオン、スルファラート、スルフェントラゾン、スルホメツロン、スルホスルフロン、硫酸、スルグリカピン、スウェップ、TCA、テブタム、テブチウロン、テフリルトリオン、テンボトリオン、テプラロキシジム、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、テトラフルロン、テニルクロル、チアザフルロン、チアゾビル、チジアジミン、チジアズロン、チエンカルバゾン - メチル、チフェンスルフロン、チオベンカルブ、チオカルバジル、チオクロリム、トプラメゾン、トランコキシジム、トリアファモン、トリ - アラート、トリアスルフロン、トリアジフラム、トリベヌロン、トリカンバ、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、トリフルラリン、トリフルスルフロン、トリホップ、トリホプシム、トリヒドロキシトリアジン、トリメツロン、トリプロピンダン、トリタックトリトルフロン、ベルノラートおよびキシラクロルが挙げられる。

10

20

20

30

40

40

50

【0104】

本開示のまた別の実施形態は、真菌の攻撃を防除または防止する方法である。この方法は、土壤、植物体、根、葉、種子もしくは真菌が存在する部位または侵入を防止るべき部位に殺真菌有効量の1つ以上の式Iの化合物を適用すること（例えば、穀物用植物に適用すること）を含む。化合物は殺真菌レベルで種々の植物の処置に適すると同時に、低い植物毒性を示すものである。化合物は防御法および／または根絶法の両方に有用であり得る。

【0105】

化合物には特に農業用途に著しい殺真菌効果があることがわかっている。化合物の多くは、農作物および園芸植物での使用に特に効果的である。このほかの有益性としては、特に限定されないが、植物の健康状態の向上；植物の産出高の向上（例えば、バイオマスの増大および／または有用成分の含有量の増大）；植物の生長力の向上（例えば、植物体成長の向上および／または葉の緑化）；植物の質の向上（例えば、特定の成分の含有量または組成の向上）；ならびに植物の非生物ストレスおよび／または生物ストレスに対する耐性の向上を挙げ得る。

【0106】

式Iの組成物は、植物真菌病原体ガルメリア (*Blumeria*)、ポドスフェラ (*Podosphaera*)、スフェロテカ (*Sphaerotilotheca*)、ウンシヌラ (*Uncinula*)、エリシフェ (*Erysiphe*)、プクキニア (*Puccinia*)、ファコスボラ (*Phakopsora*)、ジムノスボランジウム (*Gymnosporangium*)、ヘミレイア (*Hemileia*)、ウロミセス (*Uromyces*)、アルテルナリア (*Alternaria*)、セルコスボラ (*Cercospora*)、クラドスボリウム (*Cladosporium*)、コクリオボルス (*Cochliobolus*)

us)、コレトリカム(Collectotrichum)、マグナポルテ(Magna porthe)、マイコスフェレラ(Mycosphaerella)、フェオスフェリア(Phaeosphaeria)、ピレノフォラ(Pyrenophora)、ラムラリア(Ramularia)、リンコスポリウム(Rhynchosporium)、セプトリア(Septoria)、ベンチュリア(Venturia)、ウスチラゴ(Ustilago)、アスペルギルス(Aspergillus)、ペニシリウム(Penicillium)、ドレックスレラ(Drechslera)、フサリウム(Fusarium)、ボトリチス(Botrytis)、ジベレラ(Gibberella)、リゾクトニア(Rhizoctonia)、シュードセルコスボレラ(Pseudocercospora)、スクレロティニア(Sclerotinia)、ヘルミントスボリウム(Helminthosporium)、スタゴノスボラ(Stagonospora)、エクセロヒルム(Exserohilum)およびピリキュラリア(Pyricularia)から選択される少なくとも1つの属に属する病原体による病害に対して効果的であり得る。式Iの組成物によってリンゴ黒星病菌(Venturia inaequalis)、セプトリア・トリティシ(コムギ葉枯病菌(Septoria tritici))、テンサイ褐斑病菌(Cercospora beticola)、ラッカセイ褐斑病菌(Cercospora arachidicola)、ウリ類炭疽病菌(Collectotrichum lagenarium)、コムギ黒さび病菌(Puccinia graminis f.sp. tritici)、ブドウうどんこ病菌(Uncinula necator)、うどんこ病菌(Blumeria graminis)およびバナナ黒シガトカ病菌(Mycosphaerella fijiensis)などの病原体が防除され得る。さらに、式Iの組成物はリンゴ黒星病、コムギ葉枯病、テンサイ褐斑病、ラッカセイ褐斑病、キュウリ炭疽病、コムギ葉さび病、ブドウうどんこ病、コムギうどんこ病および黒シガトカ病を含めた病害の予防または防除に効果的であり得る。

【0107】

本発明は、農業上のまたは植物の病害または障害の処置または予防のためのキットを提供する。一実施形態では、キットは、現場の植物への送達に適した形態の有効量の本明細書の化合物を含有する組成物を含む。いくつかの実施形態では、キットは式Iの化合物を収納した容器を含み、このような容器は箱、アンプル、ボトル、バイアル、チューブ、バッグ、パウチ、プリスター・パックをはじめとする当該技術分野で公知の適切な容器形態であり得る。このような容器はプラスチック、ガラス、ラミネート紙、金属箔をはじめとする化合物の保持に適した材料で作られたものであり得る。

【0108】

必要に応じて、本発明の化合物(1つまたは複数)を植物、田畠またはその他の農業領域に投与するための指示書とともに提供する。指示書は一般に、金属酵素が仲介する農業上の病害または障害の処置での組成物の使用に関する情報を含む。他の実施形態では、指示書は、化合物の説明；金属酵素が仲介する病害または障害の処置もしくは予防のための投薬スケジュールおよび投与；注意事項；警告；調査研究に関する記述；および/または参考文献のうちの少なくとも1つを含む。指示書は容器(存在する場合)に直接印刷しても、ラベルとして容器に貼り付けても、別個のシート、小冊子、カードまたはフォルダーとして容器内にまたは容器と一緒に提供してもよい。

【0109】

本開示の化合物は、病害を防除し植物学的に許容される量で植物に用いるのが効果的であり得る。「病害を防除し植物学的に許容される量」という用語は、防除が望まれる植物病害を殺滅または抑制するが、植物に対してはあまり毒性のない化合物の量を指す。この量は一般に約0.1～約1000ppm(0.0万分率)であり、1～500ppmが好ましい。必要な化合物の正確な量は防除する真菌病害、用いる製剤のタイプ、適用方法、具体的な植物種、気候条件などによって異なる。適切な適用量は通常、約0.10～約4ポンド/エーカー(約0.01～0.45グラム/平方メートル(g/m²))の範囲内にある。

10

20

30

30

40

50

【0110】

本明細書に記載されている範囲または所望の値はいずれも、本明細書の教示の理解に関して当業者に明らかのように、求められる効果を損なわずに拡張または変化させることができる。

【0111】

本明細書の可変物の任意の定義における化学基のリストの記述には、任意の单一の基または列挙した基の組合せとしてのその可変物の定義が包含される。本明細書の可変物に関する実施形態の記述には、任意の单一の実施形態としてのその実施形態または任意の他の実施形態もしくはその一部分と組み合わせたその実施形態が包含される。本明細書の実施形態の記述には、任意の单一の実施形態としてのその実施形態または任意の他の実施形態もしくはその一部分と組み合わせたその実施形態が包含される。

10

【実施例】

【0112】

これより具体例を用いて本発明を説明するが、これらの具体例は限定するものではないと解釈されるべきである。

【0113】

一般的な実験手順

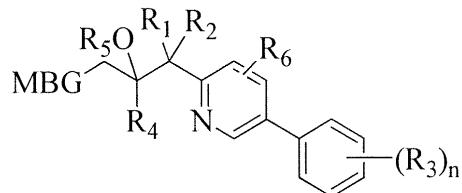
本明細書のスキームの構造内にある可変物の定義は、本明細書に示される式中の対応する位置にあるものに相当する。

【0114】

20

抗真菌剤の合成

【化5】



(I)

以下に示す合成例（スキーム1）を用いて目的とするアゾール（I）を合成することができる。官能性ハロ芳香族化合物の出発物質（例えば、1）から出発して、下の2-ピリジンの例のほかにも様々なアレーンおよび複素環を調製することができる。この例の目的では、R4はハロゲン化ベンゼン部分である。目標化合物（I）の合成例では、Aと、銅により活性化したエチル= - ブロモ - ジフルオロアセタートとの縮合から始まり、次いで、最初のエチルエステル生成物と、リチウム化したブロモジフルオロベンゼンとの縮合が起こりケトンBが得られる（スキーム1）。このケトンをジアゾメタンでエポキシ化してCが得られる。ブロモ - ピリジン中間体Cをアリール - ボロン酸で処理して、DのR3 - Ph部分を導入することができる。次いで、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、アゾールによりエポキシドを開環し、生成物Dが得られる。

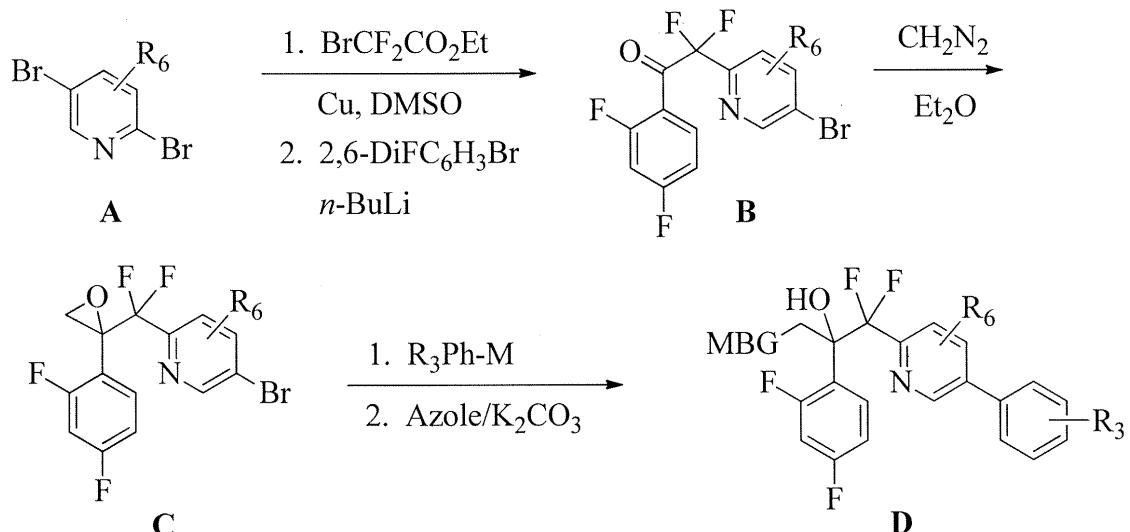
30

【0115】

40

スキーム1

【化6】



【0116】

2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタノン(B)の合成

ジメチルスルホキシド(DMSO; 3.5ミリリットル(mL))に銅粉(2.68グラム(g)、42.2ミリモル(mmol))を懸濁させた懸濁液にエチル=ブロモジフルオロアセタート(2.70mL、21.10mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、2,5-ジブロモピリジン(2.50g、10.55mmol)を加え、室温で15時間攪拌し続けた。塩化アンモニウム(NH₄Cl)水溶液で反応を停止させ、ジクロロメタン(CH₂Cl₂; 3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物の混合物が得られ、酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサンを用いたカラム精製によりこれを精製し、エチルエステル中間体(2.40g、8.57mmol、81%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 8.71(s, 1H), 8.00(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64(d, J=9.0Hz, 1H), 4.42-4.35(m, 2H), 1.39-1.31(m, 3H)。

【0117】

ジエチルエーテル(10mL)に1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン(1.65g、8.57mmol)を溶かした攪拌溶液にn-ブチルリチウム(n-BuLi; 3.70mL、8.57mmol)を-70で加え、次いで15分後、ジエチルエーテル(5mL)に溶かした上記エチルエステル(2.40g、8.57mmol)を加えた。反応混合物を-70で1時間攪拌し、室温まで温め、この時点から混合物をさらに2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液で反応を停止させ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製し、ケトンB(1.30g、3.73mmol、43%)を黄色の液体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 8.62(s, 1H), 8.08-8.04(m, 2H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.05-6.95(m, 1H), 6.88-6.78(m, 1H)。MS(ESI): 347, 349[(M⁺⁺1)+2]。

【0118】

5-ブロモ-2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシラン-2-イル)ジフルオロメチル)ピリジン(C)

ジエチルエーテル(300mL)にケトンB(1.30g、3.73mmol)を溶かした攪拌溶液に、新たに調製したジアゾメタンを0で加えた後、室温まで温めた。反応混合物を2時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去し、粗生成物の混合物が得られ、溶

10

20

30

40

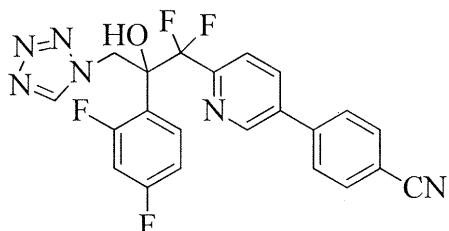
50

離液として EtOAc / ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーによりオキシラン C (800 mg、2.20 mmol、59%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.72 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.98 (s, 1H). MS (ESI) : 362, 364 [(M⁺ + 1) + 2]。

【0119】

実施例 1

【化7】



10

4 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (1)

1,4-ジオキサン (5 mL) にエポキシド C (0.3 g、0.82 mmol) と 4-シアノ-ベンゼンボロン酸 (0.14 g、0.99 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、炭酸カリウム (K₂CO₃; 0.17 g、1.24 mmol) を室温で加えた。アルゴンを 30 分間バージした後、反応混合物にアルゴン雰囲気下で 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (Pd(dppf)₂C₁₂; 30 mg、0.041 mmol) を加えた。得られた混合物を 75 °C で 8 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) により反応の進行をモニターした。減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣を水 (20 mL) に溶かした。水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、カップリング生成物 (0.15 g、0.39 mmol、47%) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.87 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (app q, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 3.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.00 (app s, 1H). MS (ESI) : m/z 385 [M⁺ + 1]。

20

【0120】

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF; 3 mL) にカップリング生成物 (150 mg、0.39 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、1H-テトラゾール (33 mg、0.46 mmol)、次いで K₂CO₃ (27 mg、0.19 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過により固体を除去した後、減圧下で溶媒を蒸発させ、粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 1 (50 mg、0.11 mmol、28%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.53 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (50

30

40

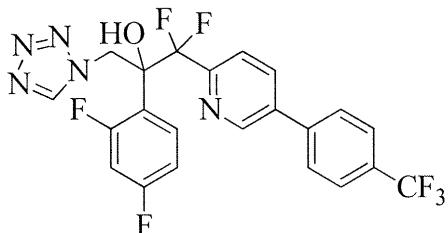
50

d , $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H). HPLC: 99.6%。MS (ESI): m/z 455 [M⁺ + 1]。

【0121】

実施例2

【化8】



10

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(2)

テトラヒドロフラン(THF; 20mL) / 水(7mL)にブロモ-エポキシドC(0.25g、0.69mmol)を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.10g、0.55mmol)、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃; 0.16g、1.55mmol)およびPd(dppf)₂C₁₂(0.14g、0.17mmol)を室温で加えた。アルゴンを30分間バージした後、反応混合物を75℃に加熱し、4時間攪拌し続けた。TLCにより反応の進行をモニターした。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をEtOAc(30mL)に溶かした。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、カップリング生成物(0.21g、0.49mmol、71%)を固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 8.90(s, 1H), 7.95(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.71(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 6.85(app t, 1H), 6.75(app t, 1H), 3.48(d, J = 5.0Hz, 1H), 3.00(app s, 1H)。MS (ESI): m/z 428 [M⁺ + 1]。

20

【0122】

DMF(10mL)にカップリング生成物(0.42g、0.98mmol)を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、K₂CO₃(67mg、0.49mmol)、次いで1H-テトラゾール(68mg、0.98mmol)を室温で加えた。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去し、得られた残渣をEtOAc(30mL)に溶かした。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、2(0.14g、0.28mmol、29%)を白色の固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 8.76(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.01(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.72-7.67(m, 3H), 7.49(s, 1H), 7.44-7.37(m, 1H), 6.81-6.76(m, 1H), 6.71-6.65(m, 1H), 5.57(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.19(d, J = 14.0Hz, 1H)。HPLC: 97.3%。MS (ESI): m/z 498 [M⁺ + 1]。

40

【0123】

鏡像異性体のキラル分取高速液体クロマトグラフィー:

順相分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IC、250 × 21.2mm、5μ; (A)n-ヘキサン - (B)イソプロピルアルコール(IPA)(A:B=60:40)を移動相として使用; 流速: 11mL/分)により2の鏡像異性体(150

50

m g、0.3 mmol)を分離し、2(+) (40 mg)および2(-) (40 mg)を得た。

【0124】

2(+)の分析データ：

HPLC: 100%。

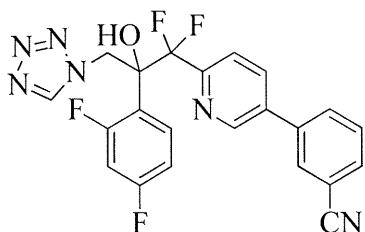
キラルHPLC: $R_t = 22.7$ 分 (Chiralpak IC, 250 × 4.6 mm, 5 μ ; 移動相 (A) n-ヘキサン - (B) IPA, A : B = 60 : 40; 流速: 1.0 mL / 分)

旋光度 []_D²⁵ : +18° (C = メチルアルコール (MeOH) 中 0.1%)。

【0125】

実施例 3

【化9】



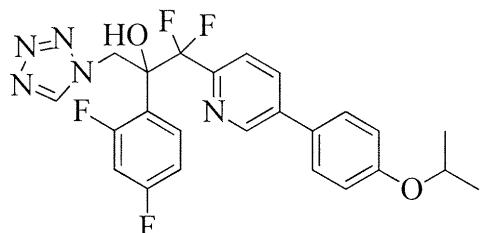
3 - (6 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロピル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (3)

1に用いた条件を用いて化合物3を調製した。0.020 gの化合物3が黄褐色の固体として単離された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.54 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 93.95%。MS (ESI) : m/z 455 [M⁺ + 1]。

【0126】

実施例 4

【化10】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (4)

1に用いた条件を用いて化合物4を調製した：0.029 gの化合物4が白色の固体として単離された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 1H)

10

20

30

40

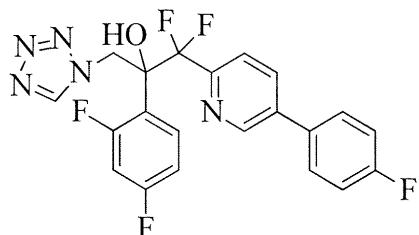
50

) , 1 . 3 7 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) 。 H P L C : 9 9 . 1 % 。 M S (E S I) : m / z 4 8 8 [M ⁺ + 1] 。

【 0 1 2 7 】

実施例 5

【 化 1 1 】



10

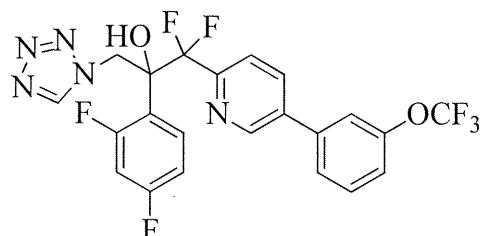
2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - デフルオロ - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (5)

1に用いた条件を用いて化合物 5 を調製した： 0 . 0 3 3 g の化合物 5 が白色の固体として単離された。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 7 0 - 6 . 6 6 (m , 1 H) , 5 . 5 8 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 5 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) 。 H P L C : 9 9 . 7 % 。 M S (E S I) : m / z 4 4 8 [M ⁺ + 1] 。

【 0 1 2 8 】

実施例 6

【 化 1 2 】



30

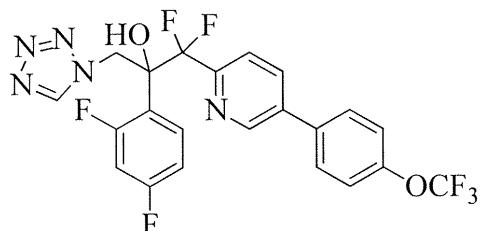
2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - デフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (3 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (6)

1に用いた条件を用いて化合物 6 を調製した： 0 . 0 2 8 g の化合物 6 が黄色の固体として単離された。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 3 (m , 3 H) , 6 . 8 0 - 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 7 0 - 6 . 6 6 (m , 1 H) , 5 . 5 9 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 6 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) 。 H P L C : 9 7 . 2 % 。 M S (E S I) : m / z 5 1 4 [M ⁺ + 1] 。

【 0 1 2 9 】

実施例 7

【化13】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (7)

T H F (3 0 m L) / 水 (1 4 m L) にプロモエポキシド C (0 . 5 g 、 1 . 3 8 m m o l) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、 4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニルボロン酸 (0 . 2 2 g 、 1 . 1 m m o l) 、 N a 2 C O 3 (0 . 3 2 g 、 3 . 1 m m o l) および P d (d p p f) 2 C l 2 (0 . 2 8 g 、 0 . 3 4 m m o l) を室温で加えた。アルゴンを 3 0 分間バージした後、反応混合物を 7 5 ℃ に加熱し、 4 時間攪拌し続けた。T L C により反応の進行をモニターした。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を E t O A c (3 0 m L) に溶かした。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、カップリング生成物 (0 . 4 5 g 、 1 . 0 m m o l 、 7 3 %) を固体として得た。¹ H N M R (2 0 0 M H z , C D C l 3) : 8 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 4 9 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 6 . 9 0 - 6 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 4 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 5 (m , 1 H) 。 M S (E S I) : m / z 4 4 4 [M ⁺ + 1] 。

【0130】

D M F (1 0 m L) にカップリング生成物 (0 . 4 5 g 、 1 . 0 m m o l) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、 K 2 C O 3 (7 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 、次いで 1 H - テトラゾール (7 0 m g 、 1 . 0 m m o l) を室温で加えた。反応混合物を 8 0 ℃ で 4 時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去し、得られた残渣を水 (1 5 m L) に溶かし、 E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、 7 (0 . 1 9 g 、 0 . 3 7 m m o l 、 3 6 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l 3) : 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 6 (m , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 6 . 8 0 - 6 . 7 6 (m , 1 H) , 6 . 7 0 - 6 . 6 7 (m , 1 H) , 5 . 5 7 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) 。 H P L C : 9 8 . 3 % 。

M S (E S I) : m / z 5 1 3 . 9 [M ⁺ + 1] 。

【0131】

鏡像異性体のキラル分取 H P L C :

順相分取 H P L C (Chiralpak AD - H 、 2 5 0 × 2 1 . 2 m m 、 5 μ ; (A) n - ヘキサン - (B) I P A (A : B = 7 0 : 3 0) を移動相として使用；流速： 1 5 m L / 分) により 7 の鏡像異性体 (1 7 . 8 g 、 3 4 . 6 m m o l) を分離し、 7 (+) (6 . 0 g) および 7 (-) (5 . 8 g) を得た。

【0132】

7 (+) の分析データ :

H P L C : 9 9 . 8 % 。

キラル H P L C : R _t = 9 . 8 8 分 (Chiralpak AD - H 、 2 5 0 × 4 . 6 m m 、 5 μ ; 移動相 (A) n - ヘキサン - (B) I P A 、 A : B = 7 0 : 3 0 ; 流速： 1 .

10

20

30

40

50

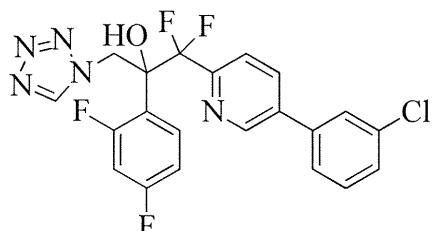
0.0 mL / 分)

旋光度 []_D²⁵ : +19° (C = MeOH 中 0.1%)。

【0133】

実施例 8

【化14】



10

1-(5-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(8)

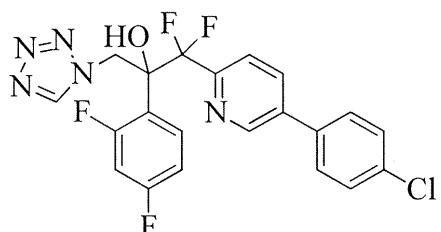
1に用いた条件を用いて化合物8を調製した: 0.028gの化合物8が白色の固体として単離された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 5.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。HPLC: 98.79%。MS (ESI) : m/z 463.9 [M⁺]。

20

【0134】

実施例 9

【化15】



30

1-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(9)

1に用いた条件を用いて化合物9を調製した: 0.027gの化合物9が白色の固体として単離された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 5.58 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。HPLC: 99.07%。MS (ESI) : m/z 463.9 [M⁺]。

40

【0135】

鏡像異性体のキラル分取HPLC:

順相分取HPLC (Chiralpak IC、250 × 21.1 mm、5 μ; (A)n-ヘキサン-(B)エチルアルコール(A:B=75:25)を移動相として使用; 流速: 1.5 mL/分)により9の鏡像異性体(200 mg、0.4 mmol)を分離し、9(+)(62 mg)および9(-)(55 mg)を得た。

【0136】

50

9 (+) の分析データ：

HPLC : 100%

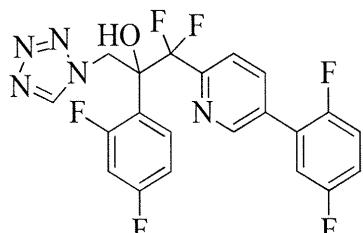
キラルHPLC : $R_t = 15.3$ 分 (Chiralpak IC, 250 × 4.6 mm, 5 μ ; 移動相 (A) n-ヘキサン - (B) エチルアルコール、A : B = 75 : 25; 流速 : 1.00 mL/分)

旋光度 []_D²⁵ : +26.5° (C = MeOH 中 0.1%)。

【0137】

実施例 10

【化16】



10

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(10)

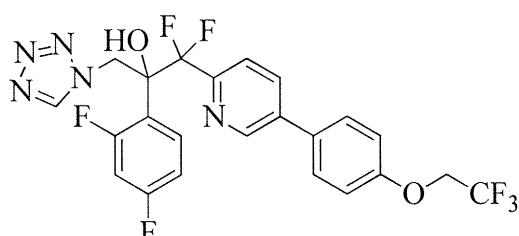
1に用いた条件を用いて化合物10を調製した：0.022gの化合物10が黄色の固体として単離された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.41 - 7.36 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 3 H), 6.79 - 6.75 (m, 1 H), 6.70 - 6.67 (m, 1 H), 5.60 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 14.5 Hz, 1 H)。HPLC : 98.68%。MS (ESI) : m/z 466 [M⁺]。

20

【0138】

実施例 11

【化17】



30

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(11)

1に用いた条件を用いて化合物11を調製した：0.33gの化合物11が固体として単離された。前駆物質1-ブロモ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンは下に記載する通り1段階で調製した。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.42 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.79 - 6.75 (m, 1 H), 6.69 - 6.66 (m, 1 H), 5.58 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 4.44 - 4.39 (m, 2 H)。HPLC : 99.1%。MS (ESI) : m/z 528 [M⁺⁺¹]。

【0139】

50

鏡像異性体のキラル分取 H P L C :

順相分取 H P L C (Chiralpak IC、 $250 \times 21.1\text{ mm}$ 、 5μ ; (A) n - ヘキサン - (B) IPA (A : B = 65 : 35) を移動相として使用；流速： 1.5 mL / 分)により 11 の鏡像異性体 (330 mg 、 0.626 mmol) を分離し、11 (+) (126.3 mg) および 11 (-) (112.7 mg) を得た。

【0140】

11 (+) の分析データ：

H P L C : 99.8 %

キラル H P L C : $R_t = 13.40\text{ 分}$ (Chiralpak IA、 $250 \times 4.6\text{ mm}$ 、 5μ ; 移動相 (A) n - ヘキサン - (B) IPA、A : B = 65 : 35 ; 流速： 1.00 mL / 分)

旋光度 []_D : +24° (C = MeOH 中 0.1 %)。

【0141】

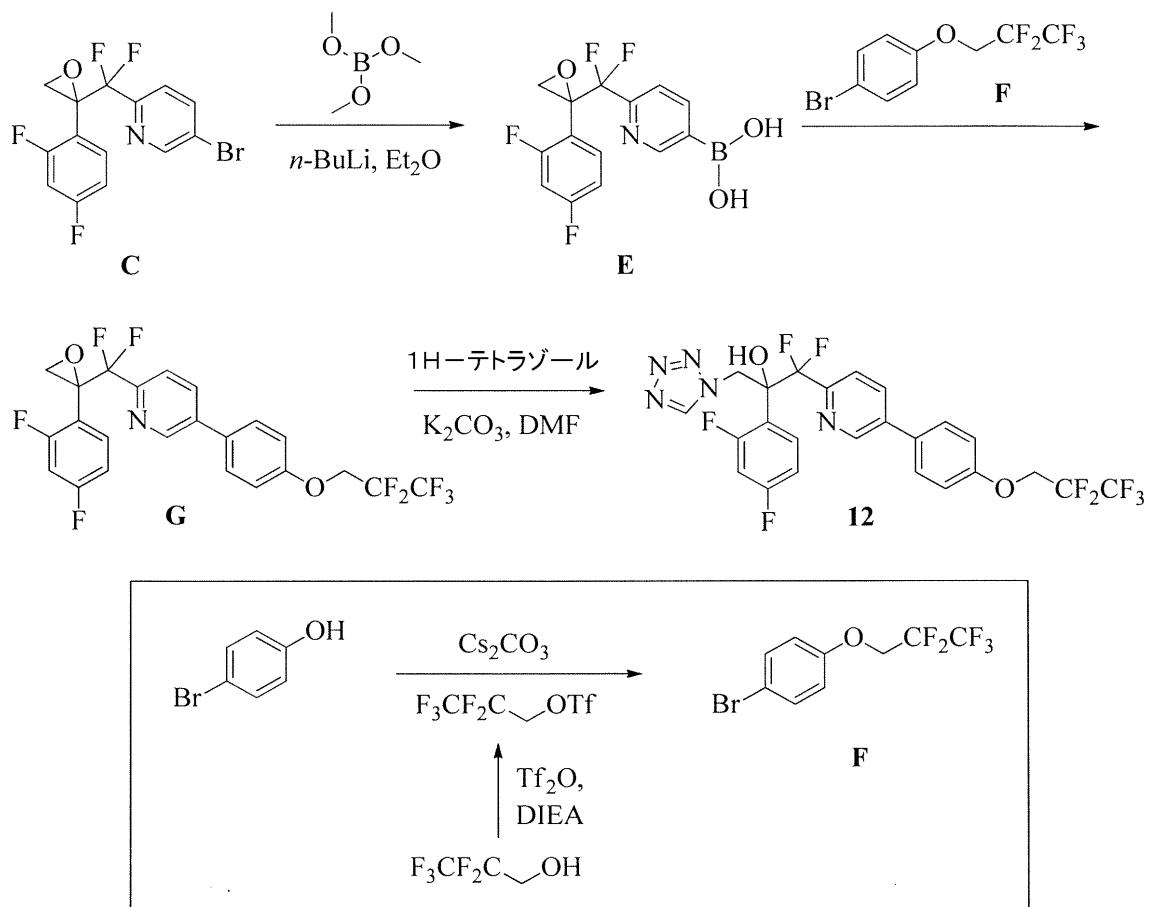
1 - ブロモ - 4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン

D M F (20 mL) にトリフルオロエチル = トシラート (1.5 g 、 5.8 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、 K_2CO_3 (4 g 、 29.4 mmol)、次いで p - ブロモフェノール (1.1 g 、 6.46 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 120° で 6 時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を蒸発させ、残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc ($3 \times 30\text{ mL}$) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。5% EtOAc / ヘキサンで溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製し、所望の生成物 (0.8 g 、 3.13 mmol 、 53.3%) を半固体として得た。¹H NMR (200 MHz , CDCl₃) : 7.44 - 7.38 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 2H)。

【0142】

実施例 1 2

【化18】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (12)

乾燥 CH_2Cl_2 (100 mL) にトリフルオルエタノール (trifluorethanol) (10 g, 0.06 モル (mol)) を溶かした攪拌溶液に N,N -ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA ; 29 mL, 0.16 mol) を室温で加え、反応混合物を -78 に冷却した。反応混合物にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (13.5 mL, 0.07 mol) を -78 で滴加した。30 分間攪拌した後、反応混合物を -30 に温め、さらに30分間攪拌し続けた。水 (200 mL) により反応混合物の反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1N 塩酸 (HCl) および水で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。DMF (100 mL) に 4 - ブロモフェノール (4 g, 0.02 mol) と炭酸セシウム (Cs_2CO_3 ; 15 g, 0.04 mol) を溶かした攪拌溶液に上記 (H) で得られた CH_2Cl_2 層を室温で加えた。混合物を 16 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。反応混合物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、60 ~ 120 メッシュ) により精製し、化合物 F (3.5 g, 11.5 mmol, 50 %) を液体として得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 6.87 - 6.79 (m, 2 H), 4.45 - 4.32 (m, 2 H)。

【0143】

乾燥エーテル (250 mL) に n -BuLi (21 mL, 33.13 mmol, ヘキサン中 1.5 M) を溶かした攪拌溶液に化合物 C (8 g, 22.09 mmol) のエーテル (50 mL) 溶液を -78 で加えた。30 分間攪拌した後、反応混合物にホウ酸トリメ

40

30

50

チル (5 mL、44.19 mmol) を -78 で加え、さらに 10 分間攪拌し続けた。反応混合物を室温まで温め、30 分間攪拌した。酢酸 (40 mL) により反応混合物の反応を停止させ、水 (120 mL) で希釈し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 水酸化ナトリウム (NaOH) を加えて pH 約 12 にし、有機層を分離し、1 N HCl を用いて水層を pH 約 6 にした。水層を CH₂Cl₂ (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、化合物 E (7 g、21.4 mmol、97%) を茶色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 3.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.98 (m, 1H)。MS (ESI) : m/z 328.1 [M⁺ + 1]。

【0144】

THF / H₂O (175 mL、4 : 1) にボロン酸 E (3.5 g、10.7 mmol) 、化合物 F (3.3 g、10.7 mmol) および K₂CO₃ (4.5 g、32.1 mmol) を溶かした混合物を 30 分間脱気した。反応混合物に Pd(dppf)₂Cl₂ (0.7 g、1.07 mmol) を不活性雰囲気下で加え、得られた混合物を 70 で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で揮発性物質を除去した。得られた粗物質カラムクロマトグラフィー (SiO₂、60 ~ 120 メッシュ ; 溶離液 : 15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、化合物 G (2.3 g、4.53 mmol、43%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.89 - 6.70 (m, 2H), 4.48 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H)。

【0145】

DMF (150 mL) に化合物 G (10.5 g、20.7 mmol) を溶かした攪拌溶液に K₂CO₃ (3.4 g、20.7 mmol) 、次いで 1H - テトラゾール (2.6 g、37.1 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 16 時間、70 に加熱した。 TLC により反応の進行をモニターした。反応混合物を室温まで放冷し、水 (300 mL) で希釈した。水層を EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、60 ~ 120 メッシュ ; 溶離液 : 15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、12 (6 g、10.38 mmol、50.4%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 5.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 12.0 Hz, 2H)。MS (ESI) : m/z 578.1 [M⁺ + 1]。

【0146】

鏡像異性体のキラル分取 HPLC :

順相分取 HPLC (Chiralpak IA、250 × 21.2 mm、5 μ ; (A) n - ヘキサン - (B) エチルアルコール (A : B = 80 : 20) を移動相として使用 ; 流速 : 1.2 mL / 分) により 12 の鏡像異性体 (6 g、10.3 mmol) を分離し、12 (+) (2.1 g) および 12 (-) (2.0 g) を得た。

【0147】

12 (+) の分析データ :

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.70 (s,

10

20

30

40

50

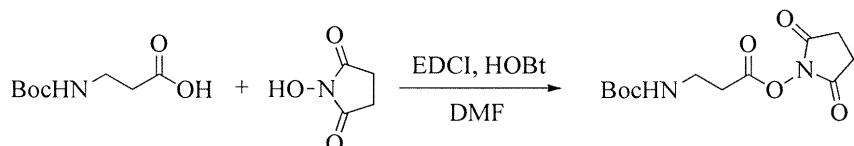
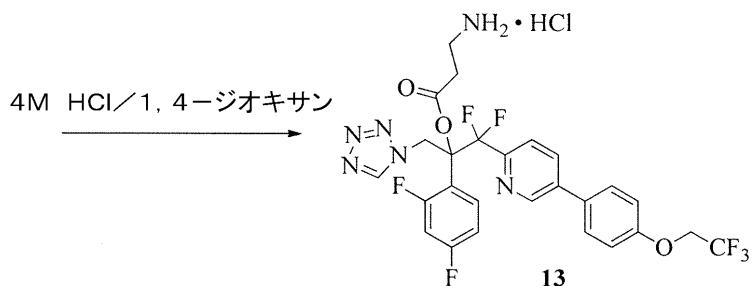
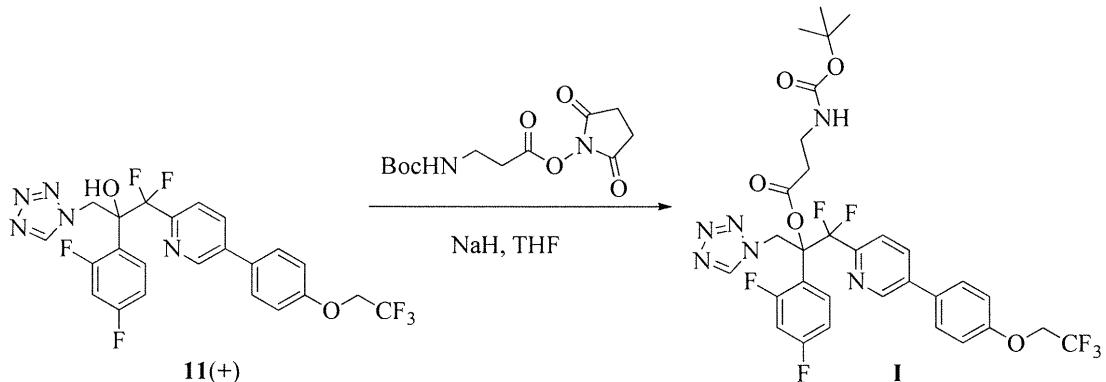
, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.42 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.79 - 6.75 (m, 1 H), 6.69 - 6.66 (m, 1 H), 5.58 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 4.48 (t, J = 12.0 Hz, 2 H)。HPLC: 98.1%。MS (ESI): m/z 578.1 [M⁺ + 1]。キラルHPLC: R_t = 14.12分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μ; 移動相 (A) n-ヘキサン - (B) エタノール、A : B = 80 : 20; 流速: 1.00 mL / 分)。

旋光度 []_D²⁵ : +22.3° (C = MeOH 中 0.1% w/v)。

【0148】

実施例 13

【化19】



2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル = 3-アミノプロパノアート・塩酸塩 (13)

DMF (10 mL) に Boc-アラニン (N-Boc-α-Ala-OH; 1 g, 5.29 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド (0.9 g, 7.82 mmol) を溶かした混合物に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT · x H₂O; 0.7 g, 5.25 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (EDCI · HCl; 1 g, 5.23 mmol) を 5 分で加えた。反応混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。TLCにより反応の進行をモニターした。水により反応を停止させ、混合物を EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 100 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をエーテル (2 × 25 mL) で研和し、N-Boc-α-Ala-Osu (1.1 g、粗物質) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.10 (br s, 1 H), 3.52 (q,

10

20

30

40

50

$J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 6H), 1.31 (s, 9H)。

【0149】

乾燥 THF (20 mL) に 11-(+) (0.2 g, 0.38 mmol) を懸濁させた懸濁液に水素化ナトリウム (NaH; 0.02 g, 1.17 mmol) を 0°で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に N-Boc- α -Ala-Osu (0.21 g, 0.70 mmol) を加え、室温でさらに 16 時間攪拌し続けた。TLC により反応の進行をモニターした。冰水で反応混合物の反応を停止させ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物が得られ、これを分取 TLC (SiO₂, 60 ~ 120 メッシュ；溶離液：15 ~ 5 5% EtOAc / ヘキサン) により分離し、化合物 I (38 mg, 0.06 mmol, 15%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 2.5, 15.0 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。MS (ESI) : m/z 699.3 [M⁺ + 1]。

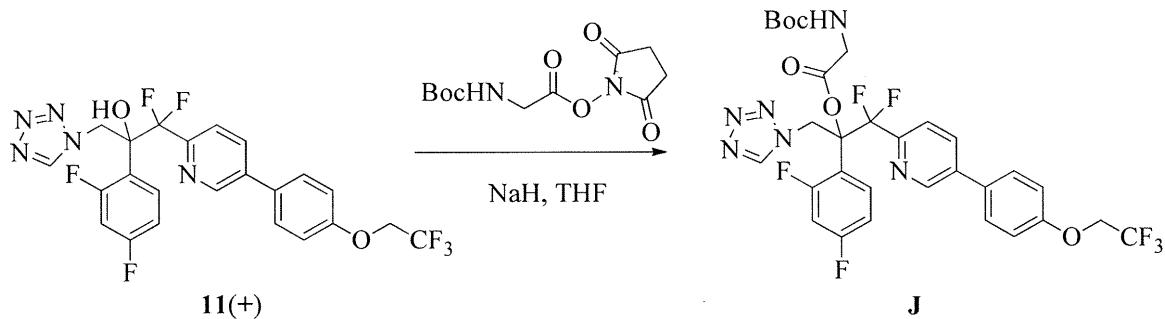
【0150】

1,4-ジオキサン (2 mL) に化合物 I (0.03 g, 0.05 mmol) を溶かした攪拌溶液に HCl の 4 M 1,4-ジオキサン (1 mL) 溶液を 5°で加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。減圧下で揮発性物質を蒸発させた。得られた粗物質をジエチルエーテル (2 × 25 mL) で研和し、13 (0.018 g, 0.02 mmol, 55%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 9.67 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H)。HPLC : 93.64%。MS (ESI) : m/z 599.4 [M⁺ + 1]。

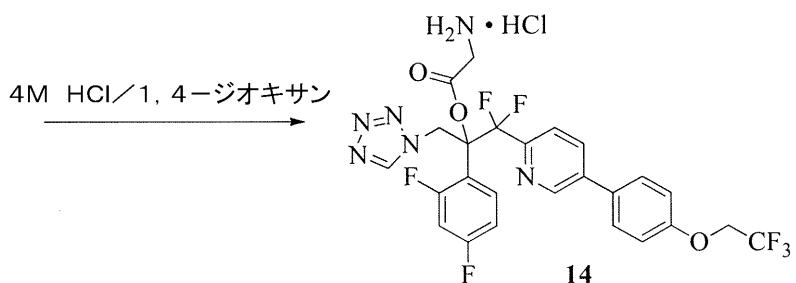
【0151】

実施例 14

【化 2 0】



10



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル = 2 - アミノアセタート・塩酸塩 (14)

乾燥 THF (30 mL) に 11-(+) (0.1 g, 0.18 mmol) を懸濁させた懸濁液に NaH (0.01 g, 0.41 mmol) を 5 度加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。反応混合物に Boc-グリシン N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (N-Boc-Gly-Osu; 0.1 g, 0.37 mmol) を加え、室温でさらに 16 時間攪拌し続けた。TLC により反応の進行をモニターした。氷水で反応を停止させ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物が得られ、これを分取 TLC (SiO₂, 60 ~ 120 メッシュ)；溶離液：15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により分離し、化合物 J (29 mg, 0.04 mmol, 24%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 9.34 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.59 - 7.54 (m, 2 H), 7.44 - 7.42 (m, 1 H), 7.10 - 7.03 (m, 3 H), 6.94 - 6.91 (m, 1 H), 6.64 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.5, 15.0 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 3.5, 15.0 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.43 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.21 - 4.16 (m, 1 H), 3.95 (dd, J = 5.0, 18.0 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H)。MS (ESI) : m/z 685.3 [M⁺ + 1]。

【 0 1 5 2 】

1, 4-ジオキサン(2 mL)に化合物J(0.02 g、0.04 mmol)を溶かした攪拌溶液にHClの4 M 1, 4-ジオキサン(1 mL)溶液を5滴で滴加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。TLCにより反応の進行をモニターした。減圧下で揮発性物質を蒸発させた。得られた粗生成物をジエチルエーテル(3×25 mL)で研和し、14(14 mg、0.02 mmol、60%)を白色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : 9.68(s, 1 H), 9.04(s, 1 H), 8.45-8.43(m, 2 H), 8.14(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.79(d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.45-7.44(m, 1 H), 7.29-7.27(m, 1 H), 7.24-7.23(m, 3 H), 7.14-7.10(m, 1 H), 6.18(d, J = 16.0 Hz, 1 H), 5.57(d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.87(q, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.16(d, J = 18.0 Hz, 1 H), 3.94

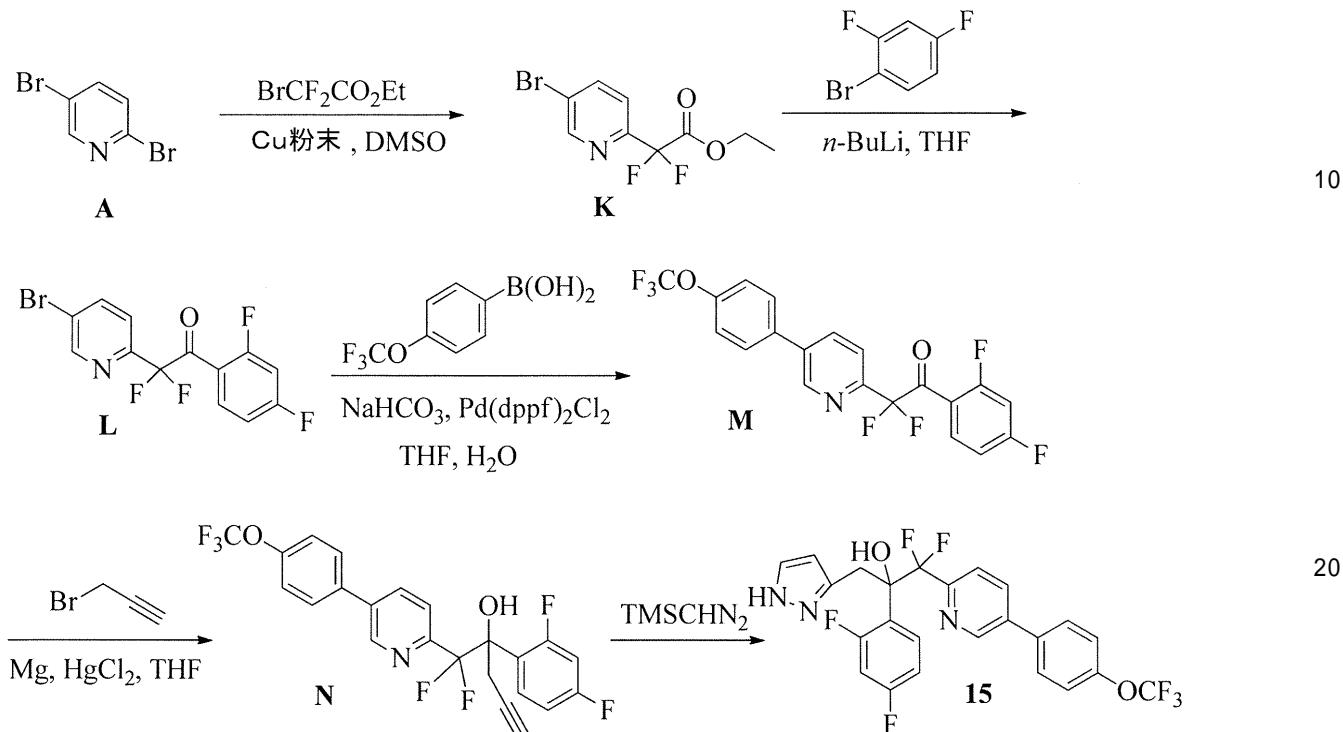
40

(d, $J = 18.5\text{ Hz}$, 1H)。HPLC: 93.54%。MS (ESI): m/z 585 [M⁺ + 1]。

【0153】

実施例 15

【化 21】



2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(15)

DMSO (300 mL) に銅粉 (27 g, 0.42 mol) を懸濁させた懸濁液にエチル-2-ブロモ-2-ジフルオロアセタート (27 mL, 0.21 mol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで2,5-ジブロモピリジン (25 g, 0.10 mol) を加え、室温でさらに15時間攪拌し続けた。TLCにより反応の進行をモニターした。飽和NH₄Cl溶液 (200 mL) で反応を停止させ、CH₂Cl₂ (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブライントで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物が得られ、これを減圧下で蒸留し、化合物K (19 g, 67.8 mmol, 64%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 3H)。

【0154】

ジエチルエーテル (100 mL) に1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン (7.6 mL, 67.8 mmol) を溶かした攪拌溶液に、n-BuLi (42 mL, 67.8 mmol, ヘキサン中1.6 M) を-78℃で加えた。-78℃で45分間攪拌した後、ジエチルエーテル (100 mL) にエステルK (19 g, 67.8 mmol) を溶かした溶液を反応混合物に加え、不活性雰囲気下、-78℃でさらに1時間攪拌し続けた。反応混合物を室温まで温め、さらに3時間攪拌した。TLCにより反応の進行をモニターした。飽和NH₄Cl溶液 (200 mL) で反応を停止させ、反応混合物をEtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブライントで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。2% EtOAc/ヘキサンで溶出させるカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 100 ~ 200 メッシュ) により粗化合物を精製し、ケトンL

10

20

30

40

50

(13 g、37.3 mmol、55%)を黄色の液体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.62 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H)。MS (ESI) : m/z 347 [M⁺ + 1], 349 [(M⁺ + 2)]。

【0155】

THF (30 mL) / 水 (10 mL) にケトンL (1.0 g、2.87 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (591 mg、2.87 mmol)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃; 782 mg、7.18 mmol) およびPd(dppf)₂C1₂ (586 mg、0.718 mmol) を室温で加えた。アルゴンで30分間バージした後、反応混合物を65℃に加熱し、2時間攪拌し続けた。TLCにより反応の進行をモニターした。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をEtOAc (2 × 50 mL) に溶かした。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100 ~ 200 メッシュ；溶離液：15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、M (980 mg、2.28 mmol、79%) を淡黄色の粘着性の固体として得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 8.77 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H)。MS (ESI) : m/z 430 [M⁺ + 1]。

【0156】

乾燥THF (5 mL) にマグネシウム (Mg; 50 mg、2.08 mmol) および塩化第二水銀 (HgCl₂; 47 mg、0.17 mmol) を溶かした混合物に不活性雰囲気下、プロパルギルブロミド (0.05 mL、0.34 mmol) を室温で加え、混合物を20分間攪拌した。次いで、反応混合物を-20℃に冷却し、ケトンM (150 mg、0.348 mmol) およびTHF (5 mL) に溶かした残りのプロパルギルブロミド (0.05 mL、0.34 mmol) を加えた。-20℃で2時間攪拌し続けた。TLCにより反応の進行をモニターした。飽和NH₄Cl溶液で反応を停止させ、反応混合物をCH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100 ~ 200 メッシュ；溶離液：15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、N (110 mg、0.23 mmol、67%) を固体として得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 8.86 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 3.46 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 16.8, 2.6 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 2.6 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 470 [M⁺ + 1]。

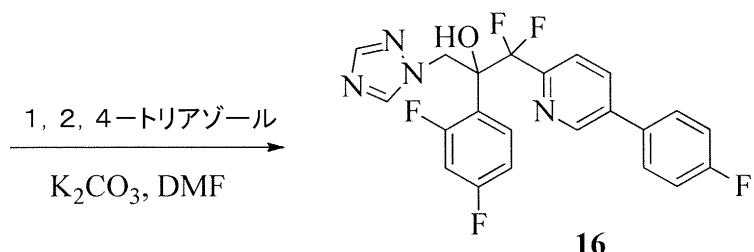
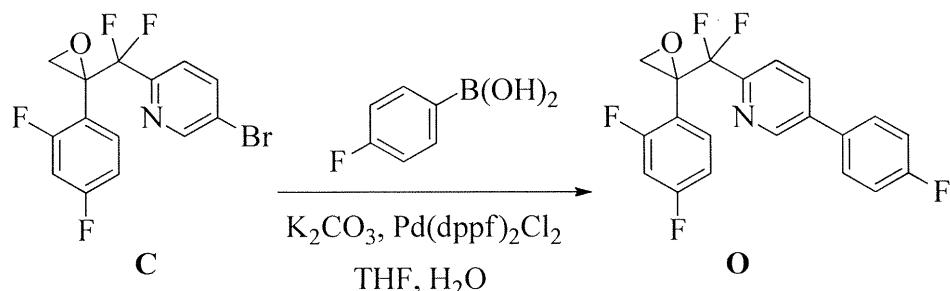
【0157】

TMSCHN₂ (1 mL、1.15 mmol) にN (110 mg、0.23 mmol) を溶かした溶液を120℃で15時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を蒸発させ、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100 ~ 200 メッシュ；溶離液：15 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、15 (35 mg、0.06 mmol、29%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 6.83 (br s, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 512 [M⁺ + 1]。HPLC: 95.6%。

【0158】

実施例 16

【化22】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - デフルオロ - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (16)

T H F : H₂O (2 0 m L 、 4 : 1 混合物) に 5 - ブロモ - 2 - ((2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ジフルオロメチル) ピリジン (C ; 1 . 0 g 、 2 . 7 m m o l) を溶かした攪拌溶液に (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (3 7 8 m g 、 2 . 7 m m o l) 、次いで K₂C O₃ (1 . 1 g 、 8 . 1 m m o l) を室温で加え、混合物に不活性ガスを 4 5 分間バージして脱気した。得られた反応混合物に P d (d p p f)₂C l₂ (1 9 7 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 0 分間、さらに脱気した。次いで、反応混合物を 6 0 に加熱し、4 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (T L C による) 、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、有機層を分離した。水層を E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 2 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、O (0 . 9 g 、 2 . 3 8 m m o l 、 8 6 %) を無色の半固体として得た。¹H N M R (2 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 8 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 3 6 (m , 4 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 6 . 9 0 - 6 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 4 8 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 8 (m , 1 H) 。

【0159】

D M F (3 m L) に化合物 O (0 . 3 g 、 0 . 7 9 m m o l) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、K₂C O₃ (1 0 9 m g 、 0 . 7 9 m m o l) 、次いで 1 , 2 , 4 - トリアゾール (8 1 m g 、 1 . 1 8 m m o l) を室温で加えた。次いで、反応混合物を 6 0 に加熱し、1 6 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (T L C による) 、反応混合物を水で希釈し、E t O A c (3 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 4 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、1 6 (2 5 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l 、 7 2 . 6 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 8 (m , 2 H) , 6 . 7 7 - 6 . 7 1 (m , 3 H) , 5 . 3 8 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 9 0

10

20

30

40

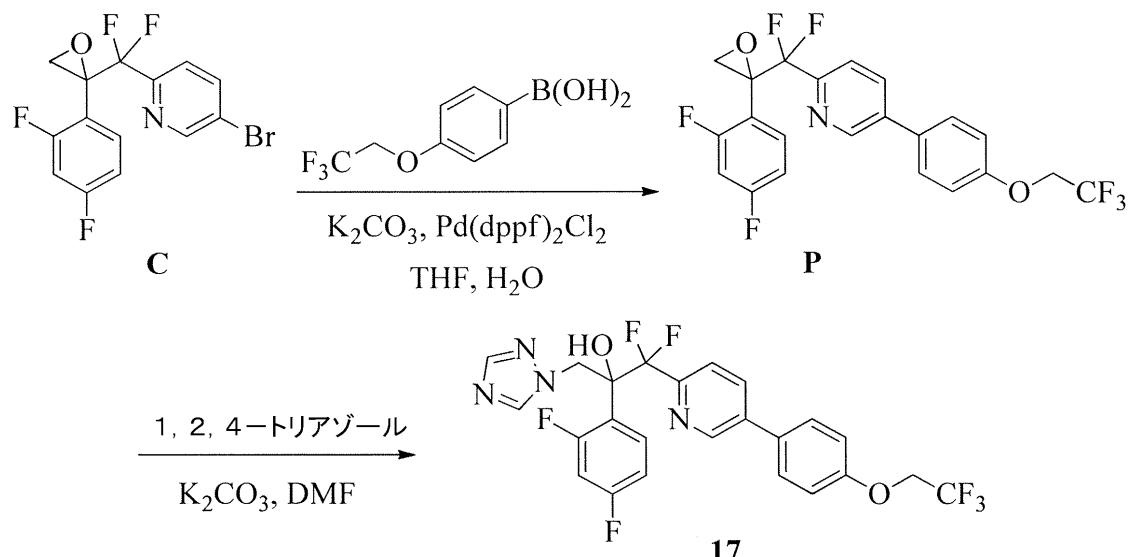
50

(d, J = 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) : m/z 447 [M⁺ + 1]。HPLC : 98.36%。

【0160】

実施例 17

【化23】



10

20

30

40

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(17)

THF : H₂O (40 mL、4 : 1 混合物) にエポキシブロミド C (190 mg、0.52 mmol) を溶かした攪拌溶液に (4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ボロン酸 (174 mg、0.57 mmol)、次いで K₂CO₃ (215 mg、1.56 mmol) を室温で加え、混合物に不活性ガスを 30 分間バージして脱気した。得られた反応混合物に Pd(dppf)₂Cl₂ (20 mg、0.027 mmol) を加え、混合物を室温で 20 分間、さらに脱気した。次いで、反応混合物を 70 に加熱し、2 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトパッドでろ過した。収集したろ液を水 (2 × 50 mL) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 15% EtOAc / ヘキサン) により精製し、P (0.2 g、0.43 mmol、84%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 6.89 - 6.70 (m, 2H), 4.42 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H)。MS (ESI) : m/z 458 [M⁺ + 1]。

【0161】

DMF (20 mL) に化合物 P (0.2 g、0.43 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、K₂CO₃ (91 mg、0.65 mmol)、次いで 1,2,4-トリアゾール (61 mg、0.87 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 75 に加熱し、7 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (TLC による)、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 40% EtOAc / ヘキサン) により精製し、17 (160 mg、0.303 mmol、70%) をオフホワイトの固体として得た。

【0162】

50

鏡像異性体のキラル分取 HPLC

順相分取 HPLC (Chiralpak IC, 250 × 19 mm, 5 µ; (A) n-ヘキサン - (B) IPA (A : B = 60 : 40) を移動相として使用；流速：15 mL/分、λ = 265 nm) により 17 の鏡像異性体 (100 mg, 0.18 mmol) を分離し、所望の 17 (+) (28 mg) (画分 II) および 17 (-) (28 mg) (画分 I) を得た。

[0 1 6 3]

17 (+) の分析データ:

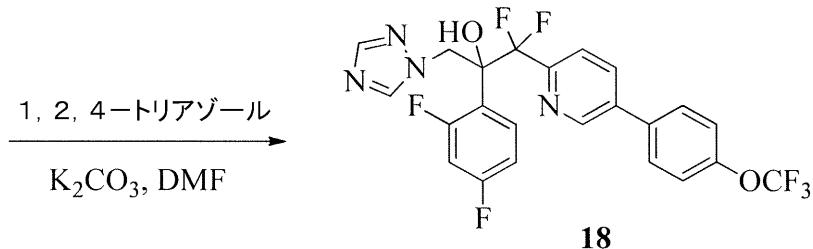
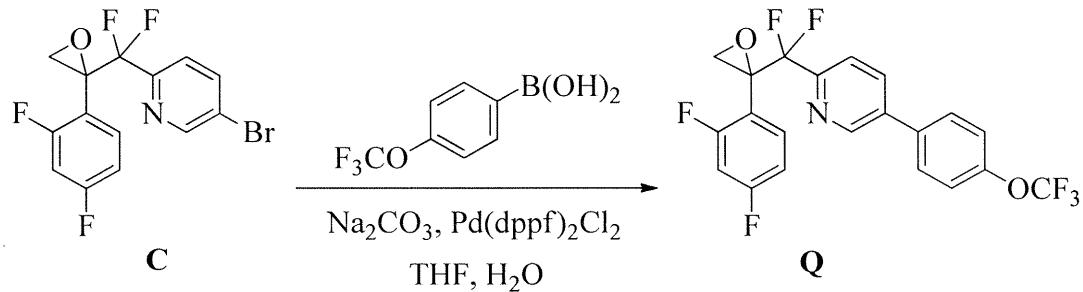
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 3H), 5.38 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 8.0 Hz, 2H)。HPLC : 99.86%。MS (ESI) : m/z 527 [M⁺ + 1]。キラルHPLC : 99.9%ee; R_t = 13.9分 (Chiralpak IC、250 × 4.6 mm、5 μ; 移動相 (A) n-ヘキサン - (B) IPA、A : B = 60 : 40; 流速: 1 mL / 分、WL 265 nm)。

旋光度 [] D 2 4 . 5 : + 1 3 . 9 6 ° (C = M e O H 中 0 . 1 % w / v) 。

[0 1 6 4]

実施例 1 8

【化 2 4】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (18)

T H F : H₂O (2 4 m L、7 : 5 混合物) にエポキシプロミド C (0 . 7 g、1 . 9 3 m m o l) を溶かした攪拌溶液に (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (3 9 8 m g、1 . 9 3 m m o l) 、次いで P d (d p p f)₂ C l₂ (3 9 4 m g、0 . 4 8 m m o l) および N a₂ C O₃ (5 2 6 m g、4 . 8 3 m m o l) を室温で加えた。混合物をアルゴンで 4 5 分間パージした後、還流温度で 3 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (T L C による) 、反応混合物を室温に冷却し、E t O A c (2 0 m L) で希釈し、セライト床でろ過した。収集したろ液を水およびブラインで洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 5 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、化合物 Q (0 . 6 5 g、1 . 4 6 m m o l 、7 6 %) をオフホワイトの固体として得た。¹ H N M R (

500 MHz, CDCl₃) : 8.86 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 3.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 444 [M⁺ + 1]。

【0165】

DMF (5 mL) に化合物Q (0.2 g, 0.45 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol)、次いで1,2,4-トリアゾール (46 mg, 0.67 mmol) を室温で加えた。次いで、反応混合物を70℃に加熱し、3時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (TLCによる)、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 30% EtOAc / ヘキサン) により精製し、18 (0.15 g, 0.29 mmol, 64.9%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.39 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 513 [M⁺ + 1]。HPLC : 98.86%。

10

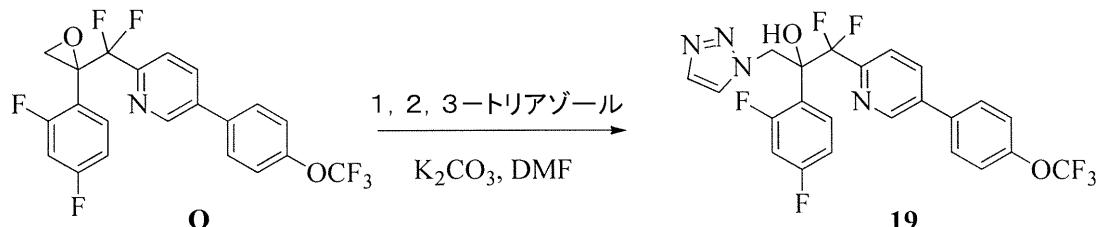
20

30

【0166】

実施例 19

【化25】



40

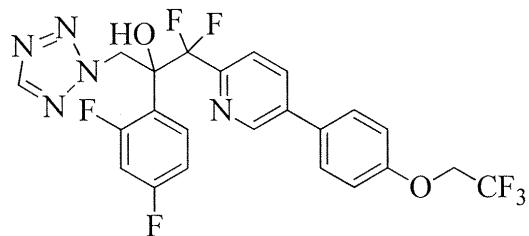
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (19)

DMF (5 mL) に化合物Q (0.2 g, 0.45 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol)、次いで1,2,3-トリアゾール (46 mg, 0.67 mmol) を室温で加えた。次いで、反応混合物を70℃に加熱し、3時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後 (TLCによる)、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 30% EtOAc / ヘキサン) により精製し、19 (0.1 g, 0.19 mmol, 43%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 - 6.69 (m, 3H), 5.55 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 513 [M⁺ + 1]。HPLC : 98.99%。

【0167】

50

実施例 2 0
【化 2 6】



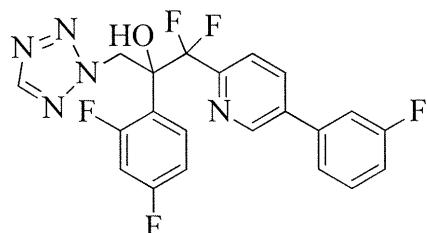
2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (2 0) 10

化合物 1 と同じ条件を用いて、化合物 2 0 を P およびテトラゾールから調製した (0 . 0 2 0 g) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 6 . 8 4 - 6 . 6 9 (m , 2 H) , 5 . 8 3 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) , 5 . 4 1 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 2 (q , J = 8 . 5 H z , 2 H) 。 M S (E S I) : m / z 5 2 8 [M ⁺ + 1] 。 H P L C : 9 4 . 4 7 % 。 20

【0 1 6 8】

実施例 2 1

【化 2 7】



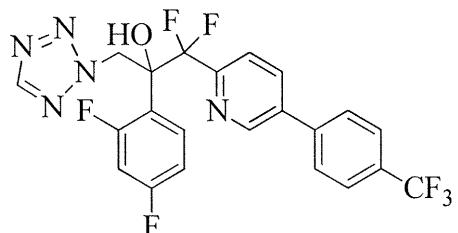
2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (5 - (3 - (フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (2 1) 30

化合物 1 と同じ条件を用いて化合物 2 1 を調製した (0 . 0 1 7 g) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d d , J = 8 . 5 , 4 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 6 . 8 4 - 6 . 7 9 (m , 2 H) , 6 . 7 3 - 6 . 6 9 (m , 1 H) , 5 . 8 4 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) , 5 . 4 2 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) 。 M S (E S I) : m / z 4 4 8 . 1 [M ⁺ + 1] 。 H P L C : 9 8 . 6 0 % 。 40

【0 1 6 9】

実施例 2 2

【化28】



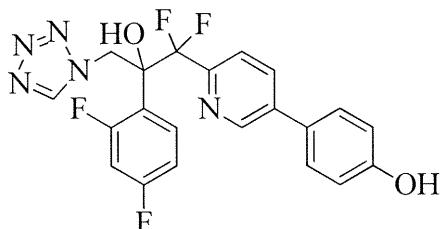
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(2H-テトラゾール-2-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(22) 10

化合物1と同じ条件を用いて化合物22を調製した(0.020g)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) : 8.78(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.02(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.72-7.68(m, 3H), 7.48-7.43(m, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 6.73-6.71(m, 1H), 6.69(s, 1H), 5.85(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.42(d, J = 14.0Hz, 1H)。MS(ESI) : m/z 498.0 [M⁺ + 1]。HPLC : 97.72%。

【0170】

実施例23 20

【化29】



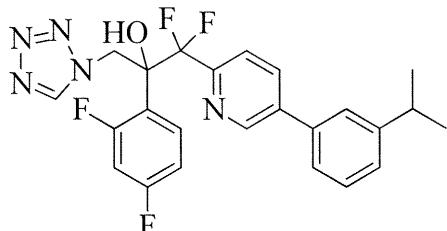
4-(6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)フェノール(23) 30

化合物1と同じ条件を用いて化合物23を調製した(0.0109g)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) : 8.76(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.94(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.62(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.41-7.36(m, 1H), 6.96(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.79-6.75(m, 1H), 6.69-6.65(m, 1H), 5.60(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.17(br s, 1H), 5.13(d, J = 14.0Hz, 1H)。MS(ESI) : m/z 445.9 [M⁺ + 1]。HPLC : 98.55%。

【0171】 40

実施例24

【化30】



2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-1-(5-(3-イソプロ

50

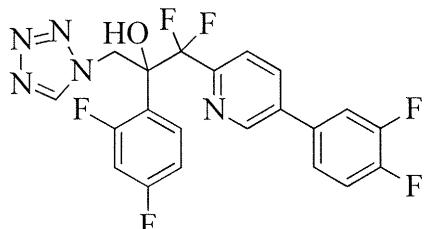
ピルフェニル) ピリジン-2-イル) -3-(1H-テトラゾール-1-イル) プロパン-2-オール(24)

化合物 1 と同じ条件を用いて化合物 2-4 を調製した (0.020 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.76 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.33 (m, 5 H), 6.79 - 6.75 (m, 1 H), 6.68 - 6.65 (m, 1 H), 5.62 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.02 - 2.96 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)。MS (ESI) : m/z 472.1 [M⁺ + 1]。HPLC : 99.50 %。

[0 1 7 2]

实施例 2 5

【化 3 1】



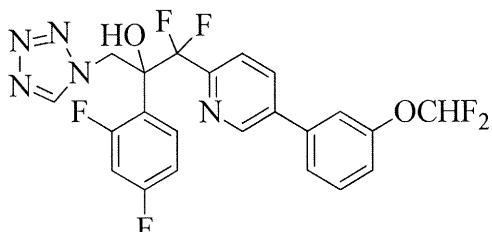
2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (25)

化合物 1 と同じ条件を用いて化合物 25 を調製した(0.029 g)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ 8.75(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.94(dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58(br s, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.34-7.29(m, 2H), 6.80-6.76(m, 1H), 6.71-6.67(m, 1H), 5.56(d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.17(d, J = 14.5 Hz, 1H)。MS(ESI) : m/z 466.0 [M⁺ + 1]。HPLC : 98.94%。

〔 0 1 7 3 〕

実施例 2 6

【化32】



1 - (5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 -イル) - 2 - (2 ,
4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 -イル
) プロパン - 2 - オール (2,6)

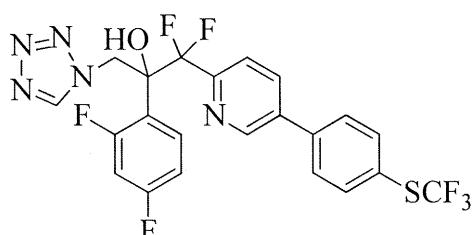
化合物 1 と同じ条件を用いて化合物 2-6 を調製した (0.022 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.79 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.25 - 7.22 (m, 1 H), 6.79 - 6.74 (m, 1 H), 6.69 - 6.62 (m, 1 H), 6.59 (t, J = 74.0 Hz, 1 H), 5.58 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 14.0 Hz, 1 H)

, 1 H)。MS (ESI) : m/z 496.0 [M⁺ + 1]。HPLC : 92.30%。

【0174】

実施例 27

【化33】



10

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-テトラゾール-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (27)

化合物1と同じ条件を用いて化合物27を調製した(0.031g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 5.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 530.0 [M⁺ + 1]。HPLC : 96.42%。

20

【0175】

化合物1と同じ条件を用いて、表1の化合物28～36を中間体Cならびに市販のボロン酸およびアゾールから調製した。

【0176】

化合物12と同じ条件を用いて、表1の化合物37～42を中間体Eならびに市販の臭化アリールおよびアゾールから調製した。

30

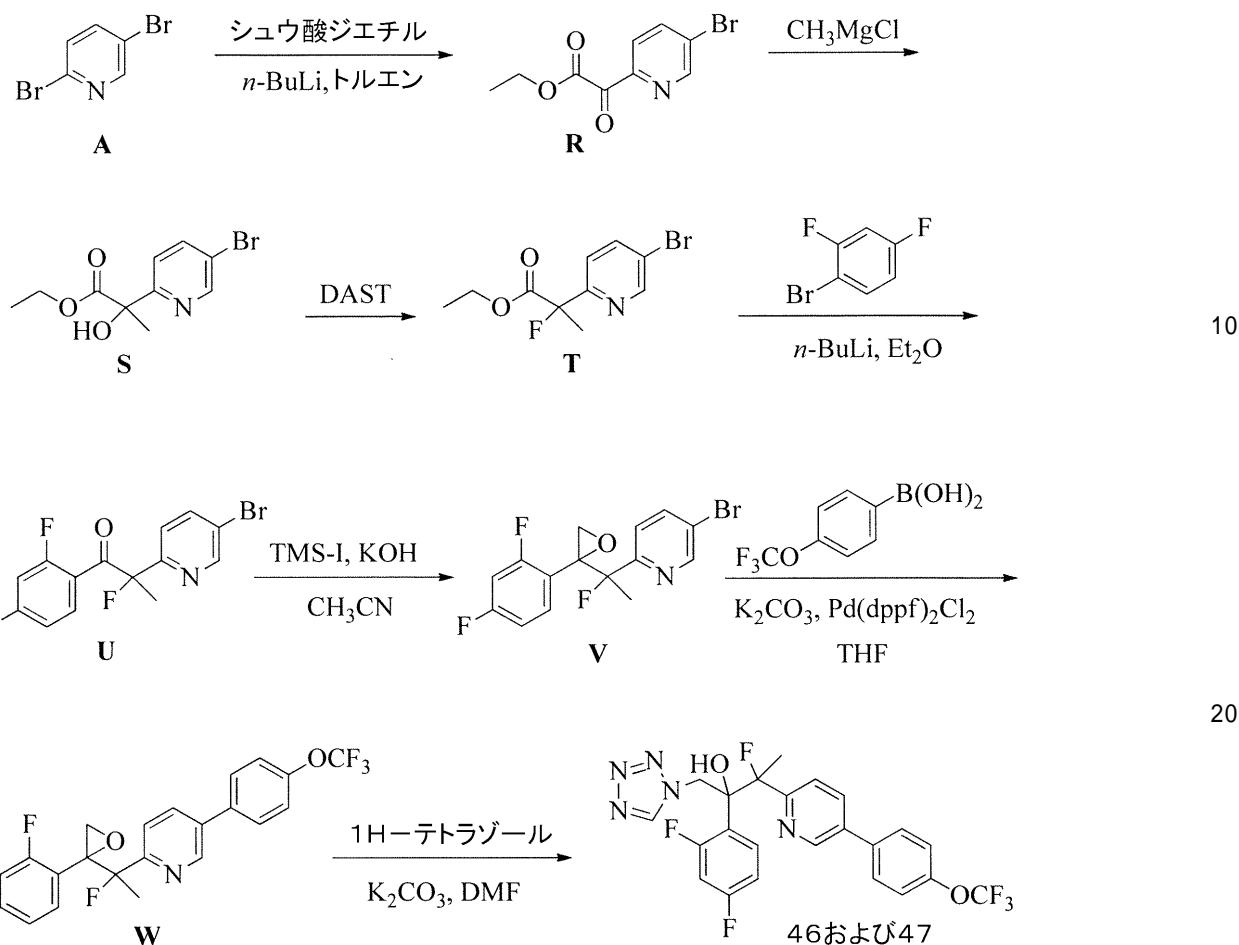
【0177】

化合物12と同じ条件を用いて、表1の化合物43～45を中間体E、中間体Fのようなアルキル化によって合成された臭化アリールおよび市販のアゾールから調製した。

【0178】

実施例 4 6

【化34】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 1 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 3 - (5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (46 および 47)

トルエン (1 . 5 L) に 2 , 5 - ジブロモピリジン (A ; 30 g, 126.5 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、 n - BuLi (79 mL, 126 mmol ; 1 . 6 M 溶液) を -78 ℃ で滴加した。 -78 ℃ で 40 分間攪拌した後、反応混合物にシュウ酸ジエチル (20 . 6 mL, 126.5 mmol) を -78 ℃ で加え、さらに 20 分間攪拌し続けた。反応完了後 (TLC による) 、飽和 NH4Cl 溶液で反応混合物の反応を停止させ、 EtOAc (2 × 1 . 0 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水 Na2SO4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 15 ~ 55 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、 R (13 g, 50.37 mmol, 38 %) を得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl3) : δ = 8.81 (d, J = 1 . 4 Hz, 1 H), 8.17 - 7.98 (m, 2 H), 4.48 (q, J = 7 . 4 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7 . 4 Hz, 3 H) 。 MS (ESI) : m/z 259 [M + 1]⁺。

【0179】

THF (150 mL) に R (13 g, 50.37 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、メチルマグネシウムクロリド (CH3MgCl ; 15 mL, 50.3 mmol ; 3 M の THF 溶液) を -5 ℃ で加えた。さらに 2 時間攪拌し続けた。TLC により反応の進行をモニターした。次いで、飽和 NH4Cl 溶液で反応混合物の反応を停止させ、 EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水 Na2SO4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 15 ~ 55 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、 S (2 . 8 g, 10.76 mmol, 21 %) を得た。¹H NMR (200 MHz)

, C D C l₃) : 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0180】

C H₂C l₂ (50 mL) に S (2.8 g, 10.7 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST; 3.5 mL, 26.5 mmol) を 0°で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。次いで、氷冷水で反応混合物の反応を停止させ、C H₂C l₂ (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 15~55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、T (2.1 g, 7.6 mmol, 75%)を得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 8.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J_F, H = 24.0 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) : m/z 276 [M]⁺。

【0181】

ジエチルエーテル (50 mL) に 1 - プロモ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (0.9 mL, 8.01 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、n-BuLi (5 mL, 8.01 mmol; 1.6 M 溶液) を -78°で滴加した。-78°で 40 分間攪拌した後、ジエチルエーテル (50 mL) に T (2.1 g, 8.01 mmol) を溶かした溶液を反応混合物に -78°で滴加した。さらに 20 分間攪拌し続けた。反応完了後 (TLC による)、飽和NH₄Cl 溶液で反応混合物の反応を停止させ、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 15~55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、ケトンU (2.15 g, 6.24 mmol, 77.9%)を得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.67 (m, 2H), 1.98 (d, J_F, H = 24.0 Hz, 3H)。MS (ESI) : m/z 343.9 [M + 1]⁺。

【0182】

アセトニトリル (C H₃CN; 30 mL) にケトンU (2.1 g, 6.10 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、ヨードトリメチルシラン (TMS-I; 1.47 g, 6.71 mmol) および水酸化カリウム (KOH; 683 mg, 12.20 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を 70°に加熱し、1.5 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、5 分間攪拌、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 15~55% EtOAc / ヘキサン) により精製し、エポキシドV (1.92 g, 5.36 mmol, 88%)を得た。生成物を ¹H-NMRスペクトル分析により確認し、それ以上精製せずに次の段階に進めた。

【0183】

T H F (15 mL) / 水 (5 mL) にエポキシドV (1.0 g, 2.79 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (575 mg, 2.79 mmol)、K₂CO₃ (770 mg, 5.58 mmol) および Pd(dppf)₂C l₂ (102 mg, 0.139 mmol) を室温で加えた。反応混合物にアルゴンをバージして 30 分間脱気した。次いで、反応混合物を 65°に加熱し、2 時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。次いで、反応混合物を室

10

20

30

40

50

温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、W (0.9 g, 2.05 mmol, 79%) をジアステレオ異性体の混合物として得た。生成物を ¹H-NMR およびMS 分析確認し、それ以上精製せずに次の段階に進めた。MS (ESI) : m/z 440 [M + 1]⁺。

【0184】

DMF (10 mL) に W (900 mg, 2.05 mmol) を溶かした攪拌溶液に不活性雰囲気下、1H-テトラゾール (215 mg, 3.07 mmol)、次いでK₂CO₃ (283 mg, 2.05 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を65℃に加熱し、48時間攪拌した。TLC により反応の進行をモニターした。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望のジアステレオ異性体 46 (110 mg, 0.21 mmol, 11%) および 47 (120 mg, 0.23 mmol, 11.5%) を得た。46: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 5.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J_F, H = 23.5 Hz, 3H)。MS (ESI) : m/z 510 [M + 1]⁺。HPLC: 99.73%。47: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 6.41 - 6.38 (m, 1H), 5.76 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.98 (d, J_F, H = 22.5 Hz, 3H)。MS (ESI) : m/z 510 [M + H]⁺。HPLC: 99.48%。

【0185】

化合物 46 と同じ条件を用いて、表 1 の化合物 48 ~ 57 を中間体 V ならびに市販のボロン酸およびアゾールから調製した。

【0186】

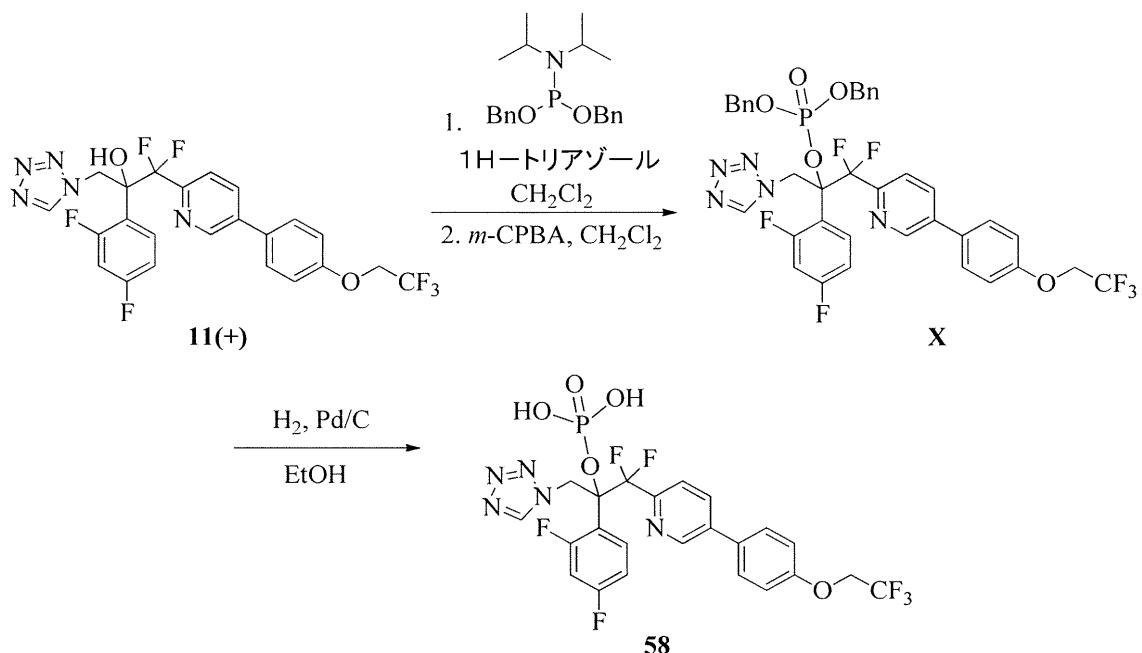
実施例 58

10

20

30

【化35】



2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルニ水素ホスファート (58)

無水 CH_2Cl_2 (15 mL) に 11(+) (200 mg, 0.38 mmol) および 1H - テトラゾール (106 mg, 1.51 mmol) を懸濁させた懸濁液に、 CH_2Cl_2 (5 mL) にジベンジル - N , N - デイソプロピルホスホロアミダイト (0.38 mL, 1.14 mmol) を溶かした溶液を加えた。48時間後、反応混合物を -5 に冷却し、 CH_2Cl_2 (5 mL) に 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (m - CPBA ; 195 mg, 1.14 mmol) を溶かした溶液を徐々に加えた。1時間後、混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液 (2 × 30 mL) 、 10% NaHCO_3 水溶液 (2 × 30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下で有機溶媒を蒸発させ、得られた粗物質を分取 HPLC により精製し、化合物 X (125 mg, 0.16 mmol, 42%) を無色の半固体として得た。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 9.12 (s , 1 H) , 8.82 (s , 1 H) , 7.75 (d , $J = 8.5$ Hz , 1 H) , 7.55 (d , $J = 9.0$ Hz , 2 H) , 7.37 (m , 5 H) , 7.31 - 7.18 (m , 7 H) , 7.08 (d , $J = 9.0$ Hz , 2 H) , 6.70 - 6.58 (m , 2 H) , 6.24 (d , $J = 16.0$ Hz , 1 H) , 5.97 (d , $J = 16.0$ Hz , 1 H) , 5.25 - 5.18 (m , 2 H) , 4.97 - 4.84 (m , 2 H) , 4.42 (q , $J = 8.5$ Hz , 2 H) 。
 ^{31}P NMR (500 MHz, CDCl_3) : -14.29 (s) ; HPLC : 99% 。 MS (ESI) : m/z 788 [M + H] ⁺ 。

【0187】

EtOH (10 mL) に化合物 X (250 mg, 0.32 mmol) および 10% Pd / C (50 mg) を溶かした混合物を水素 (1 atm (約 101 kPa)) で 3 時間攪拌した。セライト (登録商標) のパッドでのろ過により触媒を除去し、ろ塊を EtOH (5 mL) および EtOAc (5 mL) で洗浄した。合わせたろ液を真空下で蒸発させ、残渣を n - ペンタンで研和し、 58 (140 mg, 0.23 mmol, 72%) を白色の固体として得た。
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) : 9.39 (s , 1 H) , 8.90 (s , 1 H) , 8.19 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 7.79 (d , $J = 9.0$ Hz , 2 H) , 7.52 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 7.35 - 7.30 (m , 1 H) , 7.21 - 7.14 (m , 3 H) , 6.98 - 6.95 (m , 1 H) , 6.1

8 (d , J = 15.5 Hz , 1 H) , 5.79 (d , J = 15.5 Hz , 1 H) , 4.85 (q , J = 9.0 Hz , 2 H) 。 ^{31}P NMR (500 MHz , DMSO - d₆) : - 6.57 (s) 。 HPLC : 99% 。 MS (ESI) : m/z 608 [M + H]⁺ 。

【 0188 】

HPLC 法 A の仕様

カラム : Aquity BEH C - 18 (50 × 2.1 mm , 1.7 μ)

移動相 : A) アセトニトリル ; B) 0.025% トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液 (aq)

流速 : 0.50 mL / 分

時間 (分) / % B : 0.01 / 90 、 0.5 / 90 、 3 / 10 、 6 / 10

【 0189 】

HPLC 法 O の仕様

カラム : Zorbax Phenyl Hexyl (50 × 4.6 mm , 1.8 μ)

移動相 : A) アセトニトリル ; B) TFA として 0.1%

流速 : 1.00 mL / 分

時間 (分) / % B : 0.01 / 50 、 1 / 50 、 4 / 10 、 10 / 10

【 0190 】

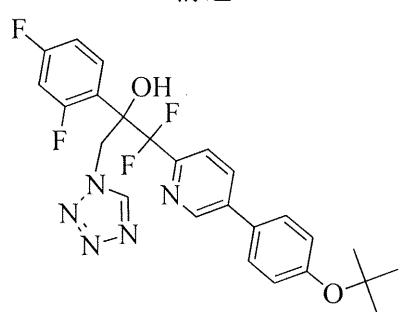
【表1】

実施例の化合物の構造

実施例の番号

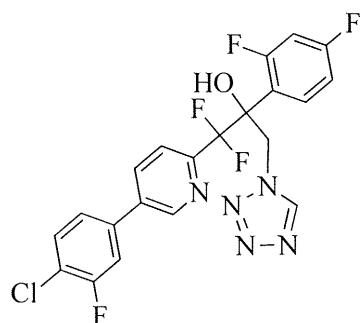
構造

28



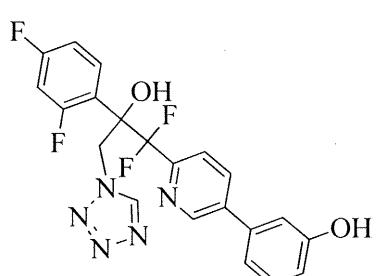
10

29

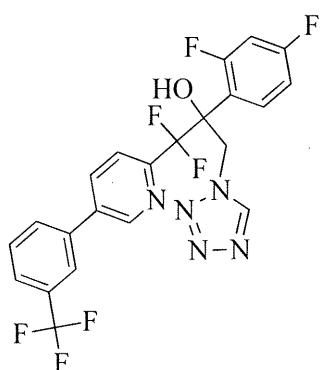


20

30

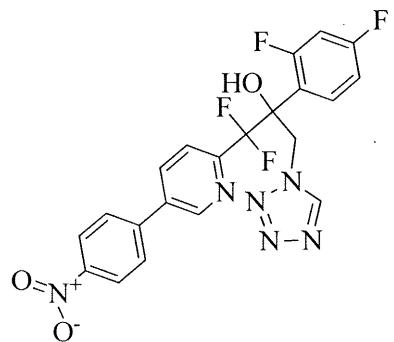


31



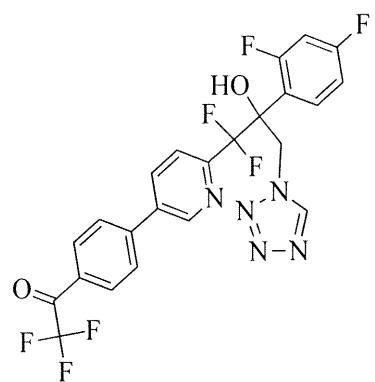
30

32



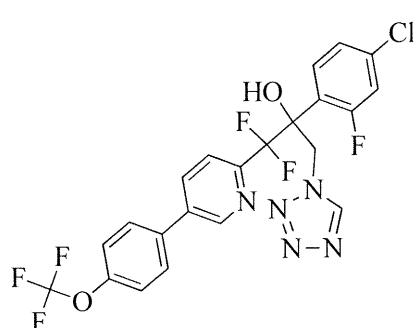
40

33



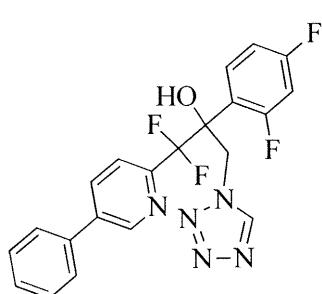
10

34

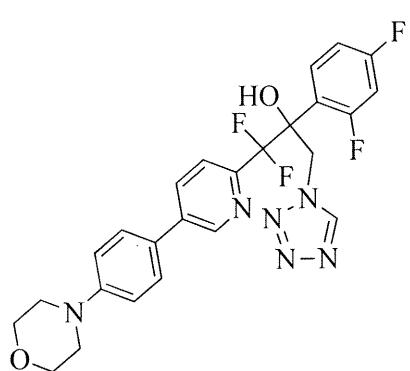


20

35

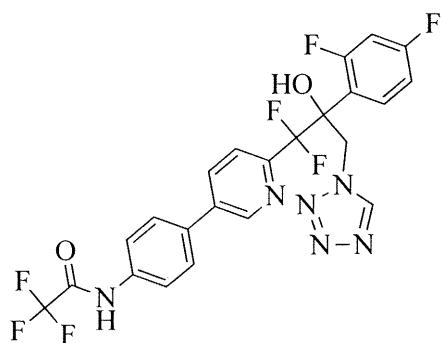


36



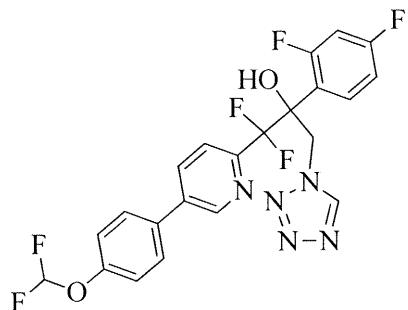
30

37

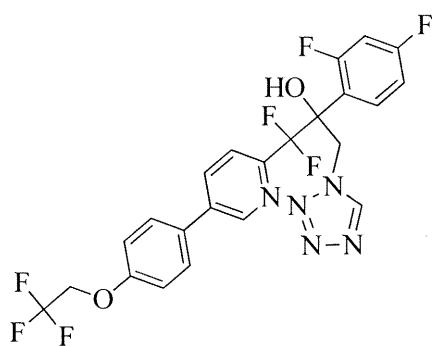


40

38

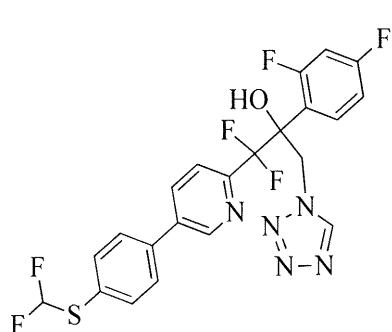


39



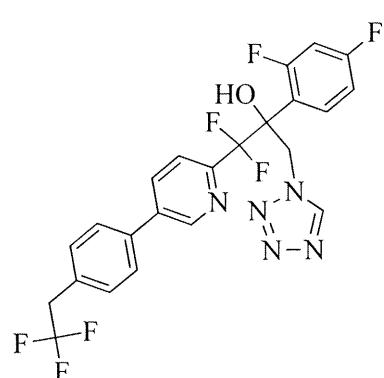
10

40



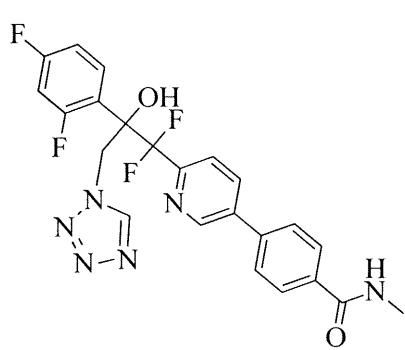
20

41



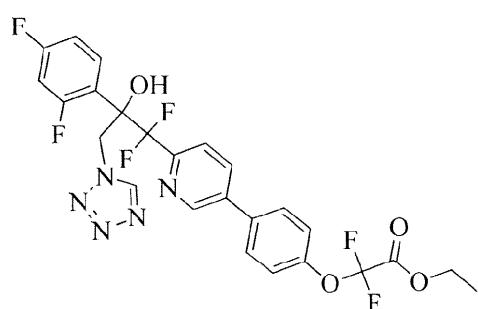
30

42



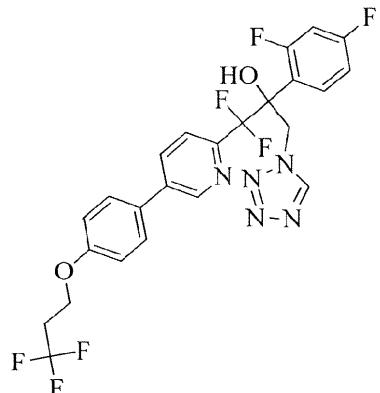
40

43



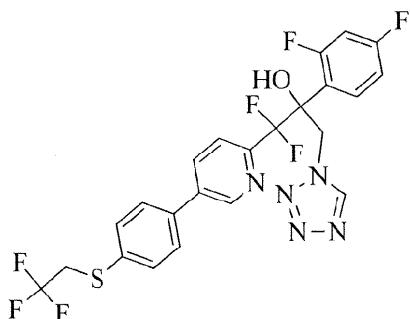
10

44

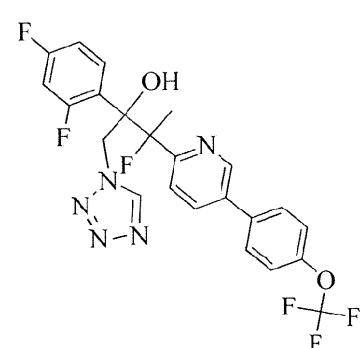


20

45

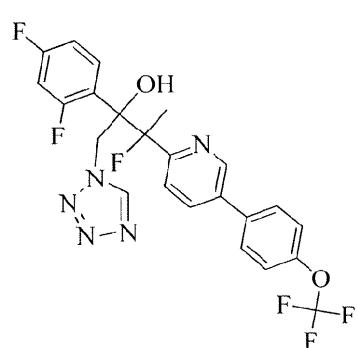


46



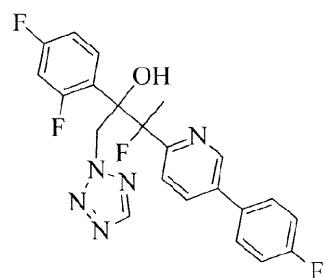
30

47

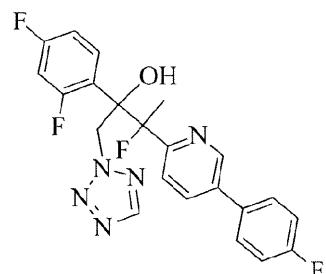


40

48

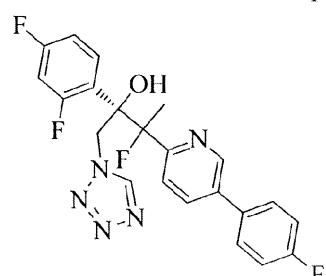


49



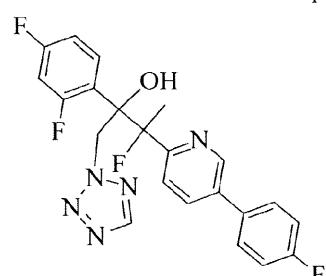
10

50



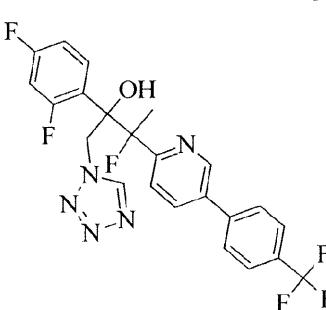
20

51

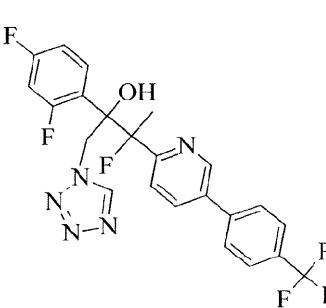


30

52

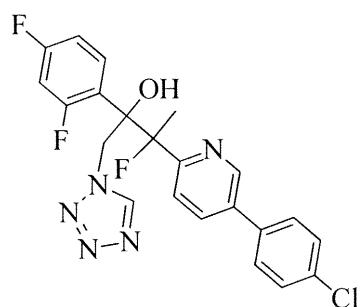


53

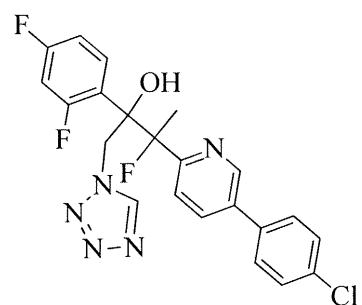


40

54

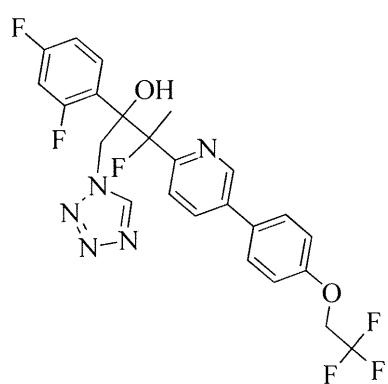


55



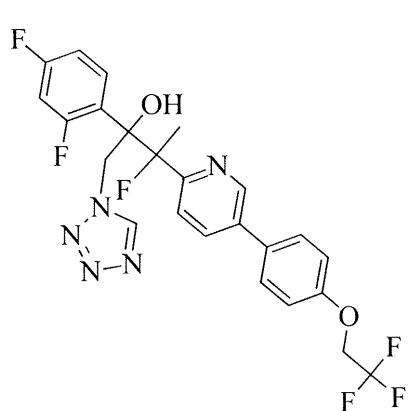
10

56



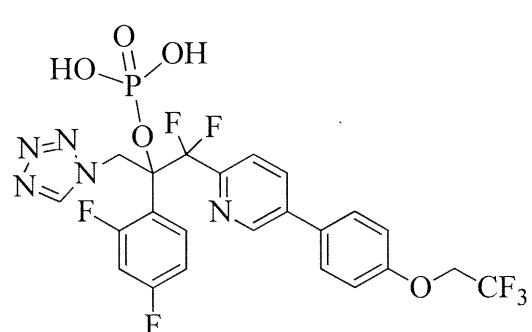
20

57



30

58



40

【表2】

表1の実施例の化合物に関する分析データ

実施例の番号	H P L C 法	H P L C 保持時間 (分)	E S I M S (M+H)	
28	A	2.9	501.9	
29	A	2.77	482.0	
30	A	2.26	446.1	
31	A	2.76	498.0	10
32	A	2.51	475.1	
33	A	2.3	526.1	
34	A	2.95	531.0	
35	A	2.54	430.0	
36	A	2.46	515.0	
37	A	2.52	541.0	
38	A	2.64	496.0	
39	A	2.82	513.0	20
40	A	2.74	512.1	
41	A	2.75	512.0	
42	A	2.05	487.1	
43	O	3.81		
44	A	2.8	542.0	
45	A	2.8	544.1	
46	A	3.14	510.2	30
47	A	3.01	510.2	
48	A	3.02	444.5	
49	A	2.81	444.6	
50	A	2.9	444.5	
51	A	2.73	444.5	
52	A	3.07	494.0	
53	A	2.88	494.2	
54	A	3.06	460.2	40
55	A	2.92	460.1	
56	A	3.04	524.3	
57	A	2.85	524.1	
58	A	2.35	608	

【0192】

生物活性

A. 最小発育阻止濃度 (M I C) (C. アルビカンス (C. albicans))

標準手法 (C L S I M 2 7 - A 2) を用いて、本開示の化合物が真菌のよくみられる

50

菌株、*C.アルビカンス*(*C. al b i c a n s*)の発育を阻止する能力を評価した。DMSOを用いて被験化合物および標準品のストック溶液を1,600 µg / mLで調製した(*C.アルビカンス*(*C. al b i c a n s*))。96ウェルプレートでRPMI + MOPSを用いて、化合物の11の1/2希釈系列を調製した。アッセイ濃度の範囲を8~0.001 µg / mLとした(*C.アルビカンス*(*C. al b i c a n s*))。*C.アルビカンス*(*C. al b i c a n s*)の細胞懸濁液を調製し、約3.7 × 10³コロニー形成単位 / ミリリットル(cfu / mL)の濃度で各ウェルに加えた。試験はすべて二重反復で実施した。播種したプレートを35 ± 1で約48時間インキュベートした。インキュベーション終了後、真菌発育の有無について各プレートのウェルを視覚的に評価した。

【0193】

フルコナゾールおよび被験化合物では、MICは発育が有意に抑制される(約50%の抑制)濃度であった。ボリコナゾールでは、MICは*C.アルビカンス*(*C. al b i c a n s*)の発育を50%(CLSI、M27-A2による)抑制する濃度であった。QCの目的で、*C.クルセイ*(*C. k r u s e i*)単離株ATCC6258(4.0 × 10³cfu / mL)をVORアッセイに含めた。この単離株はボリコナゾールに対して匍匐性の発育を示さず、したがって、MICは発育が完全に阻止される濃度であった。

【0194】

B. 最小発育阻止濃度(MIC)(セプトリア・トリティシ(コムギ葉枯病菌(*S e p t o r i a t r i t i c i*)))

本開示の化合物が植物病原真菌のよくみられる菌株、セプトリア・トリティシ(コムギ葉枯病菌(*S e p t o r i a t r i t i c i*))(ATCC 26517)の発育を阻止する能力を、臨床・検査標準協会(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI)による糸状菌用の微量希釈アッセイプロトコルに基づく方法を用いて評価した。

【0195】

DMSOを用いて被験化合物および標準品のストック溶液を6400 µg / mLで調製した。各ストック溶液を用いて、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)緩衝剤と2%DMSOとを含有するRPMI-1640(Roswell Park Memorial Institute)培地中16~0.016 µg / mLの範囲の濃度(計11種類の化合物濃度)の2倍希釈系列を調製した。96ウェルマイクロタイタープレートの1列目(化合物16 µg / mL)から11列目(化合物0.016 µg / mL)に希釈物100 µLを分注した。このフォーマットをマイクロタイタープレートの2段目で反復した。このようにして、2回反復した4つの被験化合物または対照化合物の11種類の濃度を各マイクロタイタープレートに含ませることができた。マイクロタイタープレートの12列目(化合物を含まない対照)にはRPMI-1640/MOPS/2%DMSO培地100 µLを分注した。

【0196】

新鮮な*S.トリティシ*(*S. tr i t i c i*)の培養物を用いて、DMSOを含まないRPMI / MOPS培地中約5 × 10⁴コロニー形成単位 / ミリリットル(cfu / mL)の溶液を調製した。マイクロタイタープレートの全96ウェルにこの溶液100 µLを分注した。これにより、DMSO 1%と約2.5 × 10⁴cfu / mLの*S.トリティシ*(*S. tr i t i c i*)とを含有するRPMI / MOPS培地200 µL中8 µg / mL ~ 0.008 µg / mLの最終濃度が各被験化合物または対照化合物で得られた。アッセイプレートを振盪せずに暗所で7日間、22でインキュベートした。*S.トリティシ*(*S. tr i t i c i*)の発育を対照(12列目)と比較して50%抑制する濃度として各化合物のMICを視覚的に判定した。

【0197】

表3の各場合の評価等級は以下の通りである：

10

20

30

40

【表3】

MIC(μg/mL)	等級
0.5以下	A
0.5超～1.5	B
1.5超～4	C
4超	D
試験していない	E

【0 1 9 8】

【表4】

表3. 表1の化合物のMICデータ

実施例の番号 カンジダ (Candida) セプトリア (Septoria)
におけるMIC等級 におけるMIC等級

1	A	A	
2	A	E	
3	A	C	
4	A	A	
5	A	A	10
6	A	C	
7	A	A	
8	A	B	
9	A	A	
10	A	A	
11	A	A	
12	A	E	
13	E	E	
14	E	E	
15	A	C	
16	A	A	
17	E	E	
18	A	A	20
19	E	E	
20	D	C	
21	C	D	
22	C	D	
23	A	C	
24	A	B	
25	A	A	
26	A	B	
27	A	A	
28	A	A	
29	A	C	30
30	A	A	
31	A	B	
32	A	B	
33	A	B	
34	A	A	
35	A	A	
36	A	A	
37	A	A	
38	A	A	
39	C	E	
40	A	A	40
41	A	A	
42	A	D	
43	A	E	
44	A	B	
45	A	A	
46	B	A	
47	A	B	

48	C	E
49	C	E
50	C	E
51	A	C
52	C	E
53	B	C
54	C	E
55	A	C
56	C	E
57	A	C
58	A	E

10

【0199】

参照による組込み

本願全体を通して引用される全参照物（参考文献、発行済み特許、特許出願公開および同時係属特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれるものとする。

【0200】

均等物

当業者は日常的な実験のみを用いて、本明細書に記載した本発明の具体的な実施形態の均等物を多数認識する、あるいは確認することができるであろう。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/022317
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A01N 43/40(2006.01)i, A01N 43/647(2006.01)i, A01N 43/48(2006.01)i, A01P 1/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A01N 43/40; A01P 3/00; A01N 43/56; A61K 31/4439; A61P 33/02; A01N 43/713; A01N 43/64; C07D 249/08; A01N 37/44; A01N 43/653; A01N 37/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: controlling, pathogen-induced disease, plant, tetrazolyl, triazolyl, pyrazolyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2011-0306644 A1 (HOEKSTRA, WILLIAM J. et al.) 15 December 2011 See claims 1-9, 11, 13-15, 17-18; paragraphs [0184]-[0185].	1-12, 14-17, 21 13, 18-20
A	WO 2010-025832 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG) 11 March 2010 See claims 1, 8-11.	1-21
A	US 4616026 A (RICHARDSON, KENNETH et al.) 07 October 1986 See claims 1-9.	1-21
A	US 5624916 A (SHABER, STEVEN H. et al.) 29 April 1997 See claims 1, 9; table 1.	1-21
A	US 5998455 A (KNAUF-BEITER, GERTRUDE et al.) 07 December 1999 See claims 1, 5, 8.	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 April 2013 (29.04.2013)		Date of mailing of the international search report 29 April 2013 (29.04.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer HONG, Sung Ran Telephone No. 82-42-481-5405

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2013/022317

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011-0306644 A1	15.12.2011	TW 201204354 A US 2011-0306644 A1 US 8236962 B2 WO 2011-133875 A2 WO 2011-133875 A3	01.02.2012 15.12.2011 07.08.2012 27.10.2011 08.03.2012
WO 2010-025832 A1	11.03.2010	AU 2010-289919 A1 CA 2735693 A1 CN 102143689 A EA 201100437 A1 EC SP11010845 A EP 2390905 A1 IL 211380 D0 JP 2012-501979 A MA 32608 B1 US 2012-0035165 A1 UY 32078 A WO 2010-025832 A1 WO 2010-025832 A8	11.03.2010 11.03.2010 03.08.2011 31.10.2011 31.03.2011 15.06.2011 28.04.2011 26.01.2012 01.09.2011 09.02.2012 26.03.2010 11.03.2010 31.03.2011
US 4616026 A	07.10.1986	JP 59-163374 A JP 63-066835 B US 4616026 A	14.09.1984 22.12.1988 07.10.1986
US 5624916 A	29.04.1997	AU 1994-30493 A AU 656861 B2 BR 9302445 A CA 2098466 A1 CN 1042027 C CN 1081674 A DE 69330584 D1 DE 69330584 T2 EP 0576201 A2 EP 0576201 A3 EP 0576201 B1 ES 2164068 T3 HU 9301873 D0 HU T65125 A IL 106024 D0 JP 06-080517 A MX 9303750 A NZ 247903 A TR 26839 A US 5358939 A US 5462931 A US 5624916 A ZA 9304500 A	06.01.1994 16.02.1995 11.01.1994 26.12.1993 10.02.1999 09.02.1994 20.09.2001 27.06.2002 29.12.1993 01.06.1994 16.08.2001 16.02.2002 28.09.1993 28.04.1994 20.10.1993 22.03.1994 31.05.1994 27.02.1996 19.08.1994 25.10.1994 31.10.1995 29.04.1997 27.12.1993
US 5998455 A	07.12.1999	AT 206006 T	15.10.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2013/022317	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	AU 1997-25196 A		15.01.1997
	AU 690464 B2		23.04.1998
	BR 9608358 A		18.08.1998
	CA 2224977 A1		03.01.1997
	CA 2224977 C		19.05.2009
	CN 1636455 A		13.07.2005
	CZ 293420 B6		14.04.2004
	CZ 9704040 A3		13.05.1998
	DE 69615552 D1		31.10.2001
	DE 69615552 T2		18.04.2002
	DK 831698 T3		21.01.2002
	EA 000525 B1		28.10.1999
	EP 0831698 A1		01.04.1998
	EP 0831698 B1		26.09.2001
	ES 2164248 T3		16.02.2002
	HU 217921 B		28.05.2000
	HU 9802198 A2		28.01.1999
	HU 9802198 A3		01.03.1999
	IL 122317 A		23.12.2001
	IL 122317 D0		05.04.1998
	JP 03980639 B2		26.09.2007
	JP 11-507655 A		06.07.1999
	KR 10-0511521 B1		24.08.2005
	KR 10-1999-0022969 A		25.03.1999
	MX 208964 B		16.07.2002
	MX 9710215 A		29.03.1998
	NL 350043 I1		01.02.2010
	PL 184914 B1		31.01.2003
	PL 323945 A1		27.04.1998
	PT 831698 E		28.03.2002
	TR 9701619 T1		21.05.1998
	US 5532848 A		02.07.1996
	US 5998455 A		07.12.1999
	WO 97-00012 A1		03.01.1997
	ZA 9605080 A		17.12.1996

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 ホークストラ , ウィリアム , ジェイ .

アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27707 , ダーラム , 7 トレヴィソ プレイス

(72)発明者 ショットジンガー , ロバート , ジェイ

アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27613 , ラレイ , 7000 ポトマック コート

(72)発明者 ラファティー , ステファン , ダブリュー .

アメリカ合衆国 , フロリダ州 33401 , ウエスト パーム ビーチ , スイート 1600 , 5
25 オキショービー ブルバード

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC22 CC41 CC42 CC47 DD12 EE03
4H011 AA01 BA01 BB09 BC20 DA02 DA15 DA16 DC05 DD03