

(19)日本国特許庁(JP)

(12) **公表特許公報(A)**

(11)公表番号

特表2024-535847

(P2024-535847A)

(43)公表日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類			F I			テーマコード (参考)		
C 0 7 D	265/34	(2006.01)	C 0 7 D	265/34				4 H 0 1 1
A 0 1 P	13/00	(2006.01)	A 0 1 P	13/00				4 H 0 3 9
A 0 1 N	43/84	(2006.01)	A 0 1 N	43/84	1 0 1			
C 0 7 D	265/36	(2006.01)	C 0 7 D	265/36			C S P	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0			
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	(全131頁)	
(21)出願番号	特願2024-516826(P2024-516826)		(71)出願人	524099429				
(86)(22)出願日	令和4年9月15日(2022.9.15)			エンコ ケム, インコーポレイテッド				
(85)翻訳文提出日	令和6年3月14日(2024.3.14)			アメリカ合衆国, 0 6 3 5 5 コネチカ				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076458			ット, ミスティック, マリタイム ドラ				
(87)国際公開番号	WO2023/044364			イブ 6 2				
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)		(74)代理人	110000338				
(31)優先権主張番号	63/244,586			弁理士法人 HARAKENZO WOR				
(32)優先日	令和3年9月15日(2021.9.15)			LD PATENT & TRADEMA				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			RK				
(31)優先権主張番号	63/299,855		(72)発明者	アンソニー, ネヴィル ジョン				
(32)優先日	令和4年1月14日(2022.1.14)			アメリカ合衆国, 0 6 3 5 5 コネチカ				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			ット, ミスティック, マリタイム ドラ				
(31)優先権主張番号	63/400,365			イブ 6 2, シー／オー エンコ ケム,				
				インコーポレイテッド				
			(72)発明者	ギャラツィス, ポール				
最終頁に続く			最終頁に続く					

(54)【発明の名称】 プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、変数が本明細書で定義される、一般式（Ⅰ）のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ阻害剤に関する。本発明は、式（Ⅰ）のベンゾオキサジノン類を調製するためのプロセス及び中間体、それらを含む組成物、ならびに除草剤としてのそれらの使用（すなわち、有害植物を防除するための）を特徴とする。本発明はまた、除草有効量の少なくとも１種の式（Ⅰ）のベンゾオキサジノンを植物、その種子、及び／またはその生育地に作用させることを含む、望ましくない草木を防除するための方法の特徴とする。

【化1】

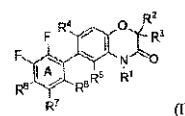
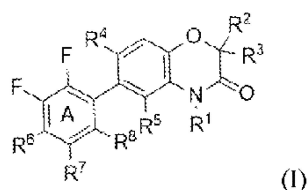


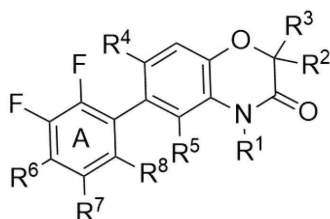
FIG. 2A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



(I)、

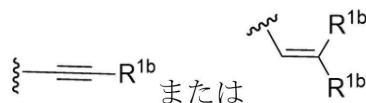
10

またはその塩であって、式中、

R^1 が、H、あるいは任意選択により R^{1a} で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、またはベンジルであり、前記アルキル、前記フェニル、または前記ベンジルの各々が、任意選択により、最大 3 つの F 原子、OH 基、または $OC_1 \sim 4$ アルキル基で置換されており、

 R^{1a} が、

【化 2】



20

であり、

各 R^{1b} が、独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^2 及び R^3 の各々が、独立して、H、Cl、F、 CH_3 であるか、または R^2 及び R^3 が、介在する炭素と共に、シクロプロピルであり、

 R^4 が、H、Cl または F であり、 R^5 が、H または F であり、

R^6 及び R^7 の各々が、独立して、F、H、任意選択により OH で置換された $C_1 \sim 2$ アルキル、アルケニル、OH、 $OC_1 \sim 2$ アルキル、O-シクロプロピル、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $NHCH_2Ph$ 、 $N(R^x)_2$ 、または SCH_3 であり、

30

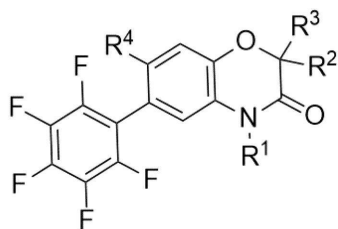
 R^8 が、H または F であり、各 R^x が、独立して、H、 CH_3 、または $C(O)CH_3$ であり、

環 A が、少なくとも 4 つの F 原子置換基を含む、前記化合物、またはその塩。

【請求項 2】

式 II を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 3】



(II)、

40

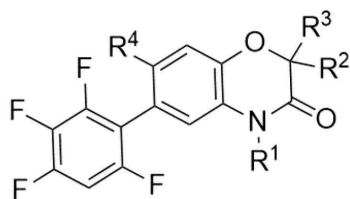
またはその塩。

【請求項 3】

式 III を有する請求項 1 に記載の化合物：

50

【化 4】



(III)、

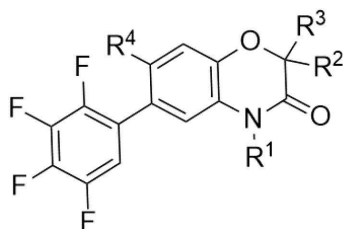
またはその塩。

【請求項 4】

10

式 IV を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



(IV)、

またはその塩。

20

【請求項 5】

R²、R³、及び R⁴ の各々が F である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

R² 及び R³ の各々が H であり、R⁴ が F である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

R²、R³、及び R⁴ の各々が F であり、R¹ が、CH₂CHCH₃ である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

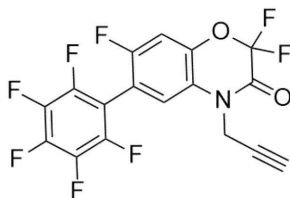
30

表 1 に列挙される化合物、またはその塩から選択される化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

【化 6】



、

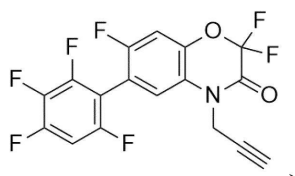
40

またはその塩である、請求項 8 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

前記化合物が、

【化 7】



、

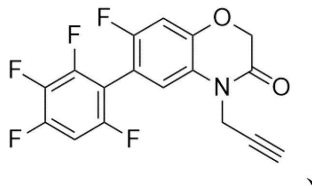
50

またはその塩である、請求項 8 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 1 1】

前記化合物が、

【化 8】



10

またはその塩である、請求項 8 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 1 2】

農業用組成物であって、

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩と

担体として機能する少なくとも 1 つの追加の成分と、を含む、前記農業用組成物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの追加の成分が、界面活性剤または希釈剤である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物が、除草剤組成物である、請求項 1 2 または 1 3 に記載の組成物。

20

【請求項 1 5】

望ましくない草木を防除する方法であって、前記望ましくない草木またはその環境を、除草有効量の請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、または請求項 1 2 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 1 6】

前記望ましくない草木が、雑草を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記望ましくない草木が、プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ（PPO）阻害剤抵抗性雑草を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 PPO 阻害剤抵抗性雑草が、d G 2 1 0 変異を有する、請求項 1 7 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

前記化合物または前記組成物が、10,000 m² 当たり 1 ～ 100 g の割合で適用される、請求項 1 5 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記望ましくない草木またはその環境を前記化合物または前記組成物と接触させることにより、前記望ましくない草木の出芽後の防除及び／または出芽前の防除につながる、請求項 1 5 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記望ましくない草木が、少なくとも 60 % 防除される、請求項 1 5 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 2 2】

前記望ましくない草木が、トウモロコシ、ダイズ、コムギ及び／またはワタの畑で防除される、請求項 1 5 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

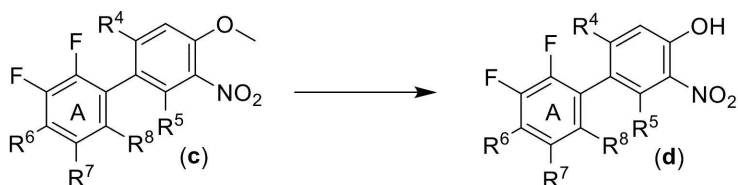
【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式（I）の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

i）式（c）の化合物、またはその塩を脱保護して、式（d）の化合物またはその塩を得ることと、

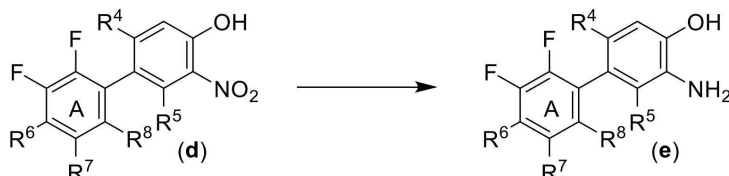
50

【化 9】



i i) 式 (d) の化合物、またはその塩を還元して、式 (e) の化合物またはその塩を得ることと、

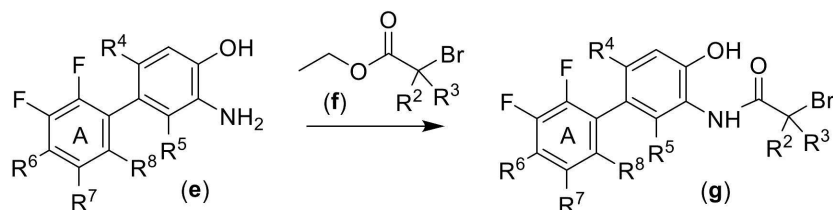
【化 10】



10

i i i) 式 (e) の化合物、またはその塩を、式 (f) の化合物、またはその塩と反応させて、式 (g) の化合物、またはその塩を得ることと、

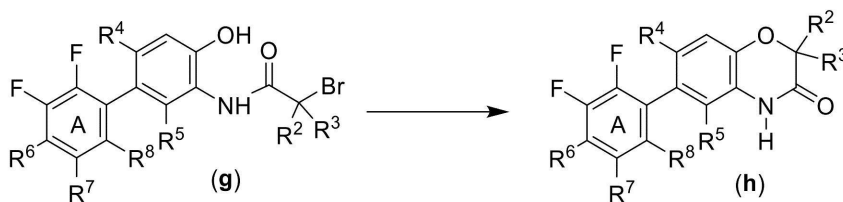
【化 11】



20

i v) 式 (g) の化合物、またはその塩を環化して、式 (h) の化合物またはその塩を得ることと、

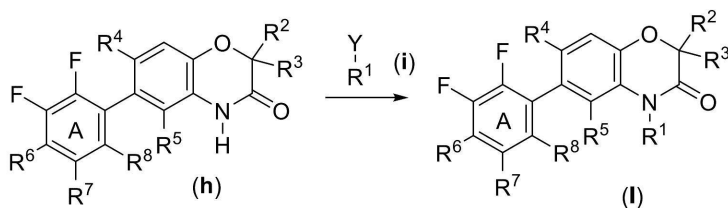
【化 12】



30

v) 式 (h) の化合物、またはその塩を、式 (i) の化合物、またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物、またはその塩を得ることと、

【化 13】



40

を含み、式中、

Y が、X または B (OH)₂ であり、

X が、Br または I であり、

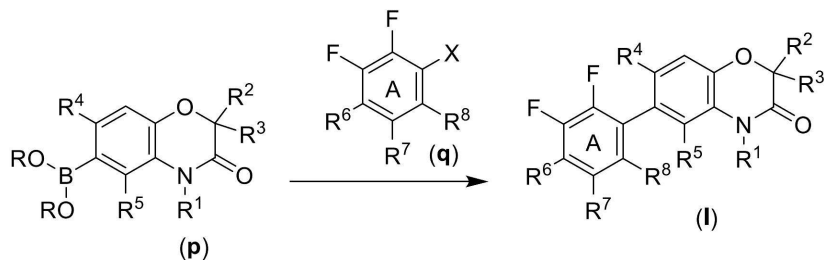
R¹ ~ R⁸ 及び環 A が、式 (I) で定義される通りである、前記方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (p) の化合物、またはその塩を、式 (q) の化合物、またはその塩と反

50

応させて、式 (I) の化合物、またはその塩を形成することを含み、
【化 1 4】



10

式中、

R が、H またはフェニルであり、

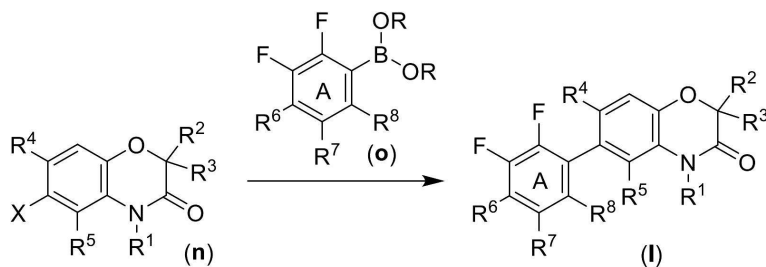
X が、Br または I であり、

R¹ ~ R⁸ 及び環 A が、式 (I) で定義される通りである、前記方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (n) の化合物、またはその塩を、式 (o) の化合物、またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物、またはその塩を形成することを含み、

【化 1 5】



20

式中、

R が、H またはフェニルであり、

X が、Br または I であり、

R¹ ~ R⁸ 及び環 A が、式 (I) で定義される通りである、前記方法。

30

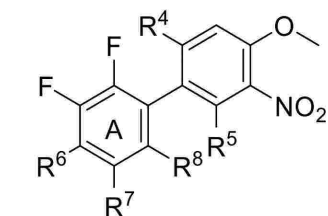
【請求項 2 6】

式 (c)、(d)、(e)、(g)、(h)、もしくは (v) の化合物：

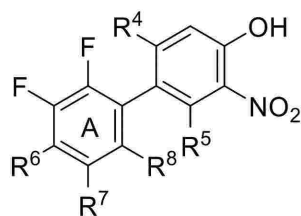
40

50

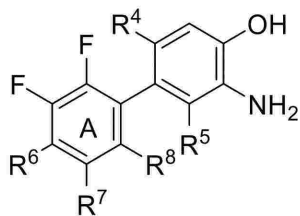
【化 1 6】



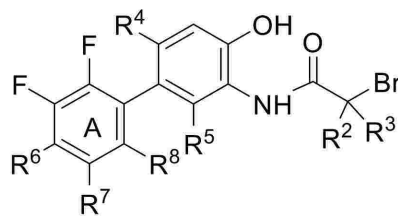
(c)



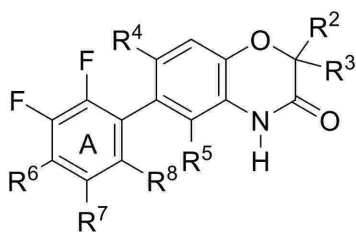
(d)



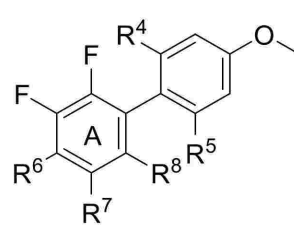
(e)



(g)



(h)



(v)

10

20

またはその塩であって、式中、
 R が、H またはフェニルであり、
 X が、Br または I であり、
 R² 及び R³ の各々が、独立して、H、Cl、F、CH₃ であるか、または R² 及び R³ が、介在する炭素と共に、シクロプロピルであり、
 R⁴ が、H、Cl または F であり、
 R⁵ が、H または F であり、
 R⁶ 及び R⁷ の各々が、独立して、F、H、任意選択により OH で置換された C₁~2 アルキル、アルケニル、OH、OC₁~2 アルキル、O-シクロプロピル、OCH₂CC₁H、NHCH₂Ph、N(R^x)₂、または SCH₃ であり、
 R⁸ が、H または F であり、
 各 R^x が、独立して、H、CH₃、または C(O)CH₃ であり、
 環 A が、少なくとも 4 つの F 原子置換基を含む、前記化合物、またはその塩。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

関連出願の相互参照

本出願は、2021年9月15日に出願された米国仮特許出願第 63 / 244, 586 号、2022年1月14日に出願された米国仮特許出願第 63 / 299, 855 号、及び 2022年8月23日に出願された米国仮特許出願第 63 / 400, 365 号の優先権を主張し、それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、除草剤として有用なプロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ (PPO) 阻害剤に関する。特に、本発明は、例えば、5-テトラフルオロフェニルベンゾオキサジノン及び 6-ペンタフルオロフェニルベンゾオキサジノンを含む特定のベンゾオキサジノン化合物；そのような化合物を含む組成物；そのような化合物及び組成物を製造するため

50

のプロセス；ならびにそのような化合物を作物保護及び望ましくない草木を防除するために使用するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロトポルフィリンIXの生合成における重要な酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（以下、ProtoxまたはPPO；EC：1.3.3.4）を阻害する除草剤は、1960年代から選択的雑草防除に使用されてきた。PPOは、プロトポルフィリノーゲンIXからプロトポルフィリンIXへの酸化であるクロロフィル及びヘム生合成における最後の共通なステップを触媒する [Matringe M. et al., *Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl ether herbicides*, *Biochemistry Journal* (1989) 260: 231-235]。PPO阻害性除草剤の適用は、葉緑体及びミトコンドリアにおけるプロトポルフィリノーゲンIXの蓄積をもたらし、これは、サイトゾルに漏れ込み、そこでペルオキシダーゼによって酸化されると考えられる。光にさらされると、プロトポルフィリンIXは、サイトゾル中の一重項酸素の形成及び他の反応性酸素種の形成を引き起こし、脂質過酸化及び膜破壊を引き起こして急速な細胞死を引き起こす可能性がある [Lee H. J. et al., *Cellular localization of protoporphyrinogen-oxidizing activities of etiolated barley leaves*, *Plant Physiology* (1993) 102: 881]。

10

20

【0004】

今日まで、何千ものPPO阻害剤が文献に報告されており、現在、約30種が畑で雑草を駆除するための除草剤として使用されている [Hao, G. F., et al., *Protoporphyrinogen oxidase inhibitor: an ideal target for herbicide discovery*, *Chimia* (2011) 65, 961-969]。PPO阻害除草剤としては、ジフェニルエーテル（例えば、ラクトフェン、アシフルオルフェン、アシフルオルフェンメチルエステル、またはオキシフルオルフェン）；オキサジアゾール（例えば、オキサジアゾン）；環状イミド [例えば、S-23142、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロパルギルオキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド、クロロフタリム、N-(4-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド]；フェニルピラゾール（例えば、TNPP-エチル、2-[1-(2,3,4-トリクロロフェニル)-4-ニトロピラゾリル-5-オキシ]プロピオン酸エチル、M&B39279）；ピリジン誘導体（例えば、LS82-556）；ならびにフェノピル酸塩及びそのO-フェニルピロリジノ及びピペリジノカルバメートアナログ (Kramer W., ed *Modern Crop Protection Compounds*, 2nd Ed., Vol 1: *Herbicides*, (2012) Wiley-VCH, Weinheim, Germany) を含む多くの異なる構造クラスの分子が挙げられる。これらの化合物の多くは、酵素によって触媒される通常の反応を競合的に阻害し、明らかに基質アナログとして作用する。

30

40

【0005】

しかしながら、有害な植物に対するこれらの既知の化合物の除草特性は、必ずしも完全に満足なものであるとは限らない。除草剤抵抗性雑草は、そのような抵抗性雑草がますます普及しており、したがって除草剤の適用による雑草防除はもはや有効ではなくなり、農家に大きな問題を引き起こすため、効率的な雑草防除に深刻な問題を提示している。PPO除草剤への抵抗性は進化が遅く（最初の商業化から約40年）、現在までに13種の雑草で確認されている [Heap I., *The International Survey of Herbicide Resistant Weeds*. Available online: <http://www.weedscience.org/> (

50

October 2019)]。PPO除草剤に対する抵抗性を進化させた最初の雑草は、2001年のウォーターヘンプ (*Amaranthus tuberculatus*) であった [Shoup D. E., et al., Common waterhemp (*Amaranthus rudis*) resistance to protoporphyrinogen oxidase-inhibiting herbicides Weed Sci. (2003) 51:145-150]。雑草種におけるPPO除草剤への抵抗性は、PPX2遺伝子の標的部位変異に起因すると考えられている。例えば、独自の標的部位アミノ酸欠失 (Gly210) 及びArg98Leu置換は、ウォーターヘンプ [Patzoldt W. L., et al., A codon deletion confers resistance to herbicides inhibiting protoporphyrinogen oxidase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103:12329-12334] 及び一般的なブタクサ [Rousonelos, et al., Characterization of a common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) population resistant to ALS- and PPO-inhibiting herbicides, Weed Sci. (2012) 60:335-344] においてそれぞれPPO抵抗性を付与する。

10

【0006】

したがって、問題の有用な植物 (作物) によって同時に耐容される、除草剤抵抗性雑草、特にPPO抵抗性雑草を含む、雑草を効果的に防除する新規の方法が必要とされている。

20

【発明の概要】

【0007】

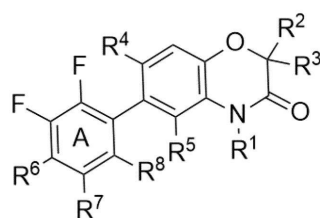
いくつかの態様では、低い適用率であっても、高い除草活性を有する新規のPPO阻害剤が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、改善された葉及び根への浸透、改善された転流、改善されたスペクトル及び選択性は、以下に定義される本発明のベンゾオキサジノン、ならびにそれらの農業的に好適な塩及び配合物によって達成される。

【0008】

したがって、一態様では、式Iを有するベンゾオキサジノン：

30

【化1】



(I)、

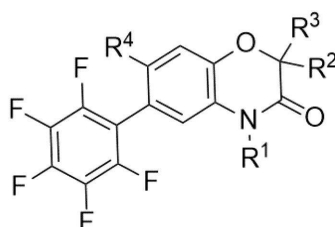
またはその塩 (式中、環A及びR¹~R⁸は本明細書で定義される通りである) が提供される。いくつかの実施形態では、環Aは、少なくとも4つのF原子置換基を含む。

40

【0009】

ある特定の実施形態では、式IIを有するベンゾオキサジノン：

【化2】



(II)、

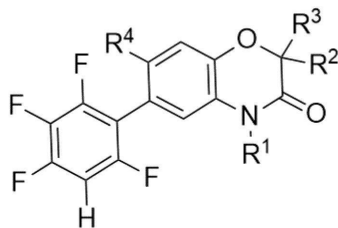
50

またはその塩が提供され、式中、 $R^1 \sim R^4$ は、本明細書で定義される通りである。

【0010】

ある特定の実施形態では、式IIIを有するベンゾオキサジノン：

【化3】



(III)、

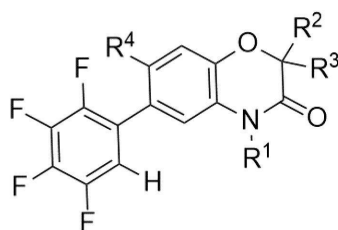
10

またはその塩が提供され、式中、 $R^1 \sim R^4$ は、本明細書で定義される通りである。

【0011】

ある特定の実施形態では、式IVを有するベンゾオキサジノン：

【化4】



(IV)、

20

またはその塩が提供され、式中、 $R^1 \sim R^4$ は、本明細書で定義される通りである。

【0012】

他の態様では、除草有効量の式I、II、III、もしくはIVの化合物、またはその塩、ならびに界面活性剤、固体希釈剤、及び液体希釈剤（例えば、配合物）からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含む農業用組成物（いくつかの変形例では、除草剤組成物を含む）も提供される。いくつかの変形例では、塩は農業的に好適な塩である。いくつかの実施形態では、組成物は、任意選択により、少なくとも1つの追加の活性成分を更に含む。1つの変形例では、追加の活性成分は、除草剤及び／または除草剤安全化剤であり得る。

30

【0013】

更に別の態様では、上記で同定された化合物、塩、及び組成物を製造するためのプロセスも提供される。

【0014】

ある特定の態様では、表1の1つ以上の化合物、またはその塩を含む、本発明の1つ以上の化合物を作製するための中間体である化合物が提供される。

【0015】

更に他の態様では、草木またはその環境を、除草有効量の本発明の化合物、その塩、または本明細書に記載される本発明の化合物を含む組成物と接触させることを含む、望ましくない草木の成長を防除するための方法も提供される。

40

【0016】

本出願は、添付の図面と併せて以下の説明を参照することによって理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】1A及び1Bは、本発明の化合物対公知の化合物の成長阻害率、適用時の壊死、木質部の可動性、及び師部の可動性を示す。図1Aでは、各化合物について、2つの6植物トレイが表される。トレイの左側の植物を浸透剤（COC）で処理し、右側の植物をCOCなしで処理した。図1Bでは、化合物2、化合物920-4、及び化合物920-6

50

について、出芽したアワ葉の向軸性表面に対する、浸透剤を含まない $3 \times 2 \mu\text{L}$ の液滴の効果が示されている。

【図 2 A】化合物 2 (60 g ai/h a) PPO dG210 変異トールウォーターヘンプ (Tall Waterhemp) (Amaranthus tuberculatus) 残留対照を示す写真である。

【図 2 B】フルミオキサジン (70 g ai/h a) PPO dG210 抵抗性トールウォーターヘンプ (Tall Waterhemp (Amaranthus tuberculatus)) 残留対照を示す写真である。

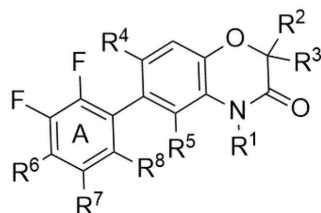
【発明を実施するための形態】

【0018】

ベンゾオキサジノン化合物

一態様では、式 I を有するベンゾオキサジノン：

【化 5】



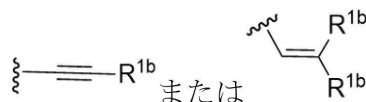
(I)、

またはその好適な塩が提供され、式中、

R^1 は、H、あるいは任意選択により R^{1a} で置換されたアルキル、フェニル、またはベンジルであり、当該アルキル、当該フェニル、または当該ベンジルの各々は、任意選択により、最大 3 つのハロ原子、OH 基、または O-アルキル基で置換されており、

R^{1a} は、

【化 6】



であり、

各 R^{1b} は、独立して、H、アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^2 及び R^3 の各々は、独立して、H、Cl、F、アルキルであるか、または R^2 及び R^3 は、介在する炭素と共に、シクロプロピルであり、

R^4 は、H または F であり、

R^5 は、H または F であり、

R^6 及び R^7 の各々は、独立して、ハロ、H、アルキル、アルケニル、OH、O-アルキル、O-シクロプロピル、 OCH_2CCH 、 NHCH_2Ph 、 $\text{N}(\text{R}^x)_2$ 、または S- (アルキル) であり、

アルキルは、任意選択により少なくとも 1 つの -OH で置換され、

R^8 は、H または ハロ であり、

各 R^x は、独立して、H、アルキル、または C(O) アルキルであり、

環 A は、少なくとも 4 つのハロ置換基を含む。

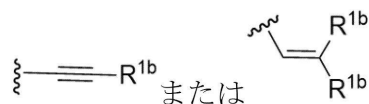
【0019】

前述のいくつかの変形例では、

R^1 は、H、あるいは任意選択により R^{1a} で置換された $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、フェニル、またはベンジルであり、当該アルキル、当該フェニル、または当該ベンジルの各々は、任意選択により、最大 3 つの F 原子、OH 基、または $\text{OC}_{1\sim4}$ アルキル基で置換されており、

R^{1a} は、

【化 7】



であり、

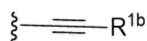
各 R^{1b} は、独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、 R^2 及び R^3 の各々は、独立して、H、Cl、F、 CH_3 であるか、または R^2 及び R^3 は、介在する炭素と共に、シクロプロピルであり、 R^4 は、H、Cl、または F であり、 R^5 は、H または F であり、 R^6 及び R^7 の各々は、独立して、F、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アルケニル、OH、 $OC_1 \sim 2$ アルキル、O-シクロプロピル、 OCH_2CCH 、 $NHCH_2Ph$ 、 $N(R^x)_2$ 、または SCH_3 であり、 $C_1 \sim 2$ アルキルは、少なくとも 1 つの -OH で任意選択により置換され、 R^8 は、H または F であり、各 R^x は、独立して、H、 CH_3 、または $C(O)CH_3$ であり、

環 A は、少なくとも 4 つの F 原子置換基を含む。

【0020】

一実施形態では、式 I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F である。別の実施形態では、式 I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F であり、 R^1 は CH_2CCH (すなわち、 R^{1a} で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{1a} は

【化 8】

であり、 R^{1b} は H である) である。

【0021】

いくつかの変形例では、 R^2 及び R^3 の各々は、独立して、H、F、 CH_3 であるか、または R^2 及び R^3 は、介在する炭素と一緒に、シクロプロピルである。

【0022】

いくつかの変形例では、 R^4 及び R^5 の各々は、独立して、H または F である。

【0023】

別の更なる実施形態では、式 I の化合物の R^2 及び R^3 の各々は、H であり、 R^4 は、F である。

【0024】

一実施形態では、式 I の化合物の R^2 及び R^3 の各々は F であり、 R^4 及び R^5 の各々は H である。

【0025】

ある特定の変形例では、 R^6 及び R^7 の各々は、独立して、F、H、OH で任意選択により置換された $C_1 \sim 2$ アルキル、アルケニル、OH、 $OC_1 \sim 2$ アルキル、O-シクロプロピル、 OCH_2CCH 、 $NHCH_2Ph$ 、 $N(R^x)_2$ 、または SCH_3 である。1 つの変形例では、 R^6 及び R^7 の各々は、独立して、F、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アルケニル、OH、 $OC_1 \sim 2$ アルキル、 $N(R^x)_2$ 、 $N(R^x)C(O)CH_3$ 、または SCH_3 である。

【0026】

いくつかの変形例では、各 R^x は、独立して、H または CH_3 である。

【0027】

別の実施形態では、本発明は、式 II :

10

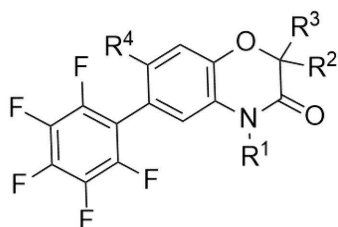
20

30

40

50

【化 9】



(I I) 、

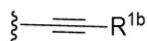
を有するベンゾオキサジノン、またはその塩を特徴とする。

【 0 0 2 8 】

10

更なる実施形態では、式 I I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F である。別の実施形態では、式 I I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F であり、 R^1 は CH_2CHCH (すなわち、 R^{1a} で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{1a} は

【化 1 0】



であり、 R^{1b} は H である) である。

【 0 0 2 9 】

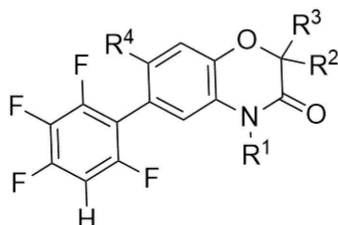
別の更なる実施形態では、式 I I の化合物の R^2 及び R^3 の各々は、H であり、 R^4 は F である。

20

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、本発明は、式 I I :

【化 1 1】



(I I I) 、

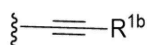
30

を有するベンゾオキサジノン、またはその塩を特徴とする。

【 0 0 3 1 】

更なる実施形態では、式 I I I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F である。別の実施形態では、式 I I I の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F であり、 R^1 は CH_2CHCH (すなわち、 R^{1a} で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、式中、 R^{1a} は

【化 1 2】



であり、 R^{1b} は H である) である。

【 0 0 3 2 】

40

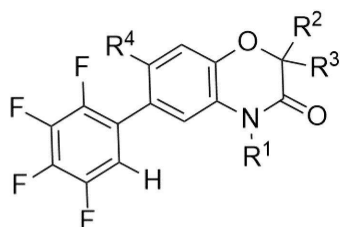
別の更なる実施形態では、式 I I I の化合物の R^2 及び R^3 の各々は、H であり、 R^4 は、F である。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、本発明は、式 I V :

50

【化 1 3】



(I V) 、

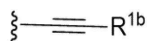
を有するベンゾオキサジノン、またはその塩を特徴とする。

【 0 0 3 4 】

10

更なる実施形態では、式 I V の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F である。別の実施形態では、式 I V の化合物の R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は F であり、 R^1 は CH_2CHH (すなわち、 R^{1a} で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{1a} は

【化 1 4】



であり、 R^{1b} は H である) である。

【 0 0 3 5 】

20

別の更なる実施形態では、式 I V の化合物の R^2 及び R^3 の各々は、H であり、 R^4 は F である。

【 0 0 3 6 】

一態様では、式 (I) の化合物は、6-ペンタフルオロフェニルベンゾオキサジノンである。

【 0 0 3 7 】

前述のいくつかの変形例では、塩は、農業的に好適な塩であり得る。ある特定の変形例では、農業的に好適な塩は、除草活性を示す塩、または植物、水、もしくは土壤中で除草活性を有する化合物もしくは塩に変換されるか、または変換され得る塩である。

【 0 0 3 8 】

いくつかの態様では、下の表 1 に列挙される化合物、またはその塩 (その農業的に好適な塩を含む) から選択される化合物を提供する。

30

40

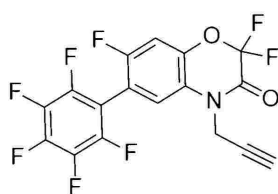
50

【表 1 - 1】

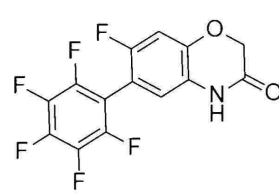
表 1. 例示的な化合物



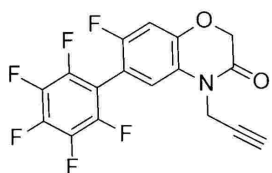
1



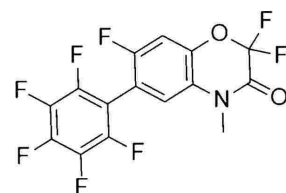
2



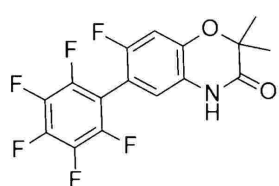
3



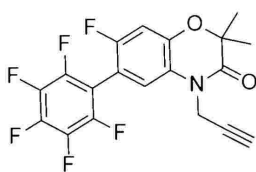
4



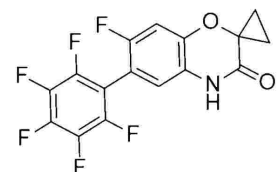
5



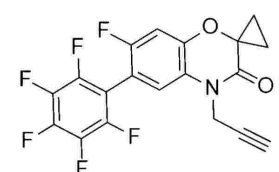
6



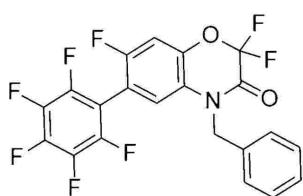
7



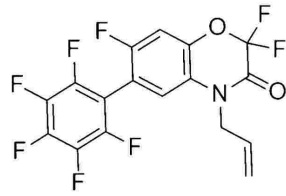
8



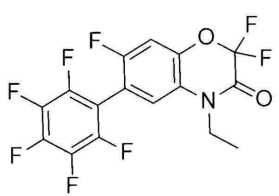
9



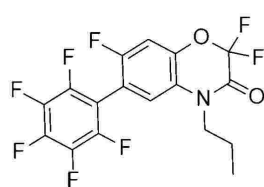
10



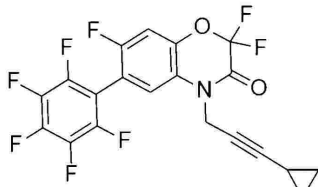
11



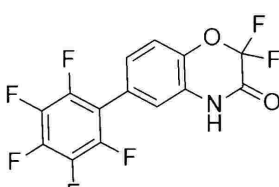
12



13



14



15

10

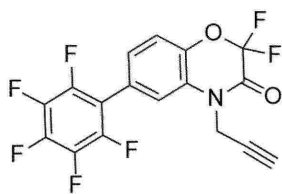
20

30

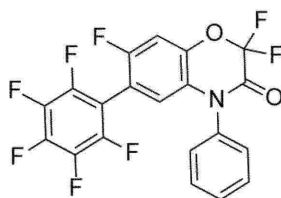
40

50

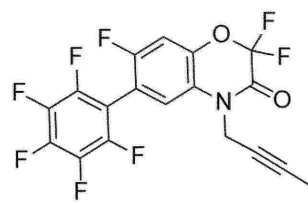
【表 1 - 2】



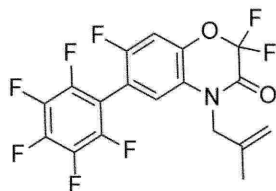
16



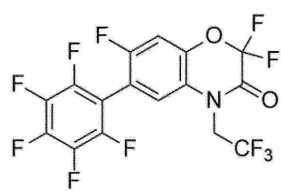
17



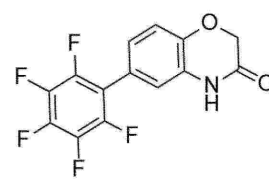
18



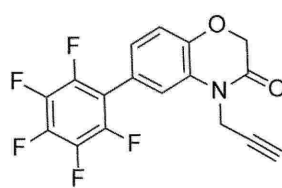
19



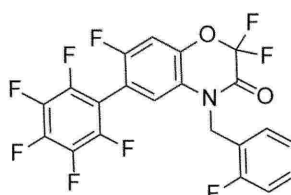
20



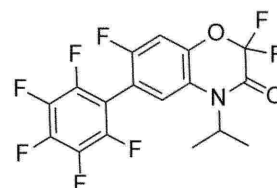
21



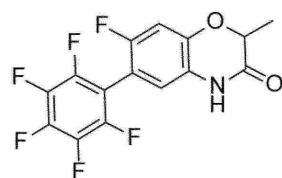
22



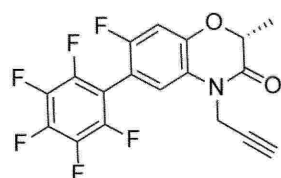
23



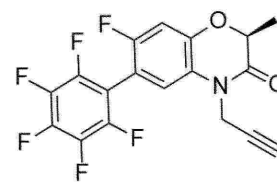
24



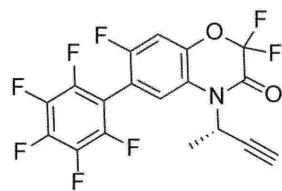
25



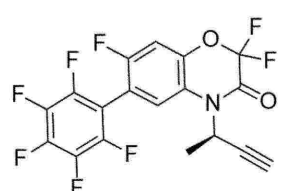
26



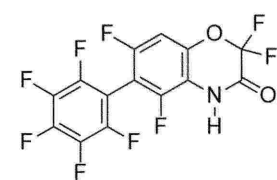
27



28



29



30

10

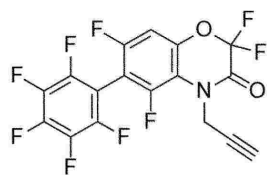
20

30

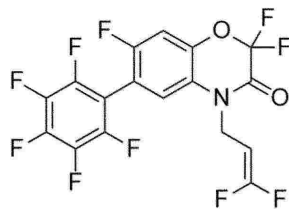
40

50

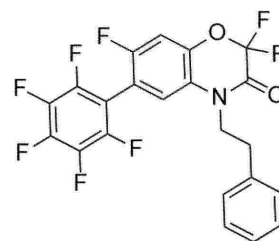
【表 1 - 3】



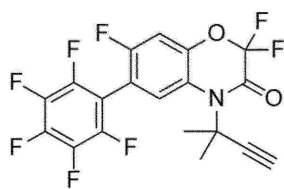
31



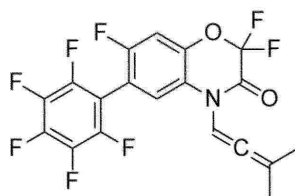
32



33



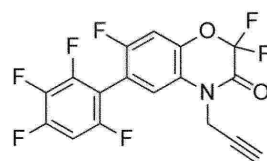
34



35



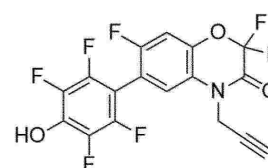
36



37



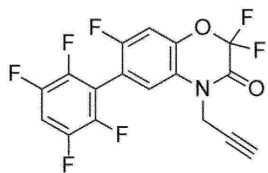
38



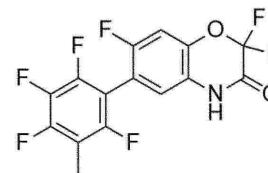
39



40



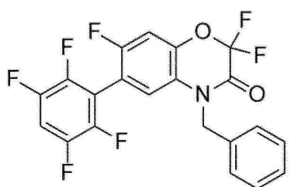
41



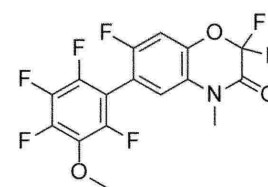
42



43



44



45

10

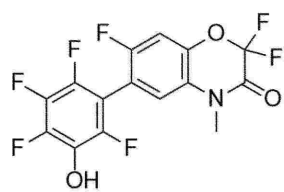
20

30

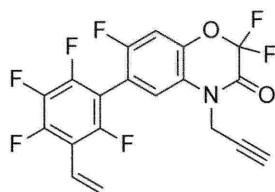
40

50

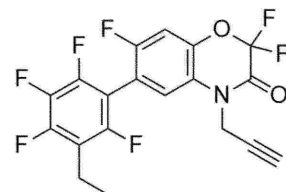
【表 1 - 4】



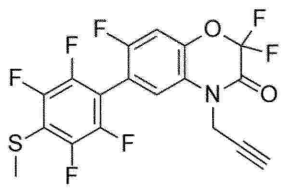
46



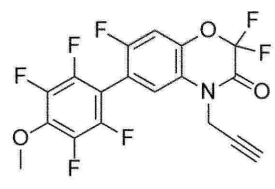
47



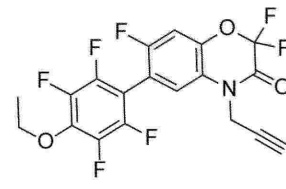
48



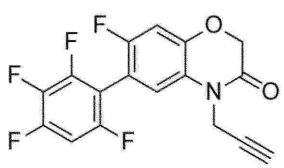
49



50



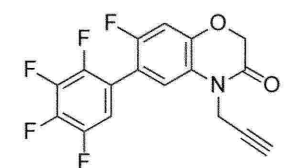
51



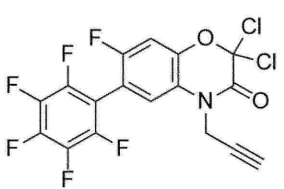
52



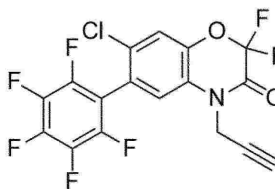
53



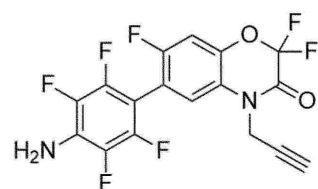
54



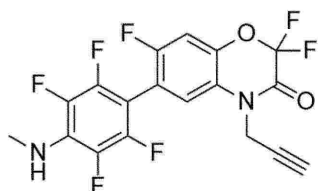
55



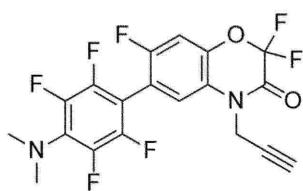
56



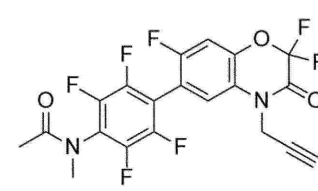
57



58



59



60

10

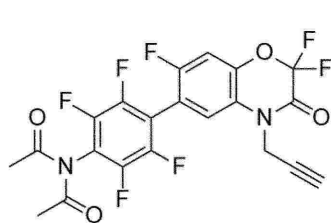
20

30

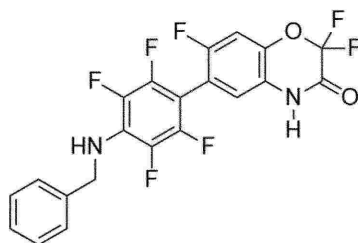
40

50

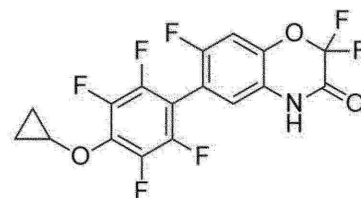
【表 1 - 5】



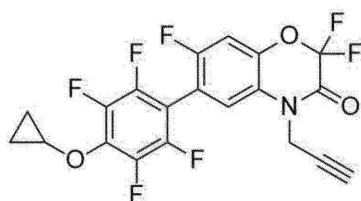
61



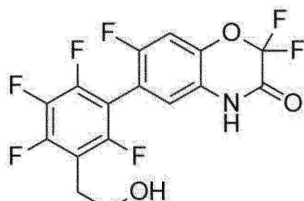
62



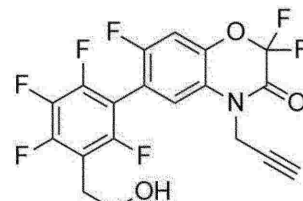
63



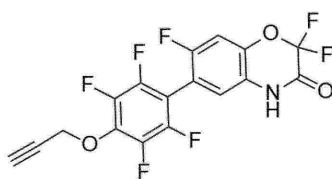
64



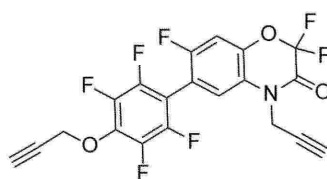
65



66



67



68

【0039】

いくつかの変形例では、化合物 1～53 もしくは 56～68、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。いくつかの変形例では、化合物 1～29、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。いくつかの変形例では、化合物 1～62、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。1つの変形例では、化合物 2、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。別の変形例では、化合物 37、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。別の変形例では、化合物 52、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）が提供される。

【0040】

定義

本明細書で使用される場合、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含む (includes)」、「含む (including)」、「有する (has)」、「有する (having)」、「含有する (contains)」、「含有する (containing)」、「特徴付けられる (characterized by)」という用語またはそれらの任意の変形は、明示的に示された任意の制限を条件として、非排他的な包含をカバーすることを意図している。例えば、要素のリストを含む (include)、または含む (comprise) 組成物、混合物、プロセス、または方法は、必ずしもそれらの要素のみに限定されるわけではなく、そのような組成物、混合物、プロセス、または方法に明示的にリストされていないか、または固有の他の要素を含み得る。

【0041】

「からなる」という移行句は、指定されていない任意の要素、ステップ、または成分を除外する。請求項に記載されている場合、そのようなものは通常それに関連する不純物を除いて、記載されているもの以外の材料の包含に対する請求項を除く。「からなる」という句が、前文の直後ではなく、請求項の本体の句に現れるとき、それは、その句に記載された要素のみを制限し、他の要素は、全体として請求項から除外されない。

【0042】

更に、明示的に反対と述べられない限り、「または」は、包括的な「または」を指し、排他的な「または」を指さない。例えば、条件AまたはBは、以下のいずれか1つによって満たされる：Aは真（または存在する）でありBは偽（または存在しない）であり、Aは偽（または存在しない）でありBは真（または存在する）であり、A及びBの両方が真（または存在する）である。

【0043】

また、本発明の要素または構成要素に先行する「a」及び「an」という不定冠詞は、要素または構成要素のインスタンス（すなわち、出現）の数に関して非制限的であることが意図される。したがって、「a」または「an」は、1つまたは少なくとも1つを含むように読み取られるべきであり、要素または構成要素の単数形は、数が明らかに単数であることを意味しない限り、複数も含む。

10

【0044】

本明細書で言及されるように、単独でまたは単語の組み合わせで使用される「苗」という用語は、種子の胚から発育する若い植物を意味する。

【0045】

本明細書で言及されるように、単独で、または「広葉雑草」などの用語で使用される「広葉」という用語は、双子葉植物（dicot）または双子葉植物（dicotyledon）を意味し、この用語は、2つの子葉を有する胚によって特徴付けられる被子植物の群を説明するために使用される。

20

【0046】

上記記載において、単独で、または「アルキルチオ」もしくは「ハロアルキル」などの複合語のいずれかで使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、または様々なブチル、ペンチル、もしくはヘキシル異性体を含む。「アルケニル」は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、ならびに様々なブテニル、ペンテニル、及びヘキセニル異性体などの直鎖または分岐アルケンを含む。「アルケニル」は、1, 2-プロパジエニル及び2, 4-ヘキサジエニルなどのポリエンも含む。「アルキニル」は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ならびに様々なブチニル、ペンチニル、及びヘキシニル異性体などの直鎖または分岐アルキンを含む。「アルキニル」は、2, 5-ヘキサジニルなどの複数の三重結合からなる部分も含むことができる。

30

【0047】

「アルコキシ」は、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ならびに様々なブトキシ、ペントキシ、及びヘキシルオキシ異性体を含む。

【0048】

「シクロアルキル」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

【0049】

単独で、または「ハロアルキル」などの複合語のいずれかで、または「ハロゲンで置換されたアルキル」などの説明で 사용되는場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語には、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が含まれる。

40

【0050】

置換基中の炭素原子の総数は、「 $C_i \sim C_j$ 」または「 $C_{i \sim j}$ 」接頭辞によって示され、 i 及び j は、1～10の数である。例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルは、メチルスルホニルからブチルスルホニルを表し、 C_2 アルコキシアルキルは、 CH_3OCH_2- を表し、 C_3 アルコキシアルキルは、例えば、 $CH_3CH(OCH_3)-$ 、 $CH_3OCH_2CH_2-$ 、または $CH_3CH_2OCH_2-$ を表し、 C_4 アルコキシアルキルは、 $CH_3CH_2CH_2OCH_2-$ 及び $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$ を例として含む、合計4つの炭素原子を含むアルコキシ基で置換されたアルキル基の様々な異性体を表す。

【0051】

50

化合物が、当該置換基の数が2以上を示す下付き文字を有する置換基で置換される場合、置換基（それらが2以上である場合）は、独立して、定義された置換基、例えば、 $(R^1)_m$ の群から選択され、式中、 m は、0、1、2、または3である。更に、下付き文字が範囲、例えば $(R)_{i \sim j}$ を示すとき、置換基の数は両端を含む、「 i 」と「 j 」との間の整数から選択されてもよい。基が、例えば、水素（H）であり得る置換基を含む場合、この置換基を水素とすると、これは基が非置換であるのと同等であることが認識される。可変基が任意選択によりある位置に結合することが示されるとき、水素は、可変基の定義に記載されていなくてもその位置にあってもよい。基上の1つ以上の位置が「置換されていない」または「非置換」と言われるとき、水素原子は、任意の自由な価数（*free valency*）を取り込むように結合される。

10

【0052】

別段の指示がない限り、本発明の化合物の構成成分としての「環」または「環系」は、炭素環または複素環である。

【0053】

「芳香族」は、環原子の各々が本質的に同じ平面にあり、環平面に垂直な p -軌道を有し、 $(4n+2)$ 個の π 電子（ n は正の整数である）がヒュッケル則に従うように環に関連付けられていることを示す。「芳香族環系」という用語は、環系の少なくとも1つの環が芳香族である炭素環式または複素環式環系を示す。

【0054】

「非芳香族環系」という用語は、環系内の環のいずれも芳香族でないことを条件に、完全に飽和していてもよく、部分的にまたは完全に不飽和であってもよい炭素環式または複素環式環系を示す。

20

【0055】

複素環式環に関連して「任意選択により置換された」という用語は、非置換であるか、または非置換アナログが有する生物学的活性を消滅させない少なくとも1つの非水素置換基を有する基を指す。本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。「任意選択により置換される」という用語は、「置換されるか、または置換されない」という用語、または「（非）置換される」という句と互換的に使用される。別段の指示がない限り、任意選択により置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、各置換は、他の置換とは独立である。

30

【0056】

本発明の化合物に関連する場合、「許容される塩」または「塩」という用語は、カチオンまたはアニオンを含む。好ましいカチオンは、アルカリ金属、好ましくはリチウム、ナトリウム及びカリウムのイオン、アルカリ土類金属、好ましくはカルシウム及びマグネシウムのイオン、ならびに遷移金属、好ましくはマンガン、銅、亜鉛及び鉄のイオン、更なるアンモニウム及び1～4つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル、またはベンジルによって置き換えられている置換アンモニウム-好ましくはアンモニウム、メチルアンモニウム、イソプロピルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリス（イソプロピル）アンモニウム、ヘプチルアンモニウム、ドデシルアンモニウム、テトラデシルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム（オラミン塩）、2-（2-ヒドロキシエター-1-オキシ）エター-1-イルアンモニウム（ジグリコールアミン塩）、ジ（2-ヒドロキシエター-1-イル）アンモニウム（ジオラミン塩）、トリス（2-ヒドロキシエチル）アンモニウム（トロラミン塩）、トリス（2-ヒドロキシプロピル）アンモニウム、ベンジルトメチルアンモニウム、ベンジルトリエチルアンモニウム、N，N，N-トリメチルエタノールアンモニウム（コリン塩）、更なるホスホニウムイオン、スルホニウムイオン、好ましくはトリメチルスルホニウムなどのトリ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）スルホニウム、及びス

40

50

ルホキシニウムイオン、好ましくはトリ（ $C_1 \sim C_4$ -アルキル）スルホキシニウム、ならびに最終的にはN、N-ビス（3-アミノプロピル）メチルアミン及びジエチレントリアミンなどの多塩基アミンの塩である。

【0057】

有用な酸付加塩のアニオンは、主に塩化物イオン、臭化物イオン、フッ化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸水素イオン、硫酸メチルイオン、硫酸イオン、リン酸二水素イオン、リン酸水素イオン、硝酸イオン、炭酸水素イオン、炭酸イオン、六フッ化ケイ酸イオン、六フッ化リン酸イオン、安息香酸イオンであり、また $C_1 \sim C_4$ -アルカン酸のアニオン—好ましくはギ酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン、及び酪酸イオンである。

【0058】

本明細書で使用される場合、「望ましくない草木」及び「有害な植物」という用語は、同義語である。

【0059】

本発明の化合物の調製

芳香族及び非芳香族の複素環式環及び環系の調製を可能にする多種多様な合成方法が当技術分野で公知であり、広範な検討のためには、eight volume set of Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984及びtwelve-volume set of Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996を参照されたい。

【0060】

本発明の化合物は、1つ以上の立体異性体として存在することができる。様々な立体異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、及び幾何異性体が挙げられる。立体異性体は、同一の構成を有するが、その原子の配置が空間的に異なる異性体であり、エナンチオマー、ジアステレオマー、シーストランス異性体（幾何異性体としても知られる）、及びアトロプ異性体を含む。アトロプ異性体は、回転障壁が異性体種の単離を可能にするのに十分に高い、単結合の周りの制限された回転から生じる。当業者は、1つの立体異性体が、他の立体異性体（複数可）と比較して濃縮された場合、または他の立体異性体（複数可）から分離された場合に、より活性であり得る、及び／または有益な効果を示し得ることを理解する。加えて、当業者は、当該立体異性体を分離する、濃縮する、及び／または選択的に調製する方法を知っている。本発明の化合物は、立体異性体の混合物として、個々の立体異性体として、または光学的に活性な形態として存在し得る。立体異性化の全ての態様の包括的な考察については、Ernest L. Eliel and Samuel H. Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994を参照されたい。本発明の化合物は、典型的には、2つ以上の形態で存在し、したがって、本発明の式は、それらが表す化合物の全ての結晶形態及び非結晶形態を含む。非結晶形態は、ワックス及びゴムなどの固体である実施形態、ならびに溶液及び熔融物などの液体である実施形態を含む。結晶形態は、本質的に単結晶タイプを表す実施形態及び多形の混合物（すなわち、異なる結晶タイプ）を表す実施形態を含む。「多形」という用語は、異なる結晶形態で結晶化し得る化学的化合物の特定の結晶形態を指し、これらの形態は、結晶格子中の分子の異なる配置及び／またはコンホメーションを有する。多形は同じ化学組成を有し得るが、格子において弱くまたは強く結合され得る共結晶化した水または他の分子の存在または非存在に起因して、組成が異なり得る。多形は、結晶形状、密度、硬度、色、化学的安定性、融点、吸湿性、懸濁性、溶解速度、及び生物学的利用能などの化学的、物理的、及び生物学的特性が異なる場合がある。当業者は、本発明の化合物の多型が、同じ化合物の別の多型または多型の混合物と比較して有益な効果（例えば、

10

20

30

40

50

有用な製剤の調製のための適合性、改善された生物学的性能)を示すことができることを理解するであろう。本発明の化合物の化合物の特定の多形の調製及び単離は、例えば、選択された溶媒及び温度を使用した結晶化を含む、当業者に公知の方法によって達成され得る。多型の包括的な議論については、R. Hilfiker, Ed., Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, Weinheim, 2006を参照されたい。

【0061】

当業者は、環境中及び生理学的条件下で、化学的化合物の塩が、それらの対応する非塩形態と平衡状態にあるので、塩が、非塩形態の生物学的有用能を共有することを認識する。したがって、本発明の化合物の多種多様な塩は、望ましくない草木の防除に有用である(すなわち、農業的に好適である)。本発明の化合物の塩は、臭化水素酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、酢酸、酪酸、フマル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、プロピオン酸、サリチル酸、酒石酸、4-トルエンスルホン酸または吉草酸のような、無機または有機酸との酸付加塩を含む。本発明の化合物が、カルボン酸またはフェノールのような酸性部分を含む場合、塩は、ピリジン、トリエチルアミン、もしくはアンモニアのような有機もしくは無機塩基、またはナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、もしくはバリウムのアミド、水素化物、水酸化物、もしくは炭酸塩で形成されるものも含む。

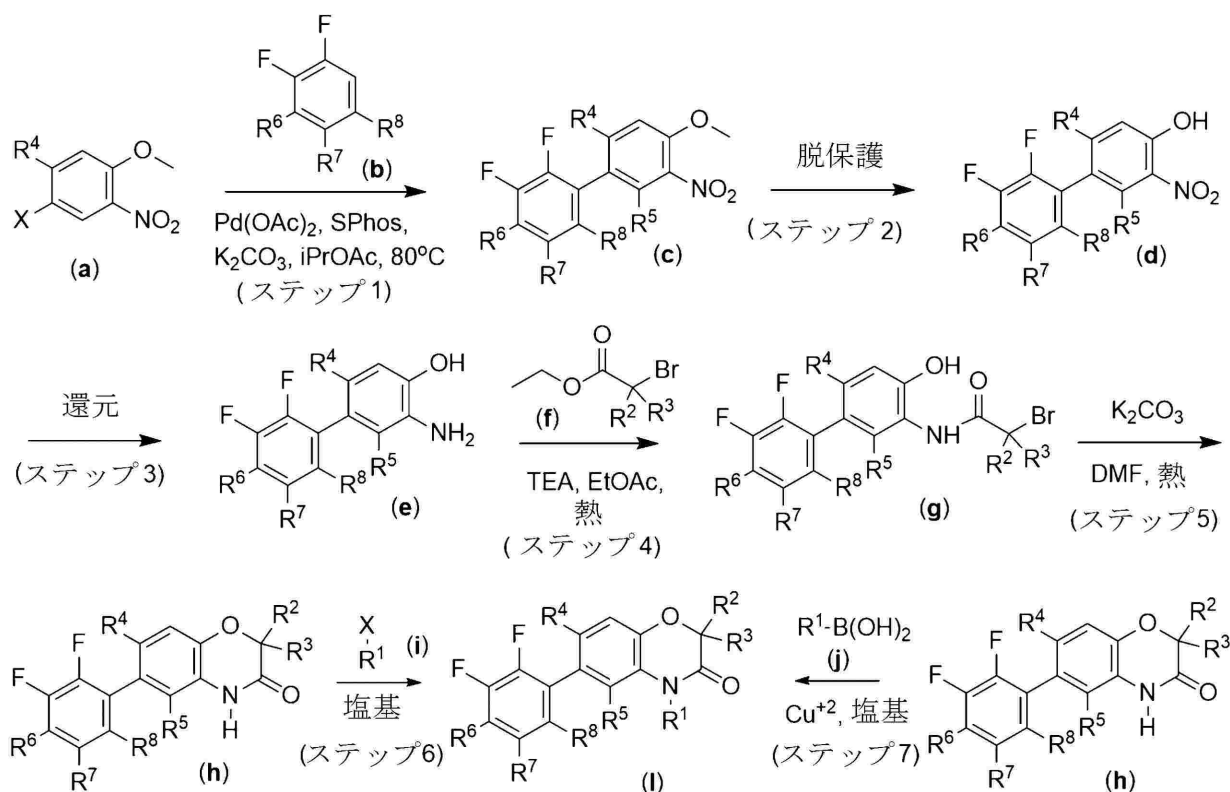
【0062】

更に、本発明は、本発明の化合物を調製するためのプロセス及び中間体を特徴とする。これらの化合物は、合成有機化学の分野で既知の一般的な方法によって調製することができる。スキーム1a、1b、及び2に記載されるような以下の方法及び変形例のうちの1つ以上が使用され得る。

【0063】

1つの一般的な実施例では、式Iの化合物は、スキーム1aに示されるように調製することができる。

【化15】



スキーム 1 a

【0064】

したがって、式cの化合物を、スキーム1aのステップ1に示されるように、金属触媒の助けを借りてクロスカップリング反応条件を使用して、式a（式中、XはBrまたはIである）の化合物と式bの置換フェニルとの反応によって調製することができる。好適な触媒としては、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPHOS）と組み合わせたPd(OAc)₂などのパラジウム触媒が挙げられる。スキーム1aのステップ2に示されるように、式dの化合物は、酸性条件下で、式cの化合物のアリールメチルエーテルを脱メチル化することによって調製することができる。一実施例では、三臭化ホウ素などのルイス酸を使用することができる。スキーム1aのステップ3に示されるように、式eの化合物は、式dの化合物のニトロ基の還元によって調製することができる。このためのいくつかの方法は、触媒水素化、硫化ナトリウム、またはハイドロサルファイトナトリウムの使用を含んで、当業者に既知である。スキーム1aのステップ4に示されるように、式gの化合物は、有機溶媒中の塩基性条件下で、式eの化合物のアミノ基を式fの好適なハロ酢酸塩と縮合させることによって調製することができる。一実施例では、塩基は、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミンである。スキーム1aのステップ5に示されるように、式hのベンゾオキサジノン（式Iの化合物、式中、R¹はHである）は、DMFまたはDMSOなどの好適な極性有機溶媒中の式gの化合物のフェノール性ヒドロキシル基とN-アシルハライドとの間の分子内環閉鎖を介して調製することができる。スキーム1aのステップ6に示されるように、式Iの化合物（式中、R¹は、例えば、任意選択により置換されたC₁~₄アルキルである）は、結合形成に適した条件下で、式hの化合物のベンゾオキサジノンアミノ基を、式iのアルキルまたはアリールハライドと反応させることによって形成することができる。あるいは、式hの化合物を、Chan-Lam型カップリングを使用して式jのボロン酸と反応させて、式Iの化合物を形成することができる。

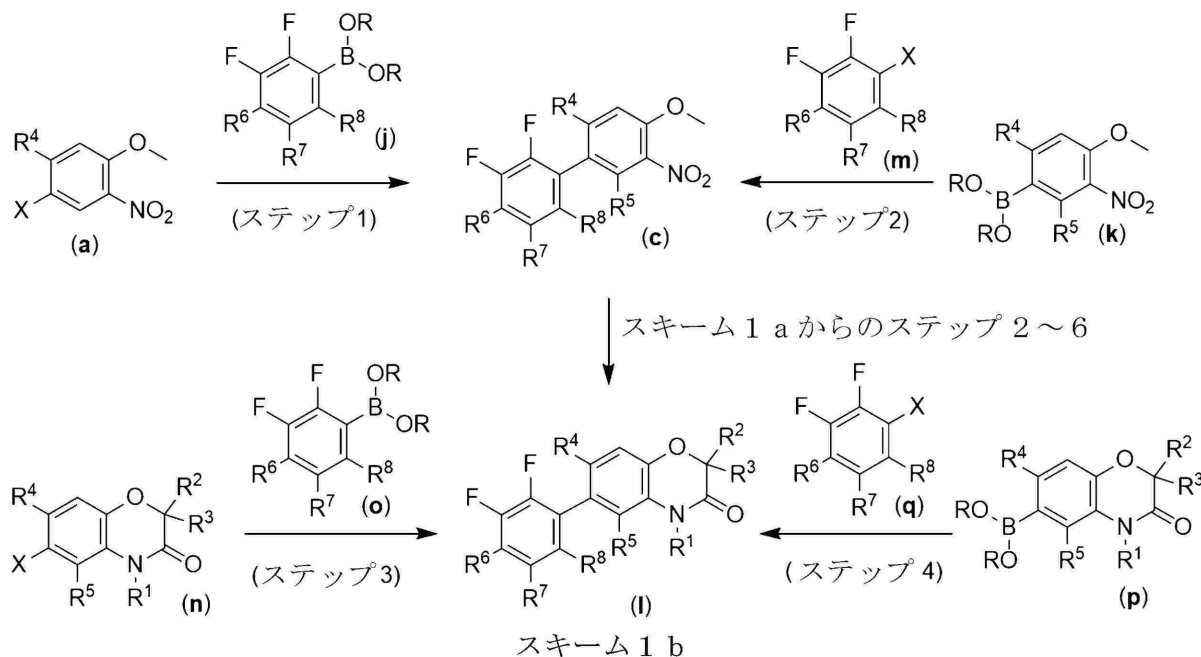
10

20

【0065】

別の一般的な実施例では、式Iの化合物は、スキーム1bに示されるように調製することができる。

【化16】



30

40

【0066】

したがって、式jのフェニルボロン酸（式中、R=H）またはフェニルボロネート（例えば、式中、-B(OR)₂はピナコールエステルを表す）は、好適な触媒を使用して鈴木宮浦型反応において好適に置換された臭化フェニルまたはヨウ化フェニルに結合して、

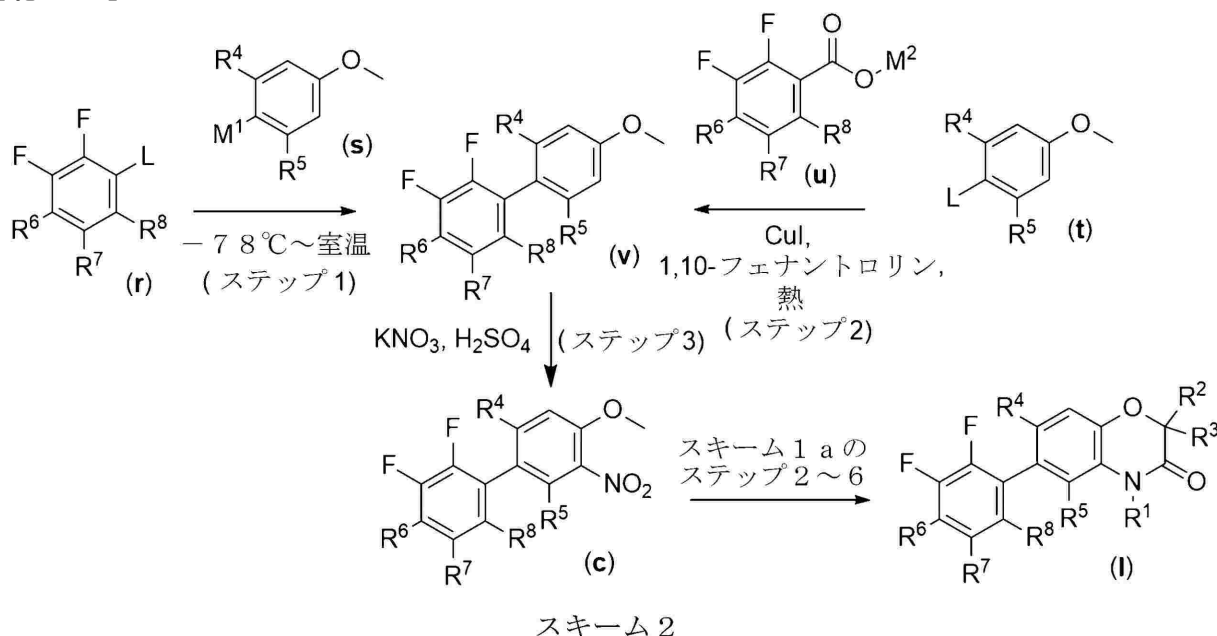
50

式 c の化合物を生成することができる（ステップ 1）。これは、式 k の化合物を化合物 m と反応させることによって、同様の条件下で達成することもできる（ステップ 2）。次いで、スキーム 1 に記載されるステップ 2～6 に類似するステップを使用して、式 c の化合物を式 I の化合物に変換することができる。あるいは、式 n の化合物を式 o の化合物と反応させることができる（ステップ 3）か、または式 p の化合物を鈴木条件下で式 q の化合物と反応させて（ステップ 4）、式 I の化合物を生成することができる。

【0067】

更に別の一般的な実施例では、式 I の化合物は、スキーム 2 に示されるように調製することができる。

【化 17】



【0068】

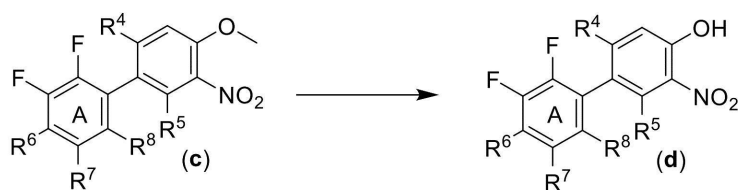
したがって、スキーム 2 のステップ 1 に示されるように、式 r のフッ素化フェニル化合物（式中、L は、Br、I、または OTf（トリフレート）などの脱離基である）を、式 s の化合物（式中、M¹ は、Li などのアルカリ金属であるか、またはグリニャール試薬に見られるような MgBr である）と反応させて、式 v の化合物を生成する。あるいは、スキーム 2 のステップ 2 に示されるように、式 t の化合物（式中、L は、Br または I などの脱離基である）を、当業者に既知の Cu 媒介アリール-アリール交差カップリングに適した条件下で、式 u の化合物と反応させることによって、式 v の化合物を生成する。次いで、スキーム 2 のステップ 3 に示されるように、式 v の化合物をニトロ化し、続いてスキーム 1 a のステップ 2～6 を実施して、式 I の化合物を生成することができる。

【0069】

一態様では、以下：

式 (c) の化合物またはその塩を脱保護して、式 (d) の化合物またはその塩を得、

【化 18】



式 (d) の化合物またはその塩を還元して、式 (e) の化合物またはその塩を得、

10

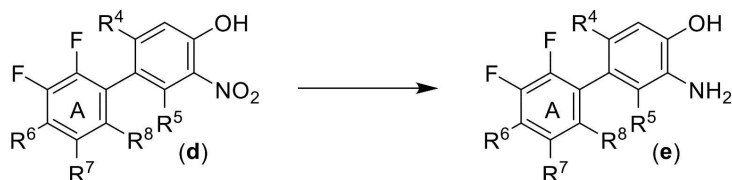
20

30

40

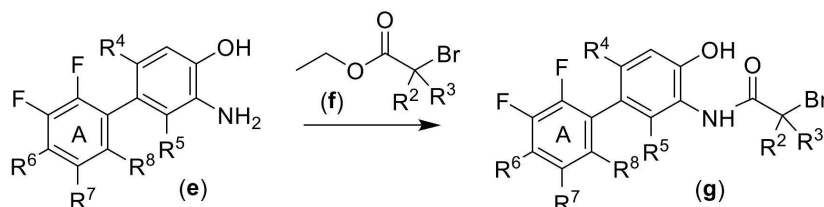
50

【化 1 9】



式 (e) の化合物またはその塩を式 (f) の化合物またはその塩と反応させて、式 (g) の化合物またはその塩を得、

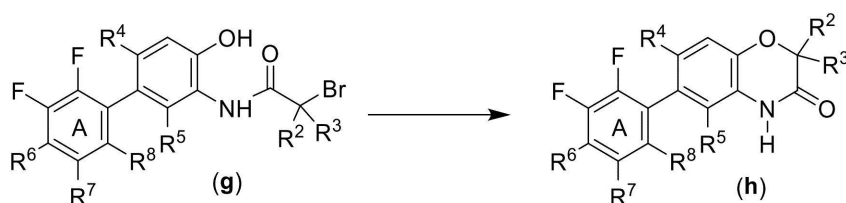
【化 2 0】



10

式 (g) の化合物またはその塩を環化して、式 (h) の化合物またはその塩を得、

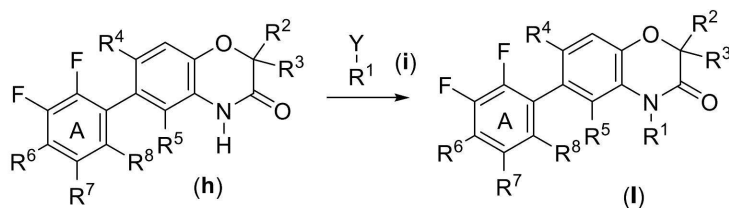
【化 2 1】



20

式 (h) の化合物またはその塩を式 (i) の化合物またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物またはその塩を得ることを含む

【化 2 2】



30

(式中、

Y は、X または $B(OH)_2$ であり、

X は、Br または I であり、

$R^1 \sim R^8$ 、及び環 A は、式 (I) について本明細書で定義される通りである)、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその塩を調製する方法が提供される。

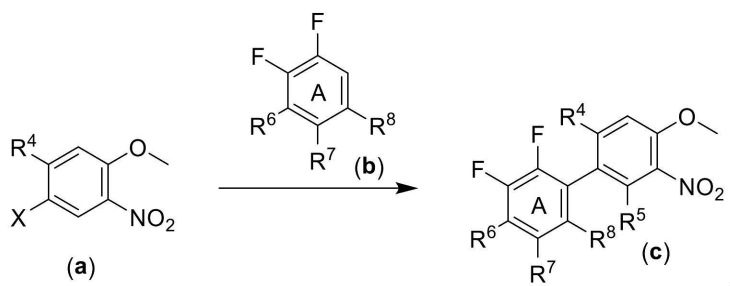
40

【0 0 7 0】

いくつかの実施形態では、式 (c) の化合物またはその塩は、式 (a) の化合物またはその塩を、式 (b) の化合物またはその塩と反応させて、式 (c) の化合物またはその塩を得ることを含むプロセスによって調製される

50

【化 2 3】

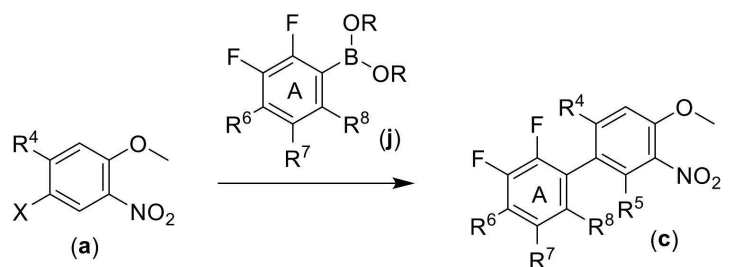


【0071】

10

いくつかの実施形態では、式 (c) の化合物またはその塩は、式 (a) の化合物またはその塩を、式 (j) の化合物またはその塩と反応させて、式 (c) の化合物またはその塩を得ることを含むプロセスによって調製され、

【化 2 4】



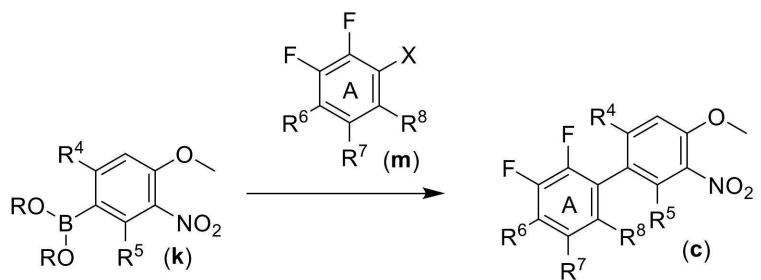
20

式中、 R は、 H またはフェニルである。

【0072】

いくつかの実施形態では、式 (c) の化合物またはその塩は、式 (k) の化合物またはその塩を、式 (m) の化合物またはその塩と反応させて、式 (c) の化合物またはその塩を得ることを含むプロセスによって調製される

【化 2 5】



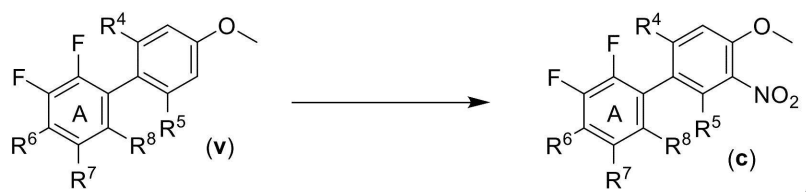
30

【0073】

いくつかの実施形態では、式 (c) の化合物またはその塩は、式 (v) の化合物またはその塩を反応させて、式 (c) の化合物またはその塩を得ることを含むプロセスによって調製される

40

【化 2 6】

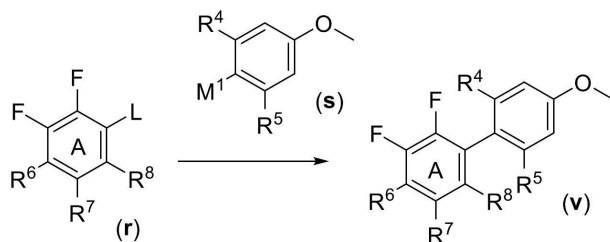


【0074】

いくつかの実施形態では、式 (v) の化合物またはその塩は、式 (r) の化合物またはその塩を、式 (s) の化合物またはその塩と反応させて、式 (v) の化合物またはその塩

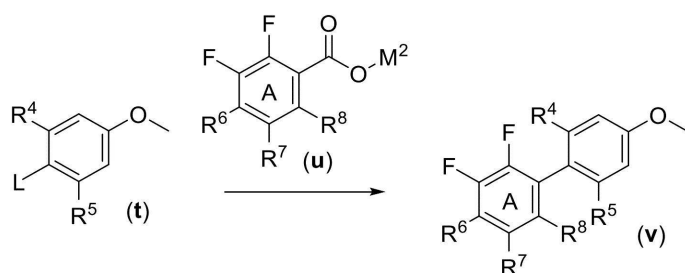
50

を得ることを含むプロセスによって調製され、
【化 2 7】



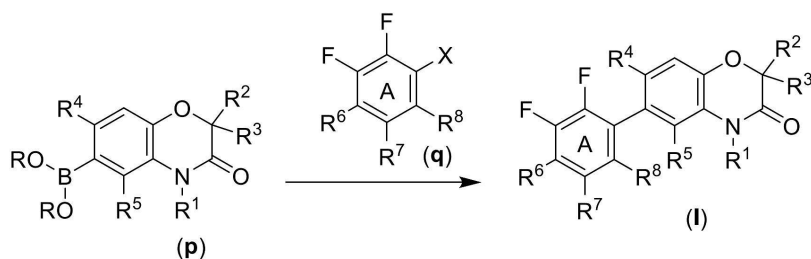
式中、LはBr、I、またはOTfであり、M¹はアルカリ金属である。
【0075】

いくつかの実施形態では、式(v)の化合物またはその塩は、式(t)の化合物またはその塩を、式(u)の化合物またはその塩と反応させて、式(v)の化合物またはその塩を得ることを含むプロセスによって調製され、
【化 2 8】



式中、LはBr、I、またはOTfであり、M²はアルカリ金属である。
【0076】

一態様では、式(p)の化合物またはその塩を、式(q)の化合物またはその塩と反応させて、式(I)の化合物またはその塩を形成することを含む、式(I)の化合物またはその塩を調製する方法が提供され、
【化 2 9】



式中、

Rは、Hまたはフェニルであり、

Xは、BrまたはIであり、

R¹～R⁸、及び環Aは、式(I)について本明細書で定義される通りである。

【0077】

一態様では、式(n)の化合物またはその塩を、式(o)の化合物またはその塩と反応させて、式(I)の化合物またはその塩を形成することを含む、式(I)の化合物またはその塩を調製する方法が提供され、

10

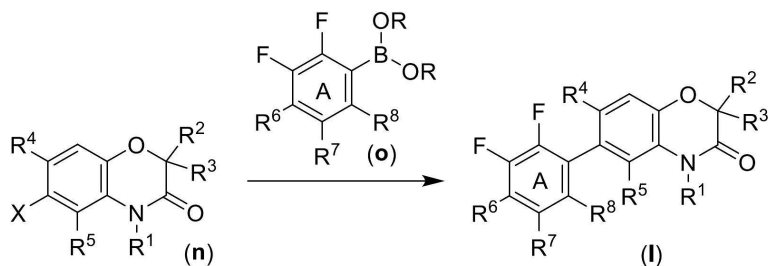
20

30

40

50

【化 3 0】



式中、

R は、H またはフェニルであり、

X は、Br または I であり、

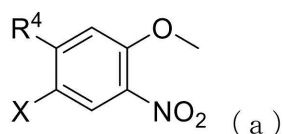
R¹ ~ R⁸、及び環 A は、式 (I) について本明細書で定義される通りである。

10

【0078】

別の態様では、式 (a) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 3 1】

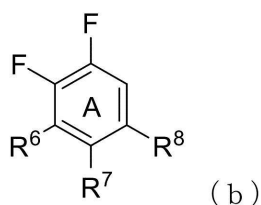
式中、X は、Br または I であり、R⁴ は、式 (I) で定義される通りである。

20

【0079】

別の態様では、式 (b) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 3 2】

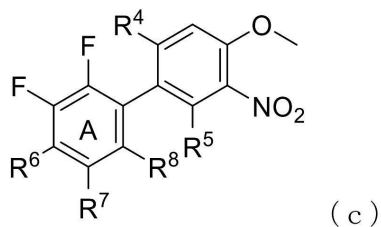
式中、R⁶ ~ R⁸ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

30

【0080】

別の態様では、式 (c) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 3 3】

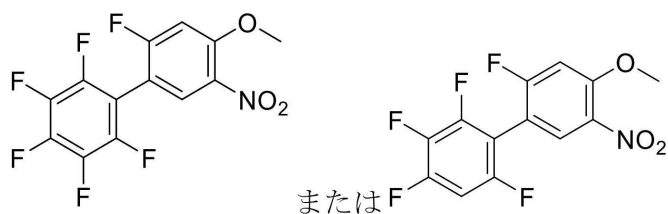
式中、R⁴ ~ R⁸ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

40

【0081】

一実施形態では、式 (c) の化合物は、

【化 3 4】



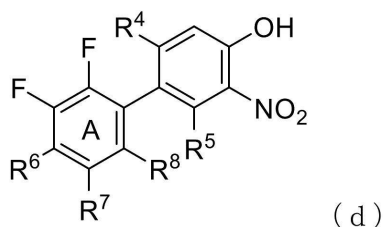
である。

【0082】

別の態様では、式 (d) の化合物、またはその塩が提供され、

10

【化 3 5】

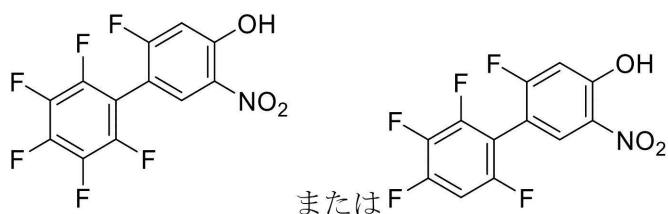
式中、 $R^4 \sim R^8$ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【0083】

20

一実施形態では、式 (d) の化合物は、

【化 3 6】



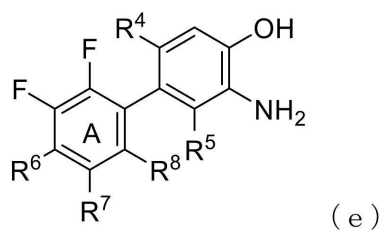
である。

【0084】

30

別の態様では、式 (e) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 3 7】

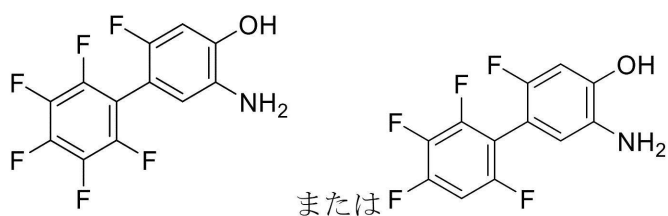
式中、 $R^4 \sim R^8$ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【0085】

40

一実施形態では、式 (e) の化合物は、

【化 3 8】

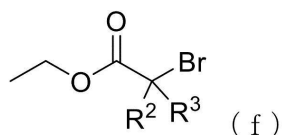


である。

50

【 0 0 8 6 】

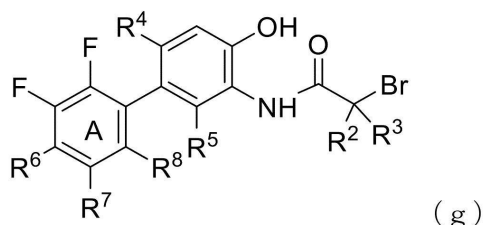
別の態様では、式（f）の化合物、またはその塩が提供され、
【化 3 9】



式中、 R^2 及び R^3 は、式（I）で定義される通りである。

【 0 0 8 7 】

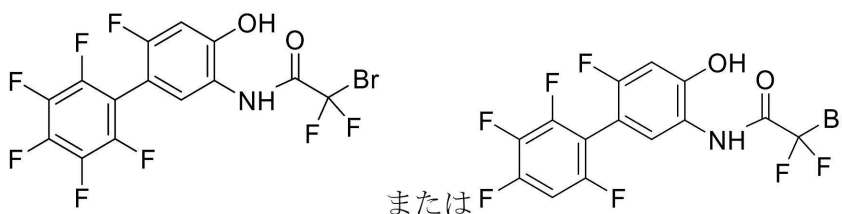
別の態様では、式（g）の化合物、またはその塩が提供され、
【化 4 0】



式中、 $R^4 \sim R^8$ 及び環 A は、式（I）で定義される通りである。

【 0 0 8 8 】

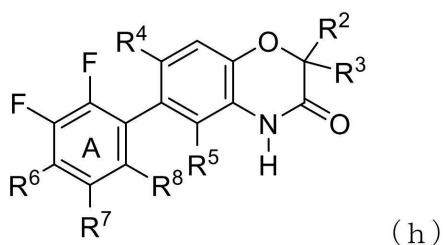
一実施形態では、式（g）の化合物は、
【化 4 1】



である。

【 0 0 8 9 】

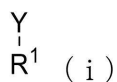
別の態様では、式（h）の化合物、またはその塩が提供され、
【化 4 2】



式中、 $R^2 \sim R^8$ 及び環 A は、式（I）で定義される通りである。

【 0 0 9 0 】

別の態様では、式（i）の化合物、またはその塩が提供され、
【化 4 3】



式中、Y は、X または $B(OH)_2$ であり、X は、Br または I であり、 R^1 は、式（I）で定義される通りである。

【 0 0 9 1 】

別の態様では、式（j）の化合物、またはその塩が提供され、

10

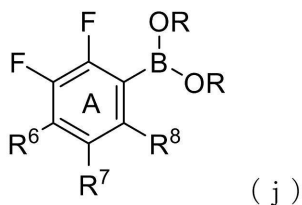
20

30

40

50

【化 4 4】



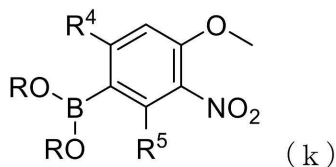
式中、 $R^6 \sim R^8$ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【 0 0 9 2】

別の態様では、式 (k) の化合物、またはその塩が提供され、

10

【化 4 5】



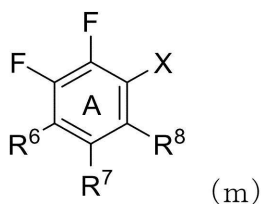
式中、 R^4 及び R^5 は、式 (I) で定義される通りである。

【 0 0 9 3】

別の態様では、式 (m) の化合物、またはその塩が提供され、

20

【化 4 6】



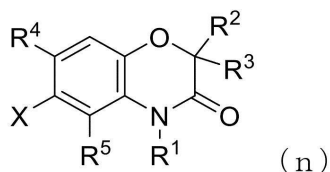
式中、 $R^6 \sim R^8$ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【 0 0 9 4】

別の態様では、式 (n) の化合物、またはその塩が提供され、

30

【化 4 7】

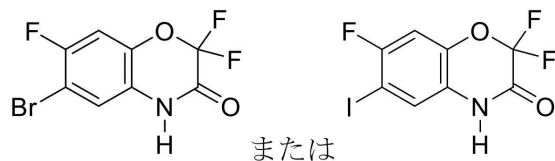


式中、X は、Br または I であり、 $R^1 \sim R^5$ は、式 (I) で定義される通りである。

【 0 0 9 5】

一実施形態では、式 (n) の化合物は、

【化 4 8】



40

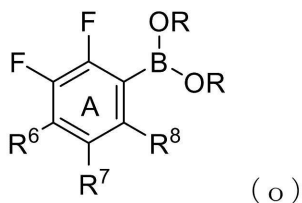
である。

【 0 0 9 6】

別の態様では、式 (o) の化合物、またはその塩が提供され、

50

【化 4 9】



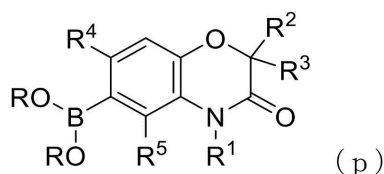
式中、R は、H またはフェニルであり、R⁶ ~ R⁸ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【0097】

10

別の態様では、式 (p) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 5 0】



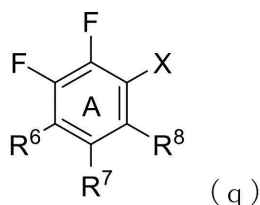
式中、R は、H またはフェニルであり、R¹ ~ R⁵ は、式 (I) で定義される通りである。

【0098】

20

別の態様では、式 (q) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 5 1】



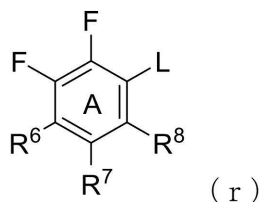
式中、X は、Br または I であり、R⁶ ~ R⁸ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【0099】

30

別の態様では、式 (r) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 5 2】



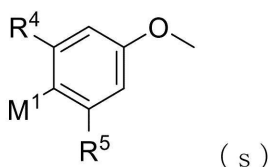
式中、L は、Br、I、または OTf であり、R⁶ ~ R⁸ 及び環 A は、式 (I) で定義される通りである。

【0100】

40

別の態様では、式 (s) の化合物、またはその塩が提供され、

【化 5 3】



式中、M¹ はアルカリ金属であり、R¹、R⁴、及び R⁵ は、式 (I) で定義される通

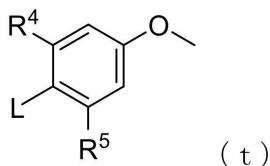
50

りである。

【0101】

別の態様では、式 (t) の化合物、またはその塩が提供され、

【化54】



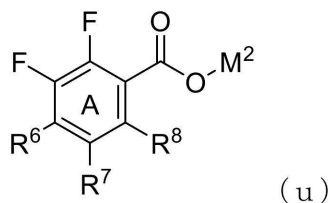
式中、Lは、Br、I、またはOTfであり、R⁴～R⁵は、式(I)で定義される通りである。

10

【0102】

別の態様では、式 (u) の化合物、またはその塩が提供され、

【化55】



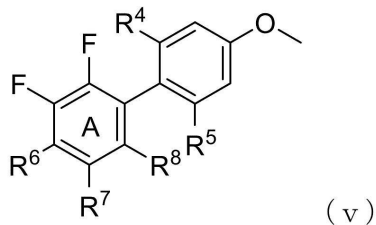
20

式中、M²はアルカリ金属であり、R⁶～R⁸及び環Aは、式(I)で定義される通りである。

【0103】

別の態様では、式 (v) の化合物、またはその塩が提供され、

【化56】



30

式中、R⁴～R⁸及び環Aは、式(I)で定義される通りである。

【0104】

式(I)について本明細書に記載される実施形態及び変形例のいずれかは、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)または(v)の中間体にも適用される。

【0105】

当業者は、様々な官能基を他の官能基に変換して、本発明の異なる化合物を提供することができることを認識する。シンプルで簡単な方法での官能基の相互変換を示す貴重なリソースについては、Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed., Wiley-CH, New York, 1999を参照されたい。

40

【0106】

本発明の化合物を調製するための上記の試薬及び反応条件の一部は、中間体に存在する特定の官能基と互換性がない可能性があることが認識される。これらの場合において、保護／脱保護配列または官能基相互変換を合成に組み込むことは、所望の生成物を得るのに役立つ。保護基の使用及び選択は、化学合成の当業者には明らかであろう(例えば、Gr

50

ee ne, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991を参照されたい)。当業者は、いくつかの場合において、任意の個々のスキームに示されるような所与の試薬の導入後、本発明の化合物の合成を完了するために、詳細に記載されていない追加のルーチン合成ステップを実施する必要があり得ることを認識するであろう。当業者はまた、本発明の化合物を調製するために、提示された詳細によって暗示される順序以外の順序で上記のスキームに示されるステップの組み合わせを実施する必要がある可能性があることを認識するであろう。

【0107】

当業者はまた、本発明の化合物及び本明細書に記載の中間体を、様々な求電子、求核、ラジカル、有機金属、酸化、及び還元反応に供して、置換基を付加するか、または既存の置換基を修飾し得ることを認識するであろう。

10

【0108】

組成物

特定の態様では、その農業的に好適な塩を含む本開示の化合物は、界面活性剤、担体として機能する固体希釈剤、及び液体希釈剤からなる群から選択される少なくとも1つの追加の成分を含む、製剤中の除草活性成分として使用され得る。製剤成分は、活性成分の物理的特性、適用様式、ならびに土壌タイプ、水分、及び温度などの環境因子と一致するように選択される。

【0109】

いくつかの変形例では、本明細書に提供される組成物は除草剤である。いくつかの変形例では、組成物は、植物の成長を制御または修飾する本開示の化合物を含む。ある特定の変形例では、組成物は、除草有効量の化合物を含み、そのような化合物の量は、植物の成長に対する防除効果または修飾効果を生み出すことができる。防除効果または修飾効果は、自然発生からの全ての逸脱、例えば、殺滅、遅延、葉枯れ、白化、矮化などを含む。

20

【0110】

液体製剤は、溶液（乳化性濃縮物を含む）、懸濁液、エマルジョン（マイクロエマルジョン、水中油型エマルジョン、流動性濃縮物及び／またはサスポエマルジョンを含む）などを含み、これらは任意選択によりゲルに増粘され得る。水性液体製剤の一般的なタイプは、可溶性濃縮物、懸濁液濃縮物、カプセル懸濁液、濃縮エマルジョン、マイクロエマルジョン、水中油型エマルジョン、流動性濃縮物、及びサスポエマルジョンである。非水液体製剤の一般的な種類は、乳化性濃縮物、微乳化性濃縮物、分散性濃縮物、及び油分散体である。

30

【0111】

一般的なタイプの固体製剤は、粉塵、粉末、顆粒、ペレット、プリル、パステイル、錠剤、充填フィルム（種コーティングを含む）などであり、これらは、水分散性（「湿潤性」）または水溶性であり得る。フィルム形成溶液または流動性懸濁液から形成されるフィルム及びコーティングは、種子処理に特に有用である。活性成分を（マイクロ）カプセル化し、更に懸濁液または固体製剤に形成することができる。あるいは、活性成分の製剤全体をカプセル化（または「オーバーコーティング」）することができる。カプセル化は、活性成分の放出を制御または遅延させることができる。乳化性顆粒は、乳化性濃縮製剤及び乾燥顆粒製剤の両方の利点を兼ね備えている。高強度製剤（High-strength formulation）は、主に更なる製剤のための中間体として使用される。

40

【0112】

噴霧可能な製剤は、典型的には、噴霧する前に好適な媒体で増量される。このような液体及び固体製剤は、噴霧媒体、通常は水であるが、場合によっては芳香族またはパラフィン系炭化水素または植物油のような別の好適な媒体で容易に希釈されるように製剤化される。噴霧体積は、1ヘクタール当たり約1～数千リットルの範囲であり得るが、より典型的には、1ヘクタール当たり約10～数百リットルの範囲である。噴霧可能な製剤は、空中または地面での適用による茎葉処理、または植物の成長環境への適用のために、水また

50

は別の好適な媒体とタンクで混合されていてもよい。

【0113】

液体及び乾燥製剤は、点滴灌注システムに直接計量して供給するか、または植え付けの中の溝に計量して供給することができる。

【0114】

製剤は、典型的には、表2に示す、以下の近似範囲内の活性成分、希釈剤、及び界面活性剤の有効量を含有し、合計100重量%となる。

【表2】

表2. 製剤比率

	重量パーセント		
	活性成分	希釈剤	界面活性剤
水分散性及び水溶性 顆粒、錠剤、及び粉末	0.001~90	0~99.999	0~15
油分散液、懸濁液、エマルジョン 溶液(乳化性濃縮物を含む)	1~50	40~99	0~50
粉塵	1~25	70~99	0~5
顆粒及びペレット	0.001~99	5~99.999	0~15
高強度製剤	90~99	0~10	0~2

【0115】

固体希釈剤としては、例えば、ベントナイト、モンモリロナイト、アタプルガイト及びカオリンなどの粘土、石膏、セルロース、二酸化チタン、酸化亜鉛、デンプン、デキストリン、糖（例えば、ラクトース、スクロース）、シリカ、タルク、雲母、珪藻土、尿素、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウム、ならびに硫酸ナトリウムが挙げられる。典型的な固体希釈剤は、Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jerseyに記載されている。

【0116】

液体希釈剤としては、例えば、水；N，N－ジメチルアルカンアミド（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド）；リモネン；ジメチルスルホキシド；N－アルキルピロリドン（例えば、N－メチルピロリジノン）；リン酸アルキル（例えば、リン酸トリエチル）；エチレングリコール；トリエチレングリコール；プロピレングリコール；ジプロピレングリコール；ポリプロピレングリコール；炭酸プロピレン；炭酸ブチレン；パラフィン（例えば、白色鉱物油、通常のパラフィン、イソパラフィン）；アルキルベンゼン；アルキルナフタレン；グリセリン；三酢酸グリセロール；ソルビトール；芳香族炭化水素；脱芳香族化脂肪族；アルキルベンゼン類；アルキルナフタレン類；シクロヘキサノン、2－ヘプタノン、イソホロン、及び4－ヒドロキシ－4－メチル－2－ペンタノンなどのケトン類；酢酸イソアミル、酢酸ヘキシル、酢酸ヘプチル、酢酸オクチル、酢酸ノニル、酢酸トリデシル、及び酢酸イソボルニルなどのアセテート；アルキル化乳酸エステル、二塩基性エステル、アルキル及びアリールベンゾエート、ならびにγ－ブチロラクトンなどのその他のエステル類；ならびにメタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロピルアルコール、n－ブタノール、イソブチルアルコール、n－ヘキサノール、2－エチルヘキサノール、n－オクタノール、デカノール、イソデシルアルコール、イソオクタデカノール、セチルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、オレイルアルコール、シクロヘキサノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジアセトンアルコール、クレゾール、及びベンジルアルコールなどの直鎖、分岐、飽和または不飽和であり得るアルコール類が挙げられる。液体希釈剤はまた、植物種子及び果実油（例えば、オリーブ、

ヒマシ、アマニ仁、ゴマ、トウモロコシ (c o r n) (トウモロコシ (m a i z e))、ピーナッツ、ヒマワリ、ブドウ種子、サフラワー、綿実、ダイズ、アブラナ、ココナッツ、及びヤシの実の油)、動物由来の脂肪(例えば、牛脂、豚脂、ラード、タラ肝油、魚油)、ならびにそれらの混合物などの飽和及び不飽和脂肪酸のグリセロールエステル(典型的には、 $C_6 \sim C_{22}$)を含む。液体希釈剤は、アルキル化脂肪酸(例えば、メチル化、エチル化、ブチル化)も含み、脂肪酸は、植物及び動物源からのグリセロールエステルの加水分解によって得ることができ、蒸留によって精製することができる。典型的な液体希釈剤は、C. Marsden & S. Mann, Solvents Guide, Cleaver-Hume Press, London, 1963に記載されている。
【0117】

10

本開示の固体及び液体製剤は、多くの場合、1つ以上の界面活性剤を含む。液体に添加すると、界面活性剤(「表面活性剤」としても知られている)は、一般に、液体の表面張力を変更し、最も頻繁には低下させる。界面活性剤分子中の親水性基及び親油性基の性質に依存して、界面活性剤は、湿潤剤、分散剤、乳化剤、または消泡剤として有用であり得る。

【0118】

界面活性剤は、非イオン性、アニオン性、またはカチオン性として分類することができる。本発明の製剤に有用な非イオン性界面活性剤としては、これらに限定されないが、アルコール及びエチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドまたはそれらの混合物から調製される天然及び合成アルコールに基づくアルコールアルコキシレート(分岐または直鎖であってもよい)などのアルコールアルコキシレート; アミンエトキシレート、アルカノールアミド、及びエトキシル化アルカノールアミド; エトキシル化ダイズ油、ヒマシ油、及びナタネ油などのアルコキシ化トリグリセリド; オクチルフェノールエトキシレート、ノニルフェノールエトキシレート、ジノニルフェノールエトキシレート、及びドデシルフェノールエトキシレートなどのアルキルフェノールアルコキシレート(フェノール及びエチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドまたはそれらの混合物から調製される); エチレンオキシドまたはプロピレンオキシドから調製されるブロックポリマー、及び末端ブロックがプロピレンオキシドから調製される逆ブロックポリマー; エトキシル化脂肪酸; エトキシル化脂肪エステル及び油; エトキシル化メチルエステル; エトキシル化トリステリルフェノール(エチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシド、またはそれらの混合物から調製されたものを含む); 脂肪酸エステル、グリセロールエステル、ラノリンベースの誘導体、ポリエトキシル化ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエトキシル化ソルビトール脂肪酸エステル、及びポリエトキシル化グリセロール脂肪酸エステルなどのポリエトキシレートエステル; ソルビタンエステルなどの他のソルビタン誘導体; ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、アルキドPEG(ポリエチレングリコール)樹脂、グラフトポリマーまたは 型ポリマー、及びスターポリマーなどのポリマー性界面活性剤; ポリエチレングリコール(PEG); ポリエチレングリコール脂肪酸エステル; シリコン系界面活性剤; ならびにスクロースエステル、アルキルポリグリコシド、及びアルキル多糖類などの糖誘導体、が挙げられる。

20

30

【0119】

有用なアニオン性界面活性剤としては、これらに限定されないが、アルキルアリアルスルホン酸及びその塩; カルボキシル化アルコールまたはアルキルフェノールエトキシレート; ジフェニルスルホン酸誘導体; リグノスルホン酸塩などのリグニン及びリグニン誘導体; マレイン酸もしくはコハク酸またはその無水物; オレフィンスルホン酸塩; アルコールアルコキシレートのリン酸エステル、アルキルフェノールアルコキシレートのリン酸エステル、及びステリルフェノールエトキシレートのリン酸エステルなどのリン酸エステル; タンパク質系界面活性剤; サルコシン誘導体; ステリルフェノールエーテル硫酸塩油及び脂肪酸の硫酸塩及びスルホン酸塩; エトキシル化アルキルフェノールの硫酸塩及びスルホン酸塩; アルコールの硫酸塩; エトキシル化アルコールの硫酸塩; N, N-アルキルタウレートなどのアミン及びアミドのスルホン酸塩; ベンゼン、クメン、トルエン、キ

40

50

シレン、ならびにドデシル及びトリデシルベンゼンのスルホン酸塩、縮合ナフタレンのスルホン酸塩；ナフタレン及びアルキルナフタレンのスルホン酸塩；精留石油のスルホン酸塩；スルホコハク酸塩；ならびにジアルキルスルホコハク酸塩などのスルホコハク酸塩及びその誘導体が挙げられる。

【0120】

有用なカチオン性界面活性剤としては、これらに限定されないが、アミド及びエトキシル化アミド；N-アルキルプロパンジアミン、トリプロピレントリアミン及びジプロピレントetraアミンなどのアミン、ならびにエトキシル化アミン、エトキシル化ジアミン及びプロポキシル化アミン（アミン及びエチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドまたはそれらの混合物から調製される）；アミン酢酸塩及びジアミン塩などのアミン塩；四級塩、エトキシル化四級塩、及びジ四級塩などの四級アンモニウム塩；ならびにアルキルジメチルアミンオキシド及びビス-（2-ヒドロキシエチル）-アルキルアミンオキシドなどのアミンオキシドが挙げられる。

10

【0121】

また、本発明の製剤に有用なものは、非イオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤との混合物、または非イオン性界面活性剤とカチオン性界面活性剤との混合物である。非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、及びカチオン性界面活性剤、ならびにそれらの推奨される使用は、McCUTCHEON'S Emulsifiers and Detergents, annual American and International Editions published by McCUTCHEON'S Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co., Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964、及びA. S. Davidson and B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987を含む、様々な公開された参考文献に開示されている。

20

【0122】

本発明の製剤は、製剤補助剤（その一部は、固体希釈剤、液体希釈剤、または界面活性剤としても機能すると考えられ得る）として当業者に公知の製剤助剤及び添加剤も含有し得る。そのような製剤助剤及び添加剤は、以下を制御し得る：pH（緩衝剤）、処理中の発泡（ポリオルガノシロキサンのような消泡剤）、活性成分の沈降（懸濁化剤）、粘度（チキソトロピック増粘剤）、容器内微生物増殖（抗菌剤）、生成物凍結（不凍液）、色（染料／顔料分散体）、洗い流し（フィルム形成剤または展着剤）、蒸発（蒸発抑制剤）、及び他の製剤属性。フィルム形成剤としては、例えば、ポリ酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールコポリマー、及びワックスが挙げられる。製剤補助剤及び添加剤の例としては、McCUTCHEON'S Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions published by McCUTCHEON'S Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.、及び国際出願公開第03／024222号に列挙されるものが含まれる。

30

40

【0123】

本発明の化合物及び任意の他の活性成分は、典型的には、溶媒に活性成分を溶解することによって、または液体もしくは乾燥希釈剤中で粉碎することによって、本発明の製剤に組み込まれる。乳化性濃縮物を含む溶液は、成分を単に混合することによって調製することができる。乳化性濃縮物として使用することを意図した液体製剤の溶媒が水に不混和性である場合、典型的には、水で希釈するときに活性成分含有溶媒を乳化するために乳化剤

50

を添加する。最大2,000ミクロンの粒子径を有する活性成分スラリーを、媒体ミルを使用して湿式粉碎して、平均直径が3ミクロン未満の粒子を得ることができる。水性スラリーは、完成した懸濁液濃縮物（例えば、米国特許第3,060,084号を参照されたい）にすることができるか、または更に、噴霧乾燥によって処理されて、水分散性顆粒を形成することができる。乾燥製剤は、通常、2ミクロン～10ミクロンの範囲の平均粒子直径を生成する乾燥粉碎処理を必要とする。粉塵及び粉末は、ブレンド及び通常は粉碎（ハンマーミルまたは流体－エネルギーミルなど）することによって調製することができる。顆粒及びペレットは、予め形成された顆粒状担体上に活性物質を噴霧することによって、または凝集技術によって調製することができる。Browning, "Agglomeration," Chemical Engineering, December 4, 1967, pp 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 and following、及び国際出願公開第91/13546号を参照されたい。ペレットは、米国特許第4,172,714号に記載されるように調製することができる。水分散性及び水溶性顆粒は、米国特許第4,144,050号及び同第3,920,442号ならびにドイツ特許第3,246,493号に教示されるように調製することができる。錠剤は、米国特許第5,180,587号、同第5,232,701号、及び同第5,208,030号に教示されるように調製することができる。フィルムは、英国特許第2,095,558号及び米国特許第3,299,566号に教示されるように調製することができる。

10

20

【0124】

製剤の技術に関する詳細については、T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133を参照されたい。米国特許第3,235,361号、6列、16行～7列、19行及び実施例10～41；米国特許第3,309,192号、5列、43行～7列、62行及び実施例8、12、15、39、41、52、53、58、132、138～140、162～164、166、167及び169～182；米国特許第2,891,855号、3列、66行～5列、17行及び実施例1～4；Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96；Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989；ならびにDevelopments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000もまた参照されたい。

30

40

【0125】

生物学的活性

試験結果は、本発明の化合物が高度に活性な出芽前及び／または出芽後除草剤及び／または植物成長抑制剤であることを示す。本発明の化合物は、一般に、出芽後の雑草防除（例えば、雑草苗が土壌から出現した後に適用される）及び出芽前の雑草防除（例えば、雑草苗が土壌から出現する前に適用される）に対して最も高い活性を示す。これらの多くは、燃料貯蔵タンク、工業貯蔵領域、駐車場、ドライブインシアター、飛行場、河岸、灌漑、及び他の水路の周り、ビルボード及びハイウェイ及び鉄道構築物の周りなど、全ての草木の完全な制御が望まれる領域において、広いスペクトルの出芽前及び／または出芽後の

50

雑草防除に対する有用性を有する。本開示の化合物の多くは、雑草に対する作物における選択的代謝によって、または作物及び雑草における生理学的阻害の遺伝子座における選択的活性によって、または作物及び雑草の混合物の環境の上または中に選択的に配置することによって、作物／雑草混合物中の草及び広葉雑草の選択的防除に有用である。当業者は、化合物、または化合物の群内のこれらの選択因子の好ましい組み合わせは、日常的な生物学的及び／または生化学的アッセイを実施することによって容易に決定され得ることを認識する。

【0126】

いくつかの変形例では、式 I、II、III もしくは IV の化合物、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）を適用することを含む、望ましくない草木を防除する方法が本明細書に提供される。いくつかの変形例では、本化合物は、低い適用率で適用される。ある特定の変形例では、化合物は、10,000 m² 当たり 1～10,000 g、10,000 m² 当たり 2～5,000 g、10,000 m² 当たり 5～2,000 g、10,000 m² 当たり 1～1000 g、10,000 m² 当たり 1～500 g、10,000 m² 当たり 1～100 g、10,000 m² 当たり 1～75 g、10,000 m² 当たり 15～1000 g、10,000 m² 当たり 15～100 g、10,000 m² 当たり 15～75 g、または 10,000 m² 当たり 15～60 g の割合で適用される。前述のある特定の変形例では、上記の適用率での化合物の適用は、望ましくない草木の出芽後防除及び／または望ましくない草木の出芽前防除につながる。

【0127】

ある特定の変形例では、前述の適用率を含む化合物の適用は、バーンダウンにつながる。1つの変形例では、バーンダウンは、除草剤が、処置時の雑草の存在を低減するために使用されるときを指す。雑草は土壌を掘削することによって管理できないため、バーンダウンは最小または不耕作地（no-till field）で使用されることが多い。バーンダウン適用は、収穫後及び／または作物出芽前に使用することができる。バーンダウンは、生育期の間に出芽する雑草に対して有用である可能性がある。

【0128】

ある特定の変形例では、前述の適用率を含む化合物の適用は、残留物の防除を付与する。本明細書に記載の化合物は、作物の植え付け後であるが、作物及び／または雑草の出芽の前に適用され得る出芽前除草剤として使用され得る。出芽前と考えられる除草剤はまた、「残留防除」を付与し、発芽または新たに出芽した雑草の延長された防除を提供する除草剤とも呼ぶことができる。

【0129】

1つの変形例では、望ましくない草木は、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または約100%防除される。前述のいくつかの変形例では、望ましくない草木は雑草である。1つの変形例では、望ましくない草木は、PPO阻害剤抵抗性雑草である。

【0130】

本発明の化合物によって処理された作物畑の例としては、ピーナッツ畑、ダイズ畑、トウモロコシ畑、及びコムギ畑などの食用作物畑、ソルガム畑及びオートムギ畑などの飼料作物畑、ワタ畑及び菜畑などの工業用作物畑、ならびにサトウキビ畑及びテンサイ畑などの砂糖作物畑が挙げられる。1つの変形例では、本明細書の化合物によって処理される作物畑は、トウモロコシ、ダイズ、コムギ、及びワタ畑を含む。

【0131】

本発明の化合物により処理される野菜畑の例としては、ナス科野菜（ナス、トマト、ピーマン、トウガラシ、ジャガイモなど）の栽培畑、ウリ科野菜（キュウリ、カボチャ、ズッキーニ、スイカ、メロンなど）の栽培畑、アブラナ科野菜（ダイコン、カブ、ワサビ、コールラビ、ハクサイ、キャベツ、カラシナ、ブロッコリー、カリフラワーなど）の栽培

畑、キク科野菜（ゴボウ、春菊、アーティチョーク、レタスなど）の栽培畑、ユリ科野菜（ネギ、タマネギ、ニンニク、及びアスパラガスなど）の栽培畑、セリ科野菜（ニンジン、パセリ、セロリ、パースニップなど）の栽培畑、アカザ科野菜（ハウレンソウ、チャードなど）の栽培畑、シソ科野菜（シソ、ミント、バジル、及びラベンダーなど）の栽培畑、イチゴ畑、サツマイモ畑、ヤマイモ畑、及びサトイモ畑などである。

【0132】

本発明における多年生作物下の土地の例としては、果樹園、茶畑、桑畑、コーヒー畑、バナナ畑、ヤシ畑、開花木農園、開花木畑、植栽畑、苗床、林地、及び庭園が挙げられる。本発明における果樹の例としては、仁果類（リンゴ、ナシ、ニホンナシ、カリン、マルメロなど）、核果類（モモ、プラム、ネクタリン、ニホンアプリコット、チェリー、アプ
10
リコット、ブルーベリーなど）、柑橘類（ウンシュウミカン、オレンジ、レモン、ライム、グレープフルーツなど）、堅果類（クリ、クルミ、ヘーゼルナッツの木、アーモンド、ピスタチオ、カシューナッツの木、マカダミアナッツの木など）、液果類（グレープ、ブルーベリー、クランベリー、ブラックベリー、ラズベリーなど）、カキ、オリーブ、及びビワが挙げられる。

【0133】

本発明における非作物地の例としては、運動場、空のロット、鉄道縁、公園、駐車場、道路縁、乾燥した川底、電力線の下の陸地、住宅地、及び工場地が挙げられる。

【0134】

本発明における作物畑で栽培される作物は、作物が一般的に作物として栽培される品種
20
である限り、限定されない。

【0135】

上述の品種の植物は、天然交配によって産生することができる植物、変異によって生成することができる植物、F1ハイブリッド植物、またはトランスジェニック植物（遺伝子組換え植物とも呼ばれる）であり得る。植物は、一般に、除草剤に対する耐性の獲得、害虫に対する有毒物質の蓄積、病気に対する感受性の抑制、潜在的な収量の増加、生体及び非生体ストレス因子に対する耐性の改善、物質の蓄積、ならびに保存性及び加工性の改善などの特性を有する。

【0136】

F1ハイブリッド植物は、2つの異なる株の品種を交配することによって得られる第1世代のハイブリッドであり、一般に、親のいずれかの形質よりも優れた形質を有するヘテロ強勢特性を有する。トランスジェニック植物は、微生物などの別の生物などから外来遺伝子が導入されており、天然環境において交配、変異誘発、または自然組換えでは容易に得られない特性を有する。
30

【0137】

上述の植物を生産するための技術としては、例えば、従来の育種技術、遺伝子工学技術、ゲノム育種技術、新しい育種技術、及びゲノム編集技術が挙げられる。従来の育種技術は、変異または交配によって望ましい特性を有する植物を得るためのものである。遺伝子工学技術には、別の生物（例えば、微生物）から標的遺伝子（DNA）を抽出し、標的遺伝子を標的生物のゲノムに導入することによって、標的生物に新しい特性を付与するための技術が含まれる。遺伝子工学技術は、植物中に存在する別の遺伝子をサイレンシングすることによって、新しいまたは改善された特性を付与するためのアンチセンス技術またはRNA干渉技術も含む。ゲノム育種技術は、ゲノム情報を使用して育種効率を向上させるためのものであり、ゲノム育種技術の例としては、DNAマーカー（ゲノムマーカーまたは遺伝子マーカーとも呼ばれる）育種技術及びゲノム選択が挙げられる。例えば、DNAマーカー育種は、ゲノム上の特定の有用な形質遺伝子の位置のマーカーとして機能するDNA配列であるDNAマーカーを使用して、標的とする有用な形質遺伝子を有する子孫を多数の交配子孫から選択する方法である。この方法では、交配子孫は、それが幼植物である場合、DNAマーカーを使用して分析され、育種に必要な時間を効果的に短縮する。
40

【0138】

10

20

30

40

50

ゲノム選択とは、予め得られた表現型及びゲノム情報から予測式を作成し、表現型を評価することなく予測式及びゲノム情報から特性を予測する技術であり、育種効率の向上に寄与し得る技術である。「新しい育種技術」という用語は、分子生物学的技術を組み合わせた品種改良（育種）技術の総称である。新しい育種技術の例としては、シスジェネシス／イントラジェネシス、オリゴヌクレオチド指向性突然変異誘発、RNA依存性DNAメチル化、ゲノム編集、GM根茎または接ぎ穂への移植、逆交配、アグロインフィルトレーション、及び種子産生技術（SPT）が挙げられる。ゲノム編集技術は、遺伝情報を配列特異的に変換する技術であり、この技術を使用して塩基配列の削除、アミノ酸配列の置換、外来遺伝子の導入などが可能である。ツールの例としては、配列特異的なDNA切断が可能なジンクフィンガーヌクレアーゼ（Zinc-Finger, ZFN）、TALEN、CRISPR-Cas9、CRISPER-Cpf1、メガヌクレアーゼ、及びCAS9ニッカーゼなどの配列特異的なゲノム修飾技術、ならびに前述のツールを修飾することによって作製された標的-AIDが挙げられる。

10

【0139】

上述の植物の例としては、International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications（ISAAA）（<http://www.isaaa.org/>）の電子情報サイトに登録されている遺伝子組換え作物のデータベース（GM承認データベース）に記載されている植物が挙げられる。より具体的な例は、除草剤耐性植物、有害生物抵抗性植物、疾患抵抗性植物、生成物（例えば、デンプン、アミノ酸、及び脂肪酸）の品質（例えば、含有量の増加もしくは減少または組成の変化を伴って）が改変された植物、繁殖形質改変植物、非生物的ストレス耐性植物、及び成長または収量に関連する形質が改変された植物である。

20

【0140】

除草剤耐性を得るメカニズムとしては、薬剤とその標的との間の親和性の低下、薬剤を不活性化する発現酵素による薬剤の急速な代謝（分解、修飾など）、または植物体内での薬剤の組み込みもしくは転流の阻害が挙げられる。遺伝子工学技術によって除草剤耐性が付与された植物の例としては、イソキサフルトール及びメソトリオンなどの4-ヒドロキシフェニルビルビン酸ジオキシゲナーゼ（以下、HPPDと略す）阻害剤、イマゼタピルを含有するイミダゾリノン除草剤及びチフェンスルフロン-メチルを含有するスルホニル尿素除草剤などのアセトラクチン酸合成酵素（以下、ALSと略す）阻害剤、グリホサートなどの5-エノルビルビルシキメート-3-リン酸合成酵素（以下、EPSPと略す）阻害剤、グルホシネートなどのグルタミン合成酵素阻害剤、2,4-D及びジカンバなどのオーキシム除草剤、ならびにプロモキシリンを含むオキシニル除草剤に耐性が与えられた植物が挙げられる。本発明の組み合わせによって処理される好ましい除草剤耐性トランスジェニック植物は、コムギ、オオムギ、ライムギ、及びオートムギなどの穀物、キャノーラ、ソルガム、ダイズ、コメ、ナタネ、テンサイ、サトウキビ、ブドウ、ヒラマメ、ヒマワリ、アルファルファ、リンゴ類果実、ドゥループ、コーヒー、茶、イチゴ、芝生、トマト、ジャガイモ、キュウリ、及びレタスなどの野菜であり、より好ましい除草剤耐性トランスジェニック植物は、コムギ、オオムギ、ライムギ、及びオートムギなどの穀物、ダイズ、コメ、ブドウ、トマト、ジャガイモ、及びリンゴ類果実である。

30

40

【0141】

1つの実施例では、グリホサート除草剤耐性植物を得るために、1つ以上の遺伝子が、*Agrobacterium tumefaciens*株CP4からのグリホサート耐性EPSPS遺伝子（CP4 epsps）；*Bacillus licheniformis*からのグリホサート代謝酵素（グリホサートN-アセチルトランスフェラーゼ）遺伝子の代謝活性がシャッフリング技術によって増強されるグリホサート代謝酵素遺伝子（gat4601、gat4621）；*Ochrobacterium anthropi*株LBAAからのグリホサート代謝酵素（グリホサート酸化酵素遺伝子、goxv247）；及びグリホサート耐性変異を有するトウモロコシからのEPSPS遺伝子（meppsps

50

、2mepsps)から導入される。植物の主な例は、アルファルファ (*Medicago sativa*)、アルゼンチンキャノーラ (*Brassica napus*)、ワタ (*Gossypium hirsutum* L.)、クリーピングベントグラス (*Agrostis stolonifera*)、トウモロコシ (*Zea mays* L.)、ポーランドキャノーラ (*Brassica rapa*)、ジャガイモ (*Solanum tuberosum* L.)、ダイズ (*Glycine max* L.)、テンサイ (*Beta vulgaris*)、及びコムギ (*Triticum aestivum*)である。いくつかのグリホサート耐性トランスジェニック植物が市販されている。例えば、*Agrobacterium*由来のグリホサート耐性EPSPSが発現する遺伝子組換え植物は、「Roundup Ready (登録商標)」などの商品名で市販されており、*Bacillus*由来のシャッフリング技術によって強化された代謝活性を有するグリホサート代謝酵素が発現する遺伝子組換え植物は、「Optimum (登録商標) GAT (登録商標)」または「Optimum (登録商標) Glyキャノーラ」などの商品名で市販されており、トウモロコシ由来のグリホサート耐性変異を有するEPSPSが発現する遺伝子組換え植物は、「GlyTol (登録商標)」などの商品名で市販されている。

10

20

30

40

50

【0142】

別の例では、グルホシネート除草剤耐性植物を得るために、1つ以上の遺伝子が、*Streptomyces hygroscopicus*由来のグルホシネート代謝酵素であるホスフィノトリシンN-アセチルトランスフェラーゼ (PAT) 遺伝子 (bar)、*Streptomyces viridochromogenes*由来のグルホシネート代謝酵素であるホスフィノトリシンN-アセチルトランスフェラーゼ (PAT) 酵素遺伝子 (pat)、及び*Streptomyces viridochromogenes*株Tu494由来の合成pat遺伝子 (pat syn)から導入される。植物の主な例としては、アルゼンチンキャノーラ (*Brassica napus*)、チコリー (*Cichorium intybus*)、ワタ (*Gossypium hirsutum* L.)、トウモロコシ (*Zea mays* L.)、ポーランドキャノーラ (*Brassica rapa*)、コメ (*Oryza sativa* L.)、ダイズ (*Glycine max* L.)、及びテンサイ (*Beta vulgaris*)が挙げられる。一部のグルホシネート耐性遺伝子組換え植物が市販されている。例えば、*Streptomyces hygroscopicus*及び*Streptomyces viridochromogenes*由来のグルホシネート代謝酵素 (bar)由来の遺伝子組換え植物は、「LibertyLink (登録商標)」、「Invigor (登録商標)」または「WideStrike (登録商標)」などの商品名で市販されている。

【0143】

別の実施例では、オキシニル除草剤耐性植物が知られている。例えば、ニトリラーゼ遺伝子 (bxn)が、*Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*由来のオキシニル除草剤代謝酵素から導入されるプロモキシニル耐性トランスジェニック植物。植物の主な例は、アルゼンチンキャノーラ (*Brassica napus*)、ワタ (*Gossypium hirsutum* L.)、及びタバコ (*Nicotiana tabacum* L.)である。これらの植物は、「Navigator (登録商標) キャノーラ」または「BXN (登録商標)」などの商品名で市販されている。

【0144】

ALS除草剤耐性植物も知られている。例としては、タバコ (*Nicotiana tabacum*)からの選択マーカーとしてALS除草剤耐性ALS遺伝子 (surB)を導入することによって得られ、「Moondust (登録商標)」、「Moonshadow (登録商標)」、「Moonshade (登録商標)」、「Moonlite (登録商標)」、「Moonaqua (登録商標)」、「Moonvista (登録商標)」、「Moonique (登録商標)」、「Moonpearl (登録商標)」、「Moonberry (登録商標)」及び「Moonvelvet (登録商標)」で市販されているカーネーション (*Dianthus caryophyllus*)、*Arabidops*

is thaliana 由来のALS除草剤耐性ALS遺伝子 (als) が導入されたアマニ (*Linum usitatissimum* L.) が、「CDC Triflid Flax」の商品名で市販されているほか、トウモロコシのALS除草剤耐性ALS遺伝子 (zm-hra) を導入したスルホニル尿素除草剤耐性及びイミダゾリノン除草剤耐性のトウモロコシ (*Zea mays* L.) が商品名「Optimum (登録商標) GAT (商標)」で市販されており、*Arabidopsis thaliana* 由来のALS除草剤耐性ALS遺伝子 (csr1-2) を導入したイミダゾリノン除草剤耐性ダイズが「Cultivance (登録商標)」の商品名で市販されており、ダイズ (*Glycine max*) 由来のALS除草剤耐性ALS遺伝子 (gm-hra) を導入したスルホニル尿素除草剤耐性ダイズは、「Treus (登録商標)」、「Plenish (登録商標)」及び「Optimum (登録商標) GAT (商標)」の商品名で市販されている。タバコ (*Nicotiana tabacum* cv. Xanthi) 由来のALS除草剤耐性ALS遺伝子 (S4-HrA) が導入されたワタもある。

10

【0145】

HPPD除草剤耐性植物も知られている。一実施例では、オートムギ (*Avena sativa*) 由来のメソトリオン耐性HPPD遺伝子 (avhppd-03) 及びフィノトリシンN-アセチルトランスフェラーゼ (PAT) 酵素遺伝子 (pat) が同時に導入されるダイズ。別の実施例では、*Streptomyces viridochromogenes* 由来のグルホシネート代謝酵素が導入されたメソトリオン耐性のダイズが市販されている。

20

【0146】

別の実施例では、2, 4-D耐性植物としては、*Sphingobium herbicidovorans* 由来の2, 4-D代謝酵素についてのアリアルオキシアルカノエートジオキシゲナーゼ遺伝子 (aad-1) が導入されたトウモロコシが、「Enlist (登録商標) トウモロコシ」という商品名で市販されており、*Delftia acidovorans* 由来の2, 4-D代謝酵素についてのアリアルオキシアルカノエートジオキシゲナーゼ遺伝子 (aad-12) が導入されたダイズ及びワタが、「Enlist (登録商標) ダイズ」という商品名で市販されていることが挙げられる。

【0147】

別の実施例では、ジカンバ耐性植物は、*Stenotrophomonas maltophilia* 株DI-6由来のジカンバ代謝酵素を有するジカンバ・モノオキシゲナーゼ遺伝子 (dmo) が導入されたダイズ及びワタ；ならびに *Agrobacterium tumefaciens* 株CP4由来のグリホサート耐性EPSPS遺伝子 (CP4 epsps) が上述の遺伝子と同時に導入されたダイズ (*Glycine max* L.) を含み、「Genuity (登録商標) Roundup Ready (商標) 2 Xtend (登録商標)」という商品名で市販されている。

30

【0148】

除草剤耐性が付与された市販のトランスジェニック植物の更なる例としては、グリホサート耐性トウモロコシ「Roundup Ready (登録商標) トウモロコシ」、「Roundup Ready (登録商標) 2」、「Agrisure (登録商標) GT」、「Agrisure (登録商標) GT/CB/LL」、「Agrisure (登録商標) GT/RW」、「Agrisure (登録商標) 3000GT」、「YieldGard (商標) VT (商標) ルートワーム/RR2」、及び「YieldGard (商標) VT (商標) トリプル」；グリホサート耐性ダイズ「Roundup Ready (登録商標) ダイズ」及び「Optimum (登録商標) GAT」；グリホサート耐性ワタ「Roundup Ready (登録商標) ワタ」及び「Roundup Ready (登録商標) フレックス」；グリホサート耐性キャノーラ「Roundup Ready (登録商標) キャノーラ」；グリホサート耐性アルファルファ「Roundup Ready (登録商標) アルファルファ」、グリホサート耐性コメ「Roundup Ready (登録商標) コメ」；グルホシネート耐性トウモロコシ「Roundup R

40

50

eady（登録商標）2」、「LibertyLink（登録商標）」、「Herculex（登録商標）1」、「Herculex（登録商標）RW」、「Herculex（登録商標）Xtra」、「Agrisure（登録商標）GT/CB/LL」、「Agrisure（登録商標）CB/LL/RW」、及び「Bt10」； グルホシネート耐性ワタ「FiberMax（商標） LibertyLink（商標）」； グルホシネート耐性キャノーラ「Invigor（登録商標）」； グルホシネート耐性コメ「LibertyLink（商標）コメ」（Bayer AG製）；プロモキシニル耐性ワタ「BXN」； プロモキシニル耐性キャノーラ「Navigator（登録商標）」及び「Compass（登録商標）」；ならびにグルホシネート耐性キャノーラ「Invigor（登録商標）」が挙げられる。除草剤に関して改変された追加の植物は広く知られており、植物の例としては、グリホサートに耐性のあるアルファルファ、リンゴ、オオムギ、ユーカリ、アマニ、ブドウ、ヒラマメ、ナタネ、エンドウ豆、ジャガイモ、コメ、テンサイ、ヒマワリ、タバコ、トマト、芝生、及びコムギ（例えば、米国特許第5,188,642号、同第4,940,835号、同第5,633,435号、同第5,804,425号、及び同第5,627,061号を参照されたい）。ジカンバに耐性のあるマメ、ワタ、ダイズ、エンドウマメ、ジャガイモ、ヒマワリ、トマト、タバコ、トウモロコシ、ソルガム、及びサトウキビ（例えば、WO2008051633、米国特許第7,105,724号、同第5,670,454号を参照されたい）、グルホシネートに耐性のある、ダイズ、テンサイ、ジャガイモ、トマト、及びタバコ（例えば、米国特許第6,376,754号、同第5,646,024号、及び同第5,561,236号を参照されたい）、2,4-Dに耐性のあるワタ、ピーマン、リンゴ、トマト、ヒマワリ、タバコ、ジャガイモ、トウモロコシ、キュウリ、コムギ、ダイズ、ソルガム、及び穀物（例えば、米国特許第6,153,401号、同第6,100,446号、WO2005107437、米国特許第5,608,147号、及び同第5,670,454号を参照されたい）；ならびにアセトラクテートシンターゼ（ALS）阻害剤除草剤に耐性のあるキャノーラ、トウモロコシ、キビ、オオムギ、ワタ、マスタード、レタス、ヒラマメ、メロン、キビ、オートムギ、ソードビーンズ、ジャガイモ、コメ、ライムギ、ソルガム、ダイズ、テンサイ、ヒマワリ、タバコ、トマト、及びコムギ（例えば、スルホニル尿素除草剤及びイミダゾリノン除草剤）（例えば、米国特許第5,013,659号、WO2006060634、米国特許第4,761,373号、同第5,304,732号、同第6,211,438号、同第6,211,439号、及び同第6,222,100号を参照されたい）。イミダゾリノン除草剤に耐性のあるコメは特に知られており、コメの例としては、アセトラクテートシンターゼ遺伝子（アセトヒドロキシ酸合成酵素遺伝子）（例えば、US2003/0217381、及びWO200520673を参照されたい）に特異的変異（例えば、S653N、S654K、A122T、S653（At）N、S654（At）K、及びA122（At）T）を有するコメが挙げられ、例としては、HPPD阻害剤除草剤（例えば、イソキサフルトールなどのイソキサゾール除草剤、スルコトリオンまたはメソトリオンなどのトリケトン除草剤、ピラゾリン酸塩などのピラゾール除草剤、またはイソキサフルトールの分解産物であるジケトニトリルなど）に耐性のあるオオムギ、サトウキビ、コメ、トウモロコシ、タバコ、ダイズ、ワタ、アブラナ、テンサイ、コムギ、及びジャガイモ（例えば、WO2004/055191、WO199638567、WO1997049816、及び米国特許第6,791,014号を参照されたい）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0149】

古典的技術またはゲノム育種技術によって除草剤耐性が付与された植物の例としては、イマゼタピルまたはイマザモックスなどのイミダゾリノン系ALS阻害剤除草剤に耐性のあるコメ「Clearfield（登録商標）コメ」、コムギ「Clearfield（登録商標）コムギ」、ヒマワリ「Clearfield（登録商標）ヒマワリ」、ヒラマメ「Clearfield（登録商標）ヒラマメ」、及びキャノーラ「Clearfield（登録商標）キャノーラ」（BASF SE製）、チフェンスルフロン-メチルなどのスルホニル系ALS阻害剤除草剤に耐性のあるダイズ「STS（登録商標）ダイズ」、

トリオンオキシム除草剤またはアリールオキシフェノキシプロピオン酸除草剤などのアセチル-C o Aカルボキシラーゼ阻害剤に耐性のあるセトキシジム耐性トウモロコシ「S R（登録商標）トウモロコシ」及び「P o a s t P r o t e c t e d（登録商標）トウモロコシ」；トリベヌロンなどのスルホニル尿素除草剤に耐性のあるヒマワリ「E x p r e s s S u n（登録商標）」；キザロホップなどのアセチル-C o Aカルボキシラーゼ阻害剤に耐性のあるコメ「P r o v i s i a（商標）コメ」；及びP S I I阻害剤に耐性のあるキャノーラ「トリアジン耐性キャノーラ」が挙げられる。

【0150】

ゲノム編集技術によって除草剤耐性が付与された植物の例としては、迅速な品種開発技術（R a p i d T r a i t D e v e l o p m e n t S y s t e m、R T D S（登録商標））が使用される、スルホニル尿素除草剤に耐性のあるキャノーラ「S U C a n o l a（登録商標）」が挙げられる。R T D S（登録商標）は、ゲノム編集技術のオリゴヌクレオチド指向変異誘発に対応し、R T D Sによって、遺伝子修復オリゴヌクレオチド（G R O N）、すなわち、DNA及びRNAのキメラオリゴヌクレオチドを介して、DNAを切断することなく、植物中のDNAに変異を導入することが可能である。また、植物の例としては、ジンクフィンガーヌクレアーゼを使用して内在性遺伝子I P K 1を欠失させることにより除草剤耐性及びフィチン酸含有量を低減させたトウモロコシ（例えば、N a t u r e 4 5 9, 4 3 7 - 4 4 1 2 0 0 9を参照されたい）；及びC R I S P R - C a s 9を使用して除草剤耐性を付与したコメ（例えば、R i c e, 7, 5 2 0 1 4参照）が挙げられる。

【0151】

本発明では、特定のP P O阻害剤に耐性のある作物の例としては、阻害剤に対する親和性が低下したP P Oが遺伝子工学技術によって付与される作物が挙げられる。代替的に、作物は、単独で、または上述のP P Oと組み合わせて、シトクロムP 4 5 0モノオキシゲナーゼによってP P O阻害剤を解毒及び分解する物質を有してもよい。耐性作物は、例えば、W O 2 0 1 1 0 8 5 2 2 1、W O 2 0 1 2 0 8 0 9 7 5、W O 2 0 1 4 0 3 0 0 9 0、W O 2 0 1 5 0 2 2 6 4 0、W O 2 0 1 5 0 2 2 6 3 6、W O 2 0 1 5 0 2 2 6 3 9、W O 2 0 1 5 0 9 2 7 0 6、W O 2 0 1 6 2 0 3 3 7 7、W O 2 0 1 7 1 9 8 8 5 9、W O 2 0 1 8 0 1 9 8 6 0、W O 2 0 1 8 0 2 2 7 7 7、W O 2 0 1 7 1 1 2 5 8 9、W O 2 0 1 7 0 8 7 6 7 2、W O 2 0 1 7 0 3 9 9 6 9、及びW O 2 0 1 7 0 2 3 7 7 8などの特許文献、ならびに非特許文献L i & N i c h o l l i n P e s t M a n a g e m e n t S c i e n c e（2005）、V o l. 61, p g s. 277 - 285に記載されている。

【0152】

接ぎ木が使用される育種技術によってG M根茎の特性が接ぎ穂に付与される新しい育種技術によって除草剤耐性が付与された植物の例としては、グリホサート耐性ダイズR o u n d u p R e a d y（登録商標）を根茎として使用してグリホサート耐性が付与される非トランスジェニックダイズ接ぎ穂が挙げられる（J i a n g, e t a l., i n W e e d T e c h n o l o g y（2013）V o l. 27, p g s. 412 - 416を参照されたい）。

【0153】

上述の植物としては、遺伝子工学技術、古典的育種技術、ゲノム育種技術、新しい育種技術、ゲノム編集技術などを使用して、上記のような非生物的ストレス耐性、病害抵抗性、除草剤耐性、有害生物抵抗性、成長形質、収量形質、栄養摂取、製品品質、繁殖形質などの中から2種以上の形質が付与された系統、及び同じまたは異なる特性を有する植物を交配することにより、親系統の特性のうち2種以上の特性が付与された系統が挙げられる。

【0154】

2つ以上の除草剤に対する耐性が付与される市販の植物の例としては、グリホサート及びグルホシネートに耐性のあるワタ「G l y T o l（商標）L i b e r t y L i n k（商

標)」及び「GlyTol (商標) LibertyLink (商標)」；グリホサート及びグルホシネートに耐性のあるトウモロコシ「Roundup Ready (商標) LibertyLink (商標) トウモロコシ」；グルホシネート及び2, 4-Dに耐性のあるダイズ「Enlist (商標) ダイズ」；グリホサート及びジカンバに耐性のあるダイズ「Genuity (商標) Roundup Ready (商標) 2 Xtend (商標)」；グリホサート及びALS阻害剤に耐性のあるトウモロコシ及びダイズ「OptimumGAT (商標)」；グリホサート、グルホシネート、及び2, 4-Dの3種の除草剤に耐性のある遺伝子組換えダイズ「Enlist E3 (商標)」及び「Enlist (商標) Roundup Ready (登録商標) 2 Yield」；グリホサート、2, 4-D、及びアリアルオキシフェノキシプロピオネート (FOP) 除草剤に耐性のある遺伝子組換えトウモロコシ「Enlist (商標) Roundup Ready (登録商標) トウモロコシ2」；グリホサート、2, 4-D、及びアリアルオキシフェノキシプロピオネート (FOP) 除草剤に耐性のある遺伝子組換えトウモロコシ「Enlist (商標) Roundup Ready (登録商標) トウモロコシ2」；ジカンバ、グリホサート、及びグルホシネートに耐性のある遺伝子組換えワタ「Bollgard II (登録商標) XtendFlex (商標) ワタ」、ならびにグリホサート、グルホシネート、及び2, 4-Dの3種の除草剤に耐性のある遺伝子組換えワタ「Enlist (商標) ワタ」。加えて、グルホシネート及び2, 4-Dに耐性のあるワタ、グルホシネート及びジカンバの両方に耐性のあるワタ、グリホサート及び2, 4-Dの両方に耐性のあるトウモロコシ、グリホサート及びHPPD除草剤の両方に耐性のあるダイズ、ならびにグリホサート、グルホシネート、2, 4-D、アリアルオキシフェノキシプロピオネート (FOP) 除草剤、及びシクロヘキサジオン (DIM) 除草剤に耐性のある遺伝子組換えトウモロコシも開発されている。

10

20

【0155】

除草剤耐性及び有害生物抵抗性が付与される市販の植物の例としては、グリホサートに耐性があり、マツマダラメイガに抵抗性のある、トウモロコシ「YieldGard Roundup Ready (登録商標)」及び「YieldGard Roundup Ready (登録商標) 2」；グルホシネートに耐性があり、マツマダラメイガに抵抗性のある、トウモロコシ「Agrisure (登録商標) CB/LL」；グリホサートに耐性があり、コーンルートワームに抵抗性のあるトウモロコシ「Yield Gard (登録商標) VTルートワーム/RR2」；グリホサートに耐性があり、コーンルートワーム及びマツマダラメイガに抵抗性のあるトウモロコシ「Yield Gard (登録商標) VTトリプル」；グルホシネートに耐性があり、鱗翅目トウモロコシ害虫 (Cry1F) に抵抗性のある (例えば、ウェスタンビーンカットワーム、マツマダラメイガ、タマナヤガ及びツマジロクサヨトウに抵抗性のある) トウモロコシ「Herculex (登録商標) I」；グリホサートに耐性があり、コーンルートワームに抵抗性のあるトウモロコシ「YieldGard (登録商標) コーンルートワーム/Roundup Ready (登録商標) 2」；グルホシネートに耐性があり、鞘翅目トウモロコシ害虫 (Cry3A) に抵抗性のある (例えば、ウェスタンコーンルートワーム、ノーザンコーンルートワーム、及びメキシカンコーンルートワームに抵抗性のある) トウモロコシ「Agrisure (登録商標) GT/RW」；グルホシネートに耐性があり、鞘翅目トウモロコシ害虫 (Cry34/35Ab1) に抵抗性のある (例えば、ウェスタンコーンルートワーム、ノーザンコーンルートワーム、及びメキシカンコーンルートワームに抵抗性のある) トウモロコシ「Herculex (登録商標) RW」；グリホサートに耐性があり、コーンルートワームに抵抗性のあるトウモロコシ「Yield Gard (登録商標) VTルートワーム/RR2」；ならびにジカンバ、グリホサート、及びグルホシネートに耐性があり、鞘翅目ワタ害虫に抵抗性のある (例えば、ボールワーム、オオタバコガ幼虫、及びヨトウガの幼虫に抵抗性がある) に抵抗性のあるワタ「Bollgard 3 (登録商標) XtendFlex (登録商標)」が挙げられる。

30

40

【0156】

50

本発明において、本発明の組成物は、雑草が成長しているまたは成長する可能性のある場所に適用される。本組成物を適用する方法の例としては、本組成物を土壤に噴霧する方法、及び本組成物を雑草に噴霧する方法が挙げられる。

【0157】

いくつかの変形例では、本発明の組成物の適用率は、式 I、II、III、もしくは IV の化合物、またはその塩（その農業的に好適な塩を含む）の合計量で、一般に、10,000m²当たり1~10,000g、10,000m²当たり2~5,000g、10,000m²当たり5~2000g、10,000m²当たり1~1000g、10,000m²当たり1~500g、10,000m²当たり1~100g、10,000m²当たり1~75g、10,000m²当たり15~1000g、10,000m²当たり15~100g、または10,000m²当たり15~60gである。

10

【0158】

1つの変形例では、本発明の組成物の適用率は、式 I の化合物及び除草剤化合物群 B 及び安全化剤群 C からなる群から選択される少なくとも1つの化合物の合計量で、一般に、10,000m²当たり1~10,000g、10,000m²当たり2~5,000g、10,000m²当たり5~2,000g、10,000m²当たり1~1,000g、10,000m²当たり1~500g、10,000m²当たり1~100g、10,000m²当たり1~75g、10,000m²当たり15~1,000g、10,000m²当たり15~75g、または10,000m²当たり15~60gである。

20

【0159】

本方法では、アジュバントを本発明の組成物中で混合し、その後に適用することができる。アジュバントの種類は特に限定されず、アジュバントの例としては、Agri-Dex（登録商標）及びメチル化ナタネ油（MSO）などの油性アジュバント、Induceなどの非イオン（ポリオキシエチレンのエステルまたはエーテル）、Gramine Sなどのアニオン（置換スルホネート）、Genamin（登録商標）T200BMなどのカチオン（ポリオキシエチレンアミン）、ならびにSilwet（登録商標）L77などの有機シリコンが挙げられる。

【0160】

本発明の組成物を適用する際に調製した噴霧液のpH及び硬度は特に限定されず、pHは通常5~9の範囲であり、硬度は通常0~500の範囲である。

30

【0161】

本発明の組成物を適用するための期間は、特に限定されず、通常、午前5:00~午後9:00の範囲であり、光子流束密度は、通常、10~2,500μmol/m²/sである。

【0162】

本発明の組成物が作物畑に適用される場合、それは、作物種子を播種する前、作物種子を播種すると同時、及び／または作物種子を播種した後に適用され得る。すなわち、本発明の組成物の適用頻度は、作物種子を播種する前、播種と同時に、もしくは播種後に1回、播種前を除外するか、播種と同時を除外するか、もしくは播種後を除外する2回、または全てのタイミングで3回である。

40

【0163】

本発明の組成物を作物種子を播種する前に適用する場合、それは、播種の50日前から直前、好ましくは播種の30日前から直前、より好ましくは播種の20日前から直前、更により好ましくは播種の10日前から直前に適用される。

【0164】

本発明の組成物を作物種子を播種した後に適用する場合、それは通常、播種直後から開花前まで適用される。この組成物は、播種直後から出芽前まで、または作物の1~6葉段階から適用されることがより好ましい。本発明の組成物が作物種子の播種と同時に適用さ

50

れる場合は、播種機及びスプレーヤーが互いに統合されている場合である。

【0165】

本発明の組成物を栽培領域に適用するステップにおいて、式Iの化合物または化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの更なる化合物とを、通常、固体担体または液体担体などの担体と混合し、必要に応じて界面活性剤などの製剤用補助剤を添加して製剤を調製する。好ましい製剤タイプは、水性液体懸濁液製剤、油ベースの懸濁液製剤、湿潤性粉末、水分散性顆粒、顆粒、水ベースのエマルジョン、油ベースのエマルジョン、及び乳化性濃縮物であり、より好ましい製剤タイプは、乳化性濃縮物である。更に、式Iの化合物のみを活性成分として含有する製剤と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物を活性成分として含有する製剤とを組み合わせ使用してもよい。更に、本発明の組成物を活性成分として含有する製剤及び別の除草剤を活性成分として含有する製剤を組み合わせ使用してもよい。

10

【0166】

本発明の組成物を栽培領域に適用する方法の例としては、それを耕作領域の土壤に噴霧する方法、及び本発明の組成物を生育している雑草に噴霧する方法が挙げられる。組成物は、通常、水で希釈し、その後、噴霧する。噴霧体積は特に限定されず、通常は50～1,000 L/ha、好ましくは100～500 L/ha、より好ましくは140～300 L/haである。

【0167】

本組成物によって防除される雑草種の具体例としては、限定されないが、以下に記載の雑草種が挙げられる。

20

【0168】

防除されるべきイラクサ科の雑草には、*Urtica urens*が含まれる。

【0169】

防除されるタデ科の雑草には、*Polygonum convolvulus*、*Polygonum lapathifolium*、*Polygonum pensylvanicum*、*Polygonum persicaria*、*Polygonum longisetum*、*Polygonum aviculare*、*Polygonum arenastrum*、*Polygonum cuspidatum*、*Rumex japonicus*、*Rumex crispus*、*Rumex obtusifolius*、及び*Rumex acetosa*が含まれる。

30

【0170】

防除されるスベリヒユ科の雑草には、*Portulaca oleracea*が含まれる。

【0171】

防除されるナデシコ科の雑草には、*Stellaria media*、*Stellaria aquatica*、*Cerastium holosteoides*、*Cerastium glomeratum*、*Spergula arvensis*、及び*Silene gallica*が含まれる。

40

【0172】

防除されるザクロソウ科の雑草には、*Mollugo verticillata*が含まれる。

【0173】

防除されるアカザ科の雑草には、*Chenopodium album*、*Chenopodium ambrosioides*、*Kochia scoparia*、*Salso la kali*、及び*Atriplex*属が含まれる。

【0174】

防除されるヒユ科の雑草には、*Amaranthus retroflexus*、*Amaranthus viridis*、*Amaranthus lividus*、*Amar*

50

anthus spinosus、Amaranthus hybridus、Amaranthus palmeri、Amaranthus patulus、Waterhemp (Amaranthus tuberculatus、Amaranthus rudis、またはAmaranthus tamariscinus)、Amaranthus blitoides、Amaranthus deflexus、Amaranthus quitensis、Alternanthera philoxeroides、Alternanthera sessilis、及びAlternanthera tenellaが含まれる。

【0175】

防除されるケシ科の雑草には、Papaver rhoeas、Papaver dubium、及びArgemone Mexicanaが含まれる。

10

【0176】

防除されるアブラナ科の雑草には、Raphanus raphanistrum、Raphanus sativus、Sinapis arvensis、Capsella bursa-pastoris、Brassica juncea、Brassica napus、Descurainia pinnata、Rorippa islandica、Rorippa sylvestris、Thlaspi arvense、Myagrum rugosum、Lepidium virginicum、及びCoronopus didymusが含まれる。

20

【0177】

防除されるフウチョウソウ科の雑草には、Cleome affinisが含まれる。

【0178】

防除されるマメ科の雑草には、Aeschynomene indica、Aeschynomene rudis、Aeschynomene rudis、Sesbania exaltata、Cassia obtusifolia、Cassia occidentalis、Desmodium adscendens、Desmodium illinoense、Trifolium repens、Pueraria lobata、Vicia angustifolia、Indigofera hirsuta、Indigofera truxillensis、及びVigna sinensisが含まれる。

30

【0179】

防除されるカタバミ科の雑草には、Oxalis、Oxalis stricta、及びOxalis oxypetalaが含まれる。

【0180】

防除されるフウロソウ科の雑草には、Geranium carolinense及びErodium cicutariumが含まれる。

【0181】

防除されるトウダイグサ科の雑草には、Euphorbia helioscopia、Euphorbia maculata、Euphorbia humistrata、Euphorbia esula、Euphorbia heterophylla、Euphorbia brasiliensis、Acalypha australis、Croton glandulosus、Croton lobatus、Phyllanthus corcovadensis、及びRicinus communisが含まれる。

40

【0182】

防除されるアオイ科の雑草には、Abutilon theophrasti、Sida rhombifolia、Sida cordifolia、Sida spinosa、Sida glaziovii、Sida santaremnensis、Hibiscus trionum、Anoda cristata、及びMalvastrum coromandelianumが含まれる。

50

【0183】

防除されるアカバナ科の雑草には、*Ludwigia epilobioides*、*Ludwigia octovalvis*、*Ludwigia decurre*、*Oenothera biennis*、及び*Oenothera laciniata*が含まれる。

【0184】

防除されるアオギリ科の雑草には、*Waltheria indica*が含まれる。

【0185】

防除されるスミレ科の雑草には、*Viola arvensis*及び*Viola tricolor*が含まれる。

【0186】

防除されるウリ科の雑草には、*Sicyos angulatus*、*Echinocystis lobata*、及び*Momordica charantia*が含まれる。

【0187】

防除されるミソハギ科の雑草には、*Ammannia multiflora*、*Ammannia auriculata*、*Ammannia coccinea*、*Lythrum salicaria*、及び*Rotala indica*が含まれる。

【0188】

防除されるミゾハコベ科の雑草には、*Elatine triandra*及び*Elatine californica*が含まれる。

【0189】

防除されるセリ科の雑草には、*Oenanthe javanica*、*Daucus carota*、及び*Conium maculatum*が含まれる。

【0190】

防除されるウコギ科の雑草には、*Hydrocotyle sibthorpioides*及び*Hydrocotyle ranunculoides*が含まれる。

【0191】

防除される松藻科の雑草には、*Ceratophyllum demersum*が含まれる。

【0192】

防除されるハゴロモモ科の雑草には、*Cabomba caroliniana*が含まれる。

【0193】

防除されるアリノトウグサ科の雑草には、*Myriophyllum aquaticum*、*Myriophyllum verticillatum*、*Myriophyllum spicatum*、及び*Myriophyllum heterophyllum*が含まれる。

【0194】

防除されるムクロジ科の雑草には*Cardiospermum halicacabum*が含まれる。

【0195】

防除されるサクラソウ科の雑草には、*Anagallis arvensis*が含まれる。

【0196】

防除されるガガイモ科の雑草には、*Asclepias syriaca*及び*Ampelamus albidus*が含まれる。

【0197】

防除されるアカネ科の雑草には、*Galium aparine*、*Galium spurium* var. *echinospermon*、*Spermacoce latifolia*、*Richardia brasiliensis*、及び*Borreria alata*が含まれる。

10

20

30

40

50

【0198】

防除されるアカネ科の雑草には、*Ipomoea nil*、*Ipomoea hederacea*、*Ipomoea purpurea*、*Ipomoea hederacea* var. *integriuscula*、*Ipomoea lacunosa*、*Ipomoea triloba*、*Ipomoea acuminata*、*Ipomoea hederifolia*、*Ipomoea coccinea*、*Ipomoea quamoclit*、*Ipomoea grandifolia*、*Ipomoea aristolochiaefolia*、*Ipomoea cairica*、*Convolvulus arvensis*、*Calystegia hederacea*、*Calystegia japonica*、*Merremia hedeacea*、*Merremia aegyptia*、*Merremia cissoides*、及び *Jacquemontia tamnifolia* が含まれる。

10

【0199】

防除されるムラサキ科の雑草には、*Myosotis arvensis* が含まれる。

【0200】

防除されるシソ科の雑草には、*Lamium purpureum*、*Lamium amplexicaule*、*Leonotis nepetaefolia*、*Hyptis suaveolens*、*Hyptis lophanta*、*Leonurus sibiricus*、及び *Stachys arvensis* が含まれる。

20

【0201】

防除されるナス科の雑草には、*Datura stramonium*、*Solanum nigrum*、*Solanum americanum*、*Solanum ptycanthum*、*Solanum sarrachoides*、*Solanum rostratum*、*Solanum aculeatissimum*、*Solanum sisymbriifolium*、*Solanum carolinense*、*Physalis angulata*、*Physalis subglabrata*、及び *Nicandra physaloides* が含まれる。

【0202】

防除されるゴマノハグサ科の雑草には、*Veronica hederæfolia*、*Veronica persica*、*Veronica arvensis*、*Lindernia procumbens*、*Lindernia dubia*、*Lindernia angustifolia*、*Bacopa rotundifolia*、*Dopatrium junceum*、及び *Gratiola japonica* が含まれる。

30

【0203】

防除されるオオバコ科の雑草は、*Plantago asiatic*、*Plantago lanceolata*、*Plantago major*、及び *Callitriche palustris* が含まれる。

【0204】

防除されるキク科の雑草には、*Xanthium pensylvanicum*、*Xanthium occidentale*、*Xanthium italicum*、*Helianthus annuus*、*Matricaria chamomilla*、*Matricaria perforata*、*Chrysanthemum segetum*、*Matricaria matricarioides*、*Artemisia princeps*、*Artemisia vulgaris*、*Artemisia verlotorum*、*Solidago altissima*、*Taraxacum officinale*、*Galinsoga ciliata*、*Galinsoga parviflora*、*Senecio vulgaris*、*Senecio brasiliensis*、*Senecio grisebachii*、*Conyza bonariensis*、*Conyza smatrensis*、*Conyza canadensis*、*Ambrosia artemisiaefolia*、*Ambrosia trifida*、*B*

40

50

idens tripartita、*Bidens pilosa*、*Bidens frondosa*、*Bidens subalternans*、*Cirsium arvense*、*Cirsium vulgare*、*Silybum marianum*、*Carduus nutans*、*Lactuca serriola*、*Sonchus oleraceus*、*Sonchus asper*、*Wedelia glauca*、*Melampodium perfoliatum*、*Emilia sonchifolia*、*Tagetes minuta*、*Blainvillea latifolia*、*Tridax procumbens*、*Porophyllum ruderale*、*Acanthospermum australe*、*Acanthospermum hispidum*、*Cardiospermum halicacabum*、*Ageratum conyzoides*、*Eupatorium perfoliatum*、*Eclipta alba*、*Erechtites hieracifolia*、*Gamochaeta spicata*、*Gnaphalium spicatum*、*Jaegeria hirta*、*Parthenium hysterophorus*、*Siegesbeckia orientalis*、*Soliva sessilis*、*Eclipta prostrata*、*Eclipta alba*及び*Centipeda minima*が含まれる。

10

【0205】

防除されるオモダカ科の雑草には、*Sagittaria pygmaea*、*Sagittaria trifoli*、*Sagittaria sagittifolia*、*Sagittaria montevidensis*、*Sagittaria aginashi*、*Alisma canaliculatum*、及び*Alisma plantago-aquatica*が含まれる。

20

【0206】

防除されるキバナオモダカ科の雑草には、*Limncharis flava*が含まれる。

【0207】

防除されるトチカガミ科の雑草には、*Limnobium spongia*、*Hydrilla verticillata*、及び*Najas guadalupensis*が含まれる。

【0208】

防除されるサトイモ科の雑草には、*Pistia stratiotes*が含まれる。

30

【0209】

防除されるウキクサ科の雑草には、*Lemna aoukikusa*、*Spirodela polyrrhiza*、及び*Wolffia*属が含まれる。

【0210】

防除されるヒルムシロ科には、*Potamogeton distinctus*、*Potamogeton crispus*、*Potamogeton illinoensis*、及び*Stuckenia pectinata*が含まれる。

【0211】

防除されるユリ科の雑草には、*Allium canadense*、*Allium vineale*、及び*Allium macrostemon*が含まれる。

40

【0212】

防除されるミズアオイ科の雑草には、*Eichhornia crassipes*、*Heteranthera limosa*、*Monochoria korsakowii*、及び*Monochoria vaginalis*属が含まれる。

【0213】

防除されるツククサ科の雑草には、*Commelina communis*、*Commelina bengharensis*、*Commelina erecta*、及び*Murdannia keisak*が含まれる。

【0214】

50

防除されるイネ科の雑草には、*Echinochloa crus-galli*、*Echinochloa oryzicola*、*Echinochloa crus-galli* var *formosensis*、*Echinochloa oryzoides*、*Echinochloa colona*、*Echinochloa crus-pavonis*、*Setaria viridis*、*Setaria faberi*、*Setaria glauca*、*Setaria geniculata*、*Digitaria ciliaris*、*Digitaria sanguinalis*、*Digitaria horizontalis*、*Digitaria insularis*、*Eleusine indica*、*Poa annua*、*Poa trivialis*、*Poa pratensis*、*Alopecurus aequalis*、*Alopecurus myosuroides*、*Avena fatua*、*Sorghum halepense*、*Sorghum vulgare*、*Agropyron repens*、*Lolium multiflorum*、*Lolium perenne*、*Lolium rigidum*、*Bromus catharticus*、*Bromus sterilis*、*Bromus japonicus*、*Bromus secalinus*、*Bromus tectorum*、*Hordeum jubatum*、*Aegilops cylindrica*、*Phalaris arundinacea*、*Phalaris minor*、*Apera spica-venti*、*Panicum dichotomiflorum*、*Panicum texanum*、*Panicum maximum*、*Bracharia platyphylla*、*Bracharia ruziziensis*、*Bracharia plantaginea*、*Bracharia decumbens*、*Bracharia brizantha*、*Bracharia humidicola*、*Cenchrus echinatus*、*Cenchrus pauciflorus*、*Eriochloa villosa*、*Pennisetum setosum*、*Chloris gayana*、*Chloris virgata*、*Eragrostis pilosa*、*Rhynchelitrum repens*、*Dactyloctenium aegyptium*、*Ischaemum rugosum*、*Isachne globosa*、*Oryza sativa*、*Paspalum notatum*、*Paspalum maritimum*、*Paspalum distichum*、*Pennisetum clandestinum*、*Pennisetum setosum*、*Rottboellia cochinchinensis*、*Leptochloa chinensis*、*Leptochloa fascicularis*、*Leptochloa filiformis*、*Leptochloa panicoides*、*Leersia japonica*、*Leersia sayanuka*、*Leersia oryzoides*、*Glyceria leptorrhiza*、*Glyceria acutiflora*、*Glyceria maxima*、*Agrostis gigantea*、*Agrostis stolonifera*、*Cynodon dactylon*、*Dactylis glomerata*、*Eremochloa ophiuroides*、*Festuca arundinacea*、*Festuca rubra*、*Imperata cylindrica*、*Miscanthus sinensis*、*Panicum virgatum*及び*Zoysia japonica*が含まれる。

【0215】

防除されるカヤツリグサ科の雑草には、*Cyperus microiria*、*Cyperus iria*、*Cyperus compressus*、*Cyperus difformis*、*Cyperus flaccidus*、*Cyperus globosus*、*Cyperus nipponicus*、*Cyperus odoratus*、*Cyperus serotinus*、*Cyperus rotundus*、*Cyperus esculentus*、*Kyllinga gracillima*、*Kyllinga brevifolia*、*Fimbristylis miliacea*、*Fimbristylis dichotoma*、*Eleocharis acicularis*、*El*

eocharis kuroguwai, *Schoenoplectiella hotaru*, *Schoenoplectiella juncooides*, *Schoenoplectiella wallichii*, *Schoenoplectiella mucronatus*, *Schoenoplectiella triangulatus*, *Schoenoplectiella nipponicus*, *Schoenoplectiella triqueter*, *Bolboschoenus koshevnikovii*, 及び *Bolboschoenus fluvialtilis* が含まれる。

【0216】

防除されるトクサ科の雑草には、*Equisetum arvense* 及び *Equisetum palustre* が含まれる。

【0217】

防除される槐葉科の雑草には、*Salvinia natans* が含まれる。

【0218】

防除されるアカウキクサ属の雑草は、*Azolla japonica* 及び *Azolla imbricata* が含まれる。

【0219】

防除されるデンジソウ科の雑草には、*Marsilea quadrifolia* が含まれる。

【0220】

他の防除される雑草には、*Pithophora*, *Cladophora*, *Bryophyta*, *Marchantiophyta*, *Anthocerotophyta*, *Cyanobacteria*, *Pteridophyta*, 多年生作物の吸枝（仁果類、堅果類、柑橘類、ホップ、ブドウなど）が含まれる。

【0221】

防除される上述の雑草において、種内の変異は、特に限定されない。すなわち、雑草には、特定の除草剤に対する感受性が低下した雑草が含まれる。感受性の低下は、標的部位での変異（標的部位変異）に起因し得るか、または標的部位での変異（非標的部位変異）以外の任意の因子に起因し得る。非標的部位変異に起因する感受性の低下の因子の例としては、代謝の増加、吸収障害、転流機能不全、及び系外への排出が挙げられる。代謝の増加の要因の例としては、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ、アリールアシルアミダーゼ、エステラーゼ、またはグルタチオン S-トランスフェラーゼなどの代謝酵素の活性の増加が挙げられる。系外への排出の例としては、ABC トランスポーターによる液胞への輸送が挙げられる。標的部位の変異による感受性の低下を有する雑草の例としては、ALS 遺伝子における以下のアミノ酸置換のうちのいずれか1つまたは2つ以上：*Ala122Thr*, *Ala122Val*, *Ala122Tyr*, *Pro197Ser*, *Pro197His*, *Pro197Thr*, *Pro197Arg*, *Pro197Leu*, *Pro197Gln*, *Pro197Ala*, *Pro197Ile*, *Ala205Val*, *Ala205Phe*, *Asp376Glu*, *Arg377His*, *Trp574Leu*, *Trp574Gly*, *Trp574Met*, *Ser653Thr*, *Ser653Thr*, *Ser653Asn*, *Ser635Ile*, *Gly654Glu*, 及び *Gly645Asp* を有する雑草が挙げられる。同様に、標的部位の変異による感受性の低下を有する雑草の例としては、ACCase 遺伝子における以下のアミノ酸置換のうちのいずれか1つまたは2つ以上：*Ile1781Leu*, *Ile1781Val*, *Ile1781Thr*, *Trp1999Cys*, *Trp1999Leu*, *Ala2004Val*, *Trp2027Cys*, *Ile2041Asn*, *Ile2041Val*, *Asp2078Gly*, *Cys2088Arg*, *Gly2096Ala*, 及び *Gly2096Ser* を有する雑草が挙げられる。

【0222】

同様に、標的部位の変異による感受性の低下を有する雑草の例として、PPO における *Arg128Leu* 変異、*Arg128Met* 変異、*Arg128Gly* 変異、*Arg128His* 変異、*Gly210* 欠失変異、及び *Gly399Ala* 変異から選択される1

10

20

30

40

50

つ以上の変異を有するPPO阻害剤抵抗性雑草が挙げられる。「PPO」という単語は、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを意味する。雑草は、通常、PPO中にPPO1及びPPO2を有し、上述の変異は、PPO1またはPPO2のいずれかまたは両方に存在し得る。雑草がPPO2に変異を有する場合が好ましい。例えば、「Arg128Met」という単語は、変異が128番目（数は*Amaranthus palmeri*のPPO2で標準化されている）アミノ酸に存在することを意味する。*Ambrosia artemisiaefolia*のPPO2において、変異は、98番目のアミノ酸における変異に対応し（Rousonelos, et al., Weed Science (2012) Vol. 60, pgs. 335-344）、Arg98Leuとして知られている。この場合、Arg98は、本発明によるArg128と同等である。本発明で防除される雑草のPPOにおけるArg128Met変異及びArg128Gly変異は、*Amaranthus palmeri* (Giacomini, et al., Pest Management Science (2017) Vol. 73, pgs. 1559-1563) において知られており、Arg128His変異は、*Lolium rigidum* (Fernandez-Moreno, et al., Weed Science Society of America (WSSA) annual meeting, 2018) において知られており、Gly399Ala変異は、*Amaranthus palmeri* (Rangani, et al., WSSA annual meeting, 2018) において知られている。本発明において、上述の抵抗性雑草が、特に効果的に防除されるが、特に効果的に防除される雑草は、これに限定されない。すなわち、アミノ酸変異を有する他の雑草も同様に防除される。Arg128Leu変異、Arg128Met変異、Arg128Gly変異、Arg128His変異、Gly210欠失変異、またはGly399Ala変異を有する*Amaranthus palmeri*だけでなく、例えば、上述の変異を有するウォーターヘンプ、上述の変異を有する*Ambrosia artemisiaefolia*、上述の変異を有する*Lolium rigidum*、上述の変異を有する*Lolium multiflorum*、及び上述の変異を有する*Euphorbia heterophylla*が効果的に防除される。

10

20

30

40

【0223】

同様に、標的部位の変異による感受性の低下を有する雑草の例としては、EPSP遺伝子中のThr102Ile、Pro106Ser、Pro106Ala、またはPro106Leuなどのアミノ酸置換を有する雑草が挙げられる。特に、グリホサートに抵抗性があり、変異の一方または両方を有する*Eleusine indica*、*Lolium multiflorum*、*Lolium rigidum*、*Digitaria insularis*、ウォーターヘンプ、*Echinochloa colona*などが効果的に防除される。同様に、標的部位による感受性の低下を有する雑草の例としては、EPSP遺伝子のコピーが増加した雑草、及びグリホサートに抵抗性があり、変異を有する*Amaranthus palmeri*、ウォーターヘンプ、*Kochia scoparia*などが特に効果的に防除されている。ABC輸送体が関与するグリホサートに抵抗性がある*Conyza canadensis*、*Conyza smatrensis*、及び

【0224】

本発明による作物の栽培では、作物の一般的な栽培における植物栄養管理を実施することができる。受粉システムは、精密農業に基づいていてもよいし、従来の均一なものであってもよい。加えて、窒素固定細菌または共生菌を、種子処理と組み合わせて接種することができる。

【0225】

組み合わせ

特定の態様では、雑草に対する防除効果は、式Iの化合物と特定の化合物とを組み合わせるによって示される。

50

【0226】

したがって、本発明は、〔1〕式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、を含む除草剤組成物であって、式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、の重量比が1：0.1～1：50であり、除草剤化合物群Bが以下のB-1～B-12からなる群である除草剤組成物を特徴とする。

- B-1 アセトラクテートシンターゼ阻害剤、
- B-2 アセチル-CoAカルボキシラーゼ阻害剤、
- B-3 プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼ阻害剤、
- B-4 4-ヒドロフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害剤、
- B-5 フィトエンデサチュラーゼ阻害剤、
- B-6 光系Ⅱ阻害剤、
- B-7 超長鎖脂肪酸合成阻害剤、
- B-8 微小管形成阻害剤、
- B-9 オーキシン除草剤、
- B-10 エノルピルビルシキメート3-リン酸シンターゼ阻害剤、
- B-11 グルタミンシンターゼ阻害剤、及び
- B-12 他の除草剤（B-1～B-12の各々についての農業上許容される塩または誘導体を含む）。

10

【0227】

本発明はまた、〔2〕B-1が、ピリチオバック、ピリチオバック-ナトリウム塩、ピリミノバック、ピリミノバック-メチル、ビスピリバック、ビスピリバック-ナトリウム塩、ピリベンゾキシム、ピリミスルファン、ピリフタリド、トリアファモン、アミドスルフロソ、アジメスルフロソ、ベンズスルフロソ、ベンズスルフロソ-メチル、クロリムロン、クロリムロン-エチル、シクロスルファミロン、エトキシスルフロソ、フラザスルフロソ、フルセトスルフロソ、フルピルスルフロソ、フルピルスルフロソ-メチル-ナトリウム、フォルムスルフロソ、ハロスルフロソ、ハロスルフロソ-メチル、イマゾスルフロソ、メソスルフロソ、メソスルフロソ-メチル、メタゾスルフロソ、ニコスルフロソ、オルトスルファミロン、オキサスルフロソ、プリミスルフロソ、プリミスルフロソ-メチル、プロピリスルフロソ、ピラゾスルフロソ、ピラゾスルフロソ-エチル、リムスルフロソ、スルホメツロン、スルホメツロン-メチル、スルホスルフロソ、トリフロキシスルフロソ、トリフロキシスルフロソ-ナトリウム塩、クロルスルフロソ、シノスルフロソ、エタメツスルフロソ、エタメツスルフロソ-メチル、ヨードスルフロソ、ヨードスルフロソ-メチル-ナトリウム、イオフェンスルフロソ、イオフェンスルフロソ-ナトリウム、メツスルフロソ、メツスルフロソ-メチル、プロスルフロソ、チフェンスルフロソ、チフェンスルフロソ-メチル、トリアスルフロソ、トリベヌロン、トリベヌロン-メチル、トリフルスルフロソ、トリフルスルフロソ-メチル、トリトスルフロソ、ベンカルバゾン、フルカルバゾン、フルカルバゾンナトリウム塩、プロポキシカルバゾン、プロポキシカルバゾンナトリウム塩、チエンカルバゾン、チエンカルバゾン-メチル、クロランスラム、クロランスラム-メチル、ジクロスラム、フロラスラム、フルメツスラム、メトスラム、ペノクススラム、ピロクススラム、イマザメタベンズ、イマザメタベンズ-メチル、イマザモックス、イマザモックス-アンモニウム塩、イマザピック、イマザピック-アンモニウム塩、イマザビル、イマザビル-イソプロピルアンモニウム塩、イマザキン、イマザキン-アンモニウム、イマゼタビル、及びイマゼタビル-アンモニウム塩（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

20

30

40

【0228】

B-2が、クロジナホップ、クロジナホップ-プロパルギル、シハロホップ、シハロホップ-ブチル、ジクロホップ、ジクロホップ-メチル、フェノキサプロップ、フェノキサプロップ-エチル、フェノキサプロップ-P、フェノキサプロップ-P-エチル、フルアジホップ、フルアジホップ-ブチル、フルアジホップ-P、フルアジホップ-P-ブチル

50

、ハロキシホップ、ハロキシホップーメチル、ハロキシホップーP、ハロキシホップーPーメチル、メタミホップ、プロパキサキサホップ、キサロホップ、キサロホップーエチル、キサロホップーP、キサロホップーPーエチル、アロキシジウム、クレトジウム、セトキシジウム、テプリラロキシジウム、トラルコキシジウム、及びピノキサデン（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0229】

B-3が、アザフェニジン、オキサジアゾン、オキサジアアルギル、カルフェントラゾン、カルフェントラゾンーエチル、サフルフェナシル、シニドン、シニドンーエチル、スルフェントラゾン、ピラクロニル、ピラフルフェン、ピラフルフェンーエチル、ブタフェナシル、フルアゾレート、フルチアセト、フルチアセトーメチル、フルフェンピル、フルフェンピルーエチル、フルミクロラック、フルミクロラックーペンチル、フルミオキサジン、ペントキサゾン、オキシフルオフエン、アシフルフェン、アシフルオルフェンーナトリウム塩、アクロニフェン、クロルメトキシニル、クロルニトロフェン、ニトロフェン、ビフェノックス、フルオログリコフェン、フルオログリコフェンーエチル、フォメサフェン、フォメサフェンーナトリウム塩、ラクトフェン、チアフェナシル、及びエチル〔3-〔2-クロロ-4-フルオロ-5-（1-メチル-6-トリフルオロメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-3-イル）フェノキシ〕-2-ピリジルオキシ〕アセテート（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0230】

B-4が、ベンゾビシクロン、ビシクロピロン、メソトリオン、スルコトリオン、テフリルトリオン、テンボトリオン、イソキサクロルトール、イソキサフルトール、ベンゾフェナップ、ピラスルホトール、ピラゾリネート、ピラゾキシフェン、フェンキノトリオン、トブラメゾン、トルピラレート、ランコトリオン、ランコトリオンーナトリウム塩、2-メチル-N-（5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-3-（メチルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（CAS登録番号：1400904-50-8）、2-クロロ-N-（1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル）-3-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）-ベンザミド（CAS登録番号：1361139-71-0）、及び4-（4-フルオロフェニル）-6-〔2-ヒドロキシ-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル〕カルボニル-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン-3, 5（2H, 4H）-ジオン（CAS登録番号：1353870-34-4）（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0231】

B-5が、ジフルフェニカン、ピコリナフェン、ベフルブタミド、ノルフラゾン、フルリドン、フルクロリドン、及びフルタモン（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0232】

B-6が、イオキシニル、イオキシニルーオクタノエート、ペンタゾン、ピリデート、プロモキシニル、プロモキシニルーオクタノエート、クロロトルロン、ジメフロロン、ジウロン、リヌロン、フルオメツロン、イソプロチュロン、イソウロン、テブチウロン、ベンズチアズロン、メタベンズチアズロン、プロパニル、メトプロムロン、メトクスロン、モノリヌロン、シデュロン シマジン、アトラジン、プロパジン、シアナジン、アメトリン、シメトリン、ジメタメトリン、プロメトリン、テルブメトン、テルブチラジン、テルブトリン、トリエタジン、ヘキサジノン、メタミトロン、メトリブジン、アミカルバゾン、プロマシル、レナシル、テルバシル、クロリダゾン、デスメディファム、フェンメディファム（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0233】

B-7が、プロパクロール、メタザクロール、アラクロール、アセトクロール、メトラクロール、S-メトラクロール、ブタクロール、プレチラクロール、チエニルクロール、インダノファン、カフェンストロール、フェントラザミド、ジメテナミド、ジメテナミド

10

20

30

40

50

ー P、メフェナセト、ピロキサスルホン、フェノキサスルホン、ナプロアニリド、ナプロパミド、アニロフォス、フルフェナセト、及びイフェンカルバゾン（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0234】

B-8 が、トリフルラリン、ベンジメタリン、エタルフルラリン、ベンフルラリン、オリザリン、プロジアミン、ブタミフォス、ジチオピル、及びチアゾピル（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0235】

B-9 が、2, 4-D B [4- (2, 4-ジクロロフェノキシ) 酪酸] 及びその塩またはエステル（ジメチルアンモニウム塩、イソオクチルエステル、及びコリン塩）、MCPA 及びその塩またはエステル（ジメチルアンモニウム塩、2-エチルヘキシルエステル、イソオクチルエステル、ナトリウム塩、及びコリン塩）、MCPB、メコプロップ及びその塩またはエステル（ジメチルアンモニウム塩、ジオラミン塩、エタジルエステル、2-エチルヘキシルエステル、イソオクチルエステル、メチルエステル、カリウム塩、ナトリウム塩、トロラミン塩、コリン塩）、メコプロップ-P 及びその塩またはエステル（ジメチルアンモニウム塩、2-エチルヘキシルエステル、イソブチル塩、カリウム塩、コリン塩）、ジクロルプロップ及びその塩またはエステル（ブトチル塩、ジメチルアンモニウム塩、2-エチルヘキシルエステル、イソオクチルエステル、メチルエステル、カリウム塩、ナトリウム塩、及びコリン塩）、ジクロルプロップ-P、ジクロルプロップ-P ジメチルアンモニウム、トリクロピル及びその塩またはエステル（ブトチルエステル、トリエチルアンモニウム塩）、フルロキシピル、フルロキシピルメブチル、ピクロラム及びその塩（カリウム塩、トリス（2-ヒドロキシプロピル）アンモニウム塩、コリン塩）、キンクロラック、クインメラック、アミノピラリド及びその塩（カリウム塩、トリス（2-ヒドロキシプロピル）アンモニウム塩、コリン塩）、クロピラリド及びその塩（オラミン塩、カリウム塩、トリエチルアンモニウム塩、コリン塩）、クロメプロップ、アミノシクロピラクロル、ハラウキシフェン、ハラウキシフェン-メチル、フロルピラウキシフェン、フロルピラウキシフェン-ベンジル（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0236】

B-10 が、グリホサート、グリホサート-イソプロピルアンモニウム塩、グリホサート-トリメシウム塩、グリホサート-アンモニウム塩、グリホサート-ジアンモニウム塩、グリホサート-ジメチルアンモニウム塩、グリホサート-モノエタノールアミン塩、グリホサート-ナトリウム塩、グリホサート-カリウム塩、グリホサート-グアニジン塩（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0237】

B-11 が、グルホシネート、グルホシネート-アンモニウム塩、グルホシネート-P、グルホシネート-P-ナトリウム塩、バイラホス（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群であり；

【0238】

B-12 が、イソキサベン、ジクロベニル、メチオゾリン、ジアレート、ブチレート、トリアレート、クロルプロファム、アシュラム、フェニソファム、ベンチオカルブ、モリネート、エスプロカルブ、ピリブチカーブ、プロスルホカルブ、オルベンカルブ、EPTC、ジメピペレート、スワップ、ジフェノクスロン、メチルジムロン、プロモブチド、ダイムロン、クミルロン、ジフルフェンゾピル、ジフルフェンゾピル-ナトリウム塩、エトベンザニド、トリジファン、アミロール、クロマゾン、2- [(2, 4-ジクロロフェニル) メチル] -4, 4-ジメチルイソオキサゾリジン-3-オン（CAS 登録番号：81777-95-9）、(3S, 4S)-N- (2-フルオロフェニル) -1-メチル-2-オキソ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-ピロリジンカルボキサミド（CAS 登録番号：2053901-33-8）、マレイン酸ヒドラジド、オキサジクロメホン、シンメチリン、ベンフレサート、ACN、ダラボン、クロルチアミド、

10

20

30

40

50

フルボキサム、ベンスリド、パラコート、パラコート二塩化物、ジクワット、ジクワット二臭化物、MSMA、インダジフラム、及びトリアジフラム（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群である、[1]の除草剤組成物を特徴とする。

【0239】

本発明はまた、[3]安全化剤群Cが、エノキサコール、クロキントセット、チョメトリニル、シブロスルファミド、ジクロミド、ジシクロノン、ジエトール酸、フェンクロラゾール、フェンクロリム、フルラゾール、フルキソフェニム、フリラゾール、イソキサジフェン、メフェンビル、メフェネート、無水ナフタル酸、オキサベトリニル、4-（ジクロロアセチル）-1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン、2,2,5-トリメチル-3-（ジクロロアセチル）-1,3-オキサゾリジン、及びN-（2-メトキシベンゾイル）-4-〔（メチルアミノカルボニル）アミノ〕ベンゼンスルホンアミドからなる群である、[1]または[2]に記載の除草剤組成物を特徴とする。

【0240】

一実施形態では、本発明は、[4]B-1が、ピリチオバック、ピリチオバック-ナトリウム塩、クロリムロン-エチル、フォラムスルフロン、ハロスルフロン-メチル、ニコスルフロン、プリミスルフロン-メチル、リムスルフロン、トリフロキシスルフロン-ナトリウム塩、クロルスルフロン、ヨードスルフロン-メチル-ナトリウム、イオフェンスルフロンナトリウム、メトスルフロン-メチル、プロスルフロン、チフェンスルフロン-メチル、トリベヌロン-メチル、チエンカルバゾン-メチル、クロランスラム-メチル、フルメツラム、イマザメタベンズ-メチル、イマザモックス-アンモニウム塩、イマザピック-アンモニウム塩、イマザビル-イソプロピルアンモニウム、イマザキン-アンモニウム塩、及びイマゼタビル-アンモニウム塩（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群である、[1]に記載の除草剤組成物を含む。

【0241】

別の実施形態では、本発明は、[5]B-2が、フェノキサプロップ-エチル、フェノキサプロップ-P-エチル、フルアジホップ-ブチル、フルアジホップ-P-ブチル、キサロホップ-エチル、キサロホップ-P-エチル、クレトジム、及びセトキシジム（それぞれ農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群である、[1]に記載の除草剤組成物を含む。

【0242】

別の実施形態では、本発明は、[6]B-3が、カルフェントラゾン-エチル、サフルフェナシル、スルフェントラゾン、ピラフルフェン-エチル、フルチアセト-メチル、フルフェンビル-エチル、フルミクロラック-ペンチル、フルミオキサジン、オキシフルオルフェン、アシフルオルフェン-ナトリウム塩、フォメサフェン-ナトリウム塩、ラクトフェン、チアフェナシル、及びエチル〔（3-〔2-クロロ-4-フルオロ-5-〔3-メチル-4-（トリフルオロメチル）-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-1-イル〕フェノキシ〕ピリジン-2-イル）オキシ〕アセテート（それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む）からなる群である、[1]に記載の除草剤組成物を含む。

【0243】

別の実施形態では、本発明は、[7]B-4が、ビシクロピロン、メソトリオン、テノボトリオン、イソキサフルトール、フェンキノトリオン、トプラメゾン、トルピラール酸、ランコトリオン-ナトリウム塩、2-メチル-N-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-3-（メチルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（CAS登録番号1400904-50-8）、2-クロロ-N-（1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル）-3-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）-ベンズアミド（CAS登録番号1361139-71-0）、及び4-（4-フルオロフェニル）-6-〔（2-ヒドロキシ-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル）カルボニル〕-2-メチル-1,2,4-トリアジン-3,5-（2H,4H）-ジオン（CAS登録番号1353870-34-4）（それぞれの農業上許容され

る塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

【0244】

別の実施形態では、本発明は、－[8] B－5 がノフラザン及びフルリドン(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

【0245】

別の実施形態では、本発明は、[9] B－6 が、ベンタゾン、オクタン酸ブロモキシニル、ジウロン、リニュロン、フルオメツロン、シマジン、アトラジン、アメトリン、プロメトリン、及びメトリブジン(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

10

【0246】

別の実施形態では、本発明は、[10] B－7 が、アラクロール、アセトクロール、メトラクロール、S－メトラクロール、ジメテナミド、ジメテナミド－P、ピロキサスルホン、フルフェナセット(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

【0247】

別の実施形態では、本発明は、[11] B－8 が、トリフルラリン、ペンジメタリン、及びエタルフルラリン(それぞれに農業的に許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

【0248】

別の実施形態では、本発明は、[12] B－9 が、2, 4－DB、フルロキシピル、フルロキシピル－メチル、クロピラリド－アミン塩、クロピラリド－カリウム塩、クロピラリド－トリエチルアンモニウム塩、ハラウキシフェン、ハラウキシフェン－メチル、フロピラリキセフェン、及びフロピラリキセフェン－ベンジル(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

20

【0249】

別の実施形態では、本発明は、[13] B－10 が、グリホサート、グリホサート－イソプロピルアンモニウム塩、グリホサート－アンモニウム塩、グリホサート－ジメチルアミン塩、グリホサート－モノエタノールアミン塩、グリホサート－カリウム塩、及びグリホサート－グアニジン塩(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) の2つ以上の組み合わせからなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

30

【0250】

別の実施形態では、本発明は、[14] B－11 が、グルホシネート、グルホシネート－アンモニウム塩、グルホシネート－P、及びグルホシネート－P－ナトリウム塩(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

【0251】

別の実施形態では、本発明は、[15] B－12 が、EPTC、ジフルフェンゾピル、ジフルフェンゾピル－ナトリウム塩、クロマゾン、2－[(2, 4－ジクロロフェニル)メチル]－4, 4－ジメチルイソオキサゾリジン－3－オン(CAS登録番号: 81777-95-9)、(3S, 4S)－N－(2－フルオロフェニル)－1－メチル－2－オキソ－4－[3－(トリフルオロメチル)フェニル]－3－ピロリジンカルボキサミド(CAS登録番号: 2053901-33-8)、シンメチリン、MSMA、パラコート、パラコート二塩化物、ジクワット、ジクワット二臭化物(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

40

【0252】

別の実施形態では、本発明は、[16] 安全化剤群Cが、ベノキサコール、シプロスルファミド、及びイソキサジフェン－エチル(それぞれの農業上許容される塩及びその誘導体を含む) からなる群である、[1] に記載の除草剤組成物を含む。

50

【0253】

本発明はまた、【18】雑草を防除するための方法であって、式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物とを、雑草が成長している、または成長する場所に同時にまたは連続的に適用するステップを含む方法の特徴とする。

【0254】

一実施形態では、本発明は、【19】式Ⅰの化合物及び除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物を、1:0.1~1:50の重量比で使用する、【18】に記載の方法を含む。

【0255】

別の実施形態では、本発明は、【20】雑草が成長しているまたは成長する場所が作物畑である、【18】または【19】に記載の方法を含む。

【0256】

本発明はまた、【21】雑草を防除するための、【1】~【16】のいずれか1つに記載の除草剤組成物の使用を特徴とする。

【0257】

本発明による除草剤組成物はまた、式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1種の化合物とを含む。

【0258】

本発明に係る雑草の防除方法（以下、「本方法」という）は、作物畑、野菜畑、多年生作物下の土地、非作物地などにおいて、雑草が成長しているまたは成長しやすい場所に本組成物を適用するステップを含む。作物畑及び野菜畑において、本組成物は、作物種子を播種する前、それと同時に、及び／または後に適用され得る。

【0259】

本方法は、式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物とを、雑草が生育している、または生育する可能性が高い場所に同時にまたは連続して適用するステップを含む。順次適用の場合、適用の順序は特に限定されない。

【0260】

本発明の組成物は、通常、式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物とを、固体担体または液体担体などの担体と混合し、必要に応じて界面活性剤などの製剤用補助剤を添加することによって調製される製剤である。そのような製剤の好ましい製剤タイプは、水性液体懸濁液濃縮物、湿潤性粉末、水分散性顆粒、顆粒、及び乳化性濃縮物である。本組成物は、活性成分として別の除草剤を含有する製剤と組み合わせて使用され得る。

【0261】

本組成物中の式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、の総含有量は、0.01~90重量%、好ましくは1~80重量%の範囲である。

【0262】

以下、除草剤化合物群Bからなる群から選択される少なくとも1つの化合物が塩（例えば、グリホサート・カリウム塩）である場合、少なくとも1つの化合物の重量は、酸当量によって表される。

【0263】

本発明の組成物における式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤Cからなる群から選択される少なくとも1種の化合物と、の混合比は、重量比で1:0.05~1:100、好ましくは1:0.1~1:50の範囲内である。

【0264】

本方法における式Ⅰの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、の適用率の比は、1:0.05~1:100、好ま

10

20

30

40

50

しくは1：0.1～1：50の重量比の範囲内である。

【0265】

いくつかの変形例では、本発明の組成物中の式Iの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、の混合比は、約1：0.1、約1：0.2、約1：0.3、約1：0.5、約1：0.7、約1：1、約1：2、約1：3、約1：5、約1：7、約1：10、約1：15、約1：20、約1：30、及び約1：50の重量比を含む。

【0266】

いくつかの変形例では、本方法における、式Iの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、の適用率の比率は、約1：0.1、約1：0.2、約1：0.3、約1：0.5、約1：0.6、約1：0.7、約1：0.8、約1：1、約1：1.2、約1：1.4、約1：1.6、約1：1.8、約1：2、約1：2.2、約1：2.4、約1：2.6、約1：2.8、約1：3、約1：5、約1：7、約1：10、約1：15、約1：20、約1：30、及び約1：50の重量比を含む。

10

【0267】

前の段落の「約」という単語は、指定された比率が、指定された比率に対して10重量%増加または減少する範囲内の比率を含むことを意味する。例えば、約1：2の比率は、1：1.8～1：2.2の範囲を含む。

【0268】

20

本組成物及び本方法において、式Iの化合物と、除草剤化合物群B及び安全化剤群Cからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、ならびにそれらの重量比の範囲との組み合わせの特に好ましい例としては、以下の組み合わせ及び範囲が挙げられるが、これらに限定されない：

式Iの化合物とピリチオバックとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とピリチオバック－ナトリウム塩との組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とクロリムロン－エチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とフォラムスルフロンの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とハロスルフロ－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

30

式Iの化合物とニコスルフロンの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とプリミスルフロ－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とリムスルフロンの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とトリフロキシスルフロ－ナトリウム塩との組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とクロルスルフロンの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とヨードスルフロ－メチル－ナトリウムとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とイオフENSルフロ－ナトリウムとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

40

式Iの化合物とメツスルフロ－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とプロスルフロとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とチフェンスルフロ－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

、

式Iの化合物とトリベヌロン－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とチエンカルバゾン－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とクロランスラム－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とフルメツラムとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とイマザメタベンズ－メチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、

式Iの化合物とイマザモックス－アンモニウム塩との組み合わせ（1：0.1～1：20）

50

0)、

式 I の化合物とイマザピン-アンモニウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とイマザピル-イソプロピルアンモニウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とイマザキン-アンモニウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とイマゼタピル-アンモニウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とフェノキサプロップ-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とフェノキサプロップ-P-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

式 I の化合物とフルアジホップ-ブチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とフルアジホップ-P-ブチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とキザロホップ-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とキザロホップ-P-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とクレトジムとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とセトキシジムとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とカルフェントラゾン-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とサフルフェナシルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とスルフェントラゾンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0)、

式 I の化合物とピラフルフェン-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0)、

式 I の化合物とフルチアセト-メチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とフルフェンピル-エチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とフルミクロラック-ペンチルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

式 I の化合物とフルミオキサジンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とオキシフルオルフェンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0)、

式 I の化合物とアシフルオルフェン-ナトリウム塩 (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0) の組み合わせ、

式 I の化合物とフォメサフェン-ナトリウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0)

、

式 I の化合物とラクトフェンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 3.0)、

式 I の化合物とチアフェナシルとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とエチル [(3 - {2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル] フェノキシ} ピリジン - 2 - イル) オキシ] アセテートとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とビシクロピロンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とメソトリオンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とテンボトリオンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とイソキサフルトールとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とフェンキノトリオンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とトブラメゾンとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とトルピラレートとの組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)、

式 I の化合物とランコトリオン-ナトリウム塩との組み合わせ (1 : 0.1 ~ 1 : 2.0)

、

10

20

30

40

50

式 I の化合物と 2-メチル-N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (C A S 登録番号: 1 4 0 0 9 0 4-5 0-8) との組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物と 2-クロロ-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド (C A S 登録番号: 1 3 6 1 1 3 9-7 1-0) との組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物と 4-(4-フルオロフェニル)-6-[(2-ヒドロキシ-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)カルボニル]-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン-3, 5 (2 H, 4 H)-ジオン (C A S 登録番号: 1 3 5 3 8 7 0-3 4-4) との組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とノルフルアゾンとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とフルリドンとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とベンタゾンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とプロモキシニルオクタノエートとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とジウロンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とリヌロンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とフルオメツロンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とシマジンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とアトラジンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とアメトリンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とプロメトリンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とメトリブジンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とアラクロールとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とアセトクロールとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とメトラクロールとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とS-メトラクロールとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とジメテナミドとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とジメテナミド-Pとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とピロキサスルホンとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とフルフェナセットの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とトリフルラリンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とペンジメタリンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とエタルフルラリンとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物と 2, 4-DB との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とフルロキシビルとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とフルロキシビル-メプチルとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とクロピラリド-オラミン塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とクロピラリド-カリウム塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とクロピラリド-トリエチルアンモニウム塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とハラウキシフェンとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とハラウキシフェン-メチルとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とフロルピラウキシフェンとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とフロルピラウキシフェン-ベンジルとの組み合わせ (1: 0. 1~1: 2 0)、

式 I の化合物とグリホサートとの組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とグリホサート-イソプロピルアンモニウム塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とグリホサート-アンモニウム塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)、

式 I の化合物とグリホサート-ジメチルアミン塩との組み合わせ (1: 1~1: 5 0)

- 、
 式 I の化合物とグリホサートーモノエタノールアミン塩との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とグリホサートーカリウム塩との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とグリホサートーグアニジン塩との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とグルホシネートとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とグルホシネートーアンモニウム塩との組み合わせ（1：1～1：50）
 、
 式 I の化合物とグルホシネートー P との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とグルホシネートー P ナトリウム塩との組み合わせ（1：1～1：50）
)、
 式 I の化合物と E P T C との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とジフルフェンゾピルとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とジフルフェンゾピルナトリウム塩との組み合わせ（1：1～1：50）
)、
 式 I の化合物とクロマゾンとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物と 2-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4,4-ジメチルイソオキサゾリジン-3-オン (CAS 登録番号：81777-95-9) との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物と (3S,4S)-N-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピロリジンカルボキサミド (CAS 登録番号：2053901-33-8) との組み合わせ（1：1～1：50）
 、
 式 I の化合物とシンメチリンとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物と M S M A との組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とパラコートとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とパラコートジクロリドとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とジクワットとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とジクワットジブロミドとの組み合わせ（1：1～1：50）、
 式 I の化合物とベノキサコールとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、
 式 I の化合物とシプロスルファミドとの組み合わせ（1：0.1～1：20）、または
 式 I の化合物とイソキサジフェンエチルとの組み合わせ（1：0.1～1：20）。
 【0269】
 本発明の組成物は、殺虫剤化合物、殺線虫剤化合物、殺真菌剤化合物などからなる群から選択される 1 種以上の化合物で処理された作物種子を播種する前、播種と同時、及び／または播種した後、作物種子が播種された、または播種されるべき畑に適用され得る。
 【0270】
 いくつかの実施形態では、本組成物は、別の殺虫活性化合物と組み合わせて使用され得る。本組成物と組み合わせて使用することができる殺虫剤化合物、殺線虫剤化合物、及び殺真菌剤化合物の例としては、ネオニコチノイド化合物、ジアミド化合物、カルバメート化合物、有機リン化合物、生物学的殺線虫剤化合物、他の殺虫剤化合物及び殺線虫剤化合物、アゾール化合物、ストロビルリン化合物、メタキシル化合物、SDHI 化合物、ならびに他の殺菌剤化合物及び植物成長調節剤が挙げられる。
 【実施例】
 【0271】
 本開示の主題は、限定するものではなく、本発明の例として提供される以下の実施例を参照することによってより良く理解されるであろう。
 【0272】
 化合物の合成及び特性評価。
 以下の実施例のステップは、全体的な合成変換における各ステップの手順を示し、各ス

10

20

30

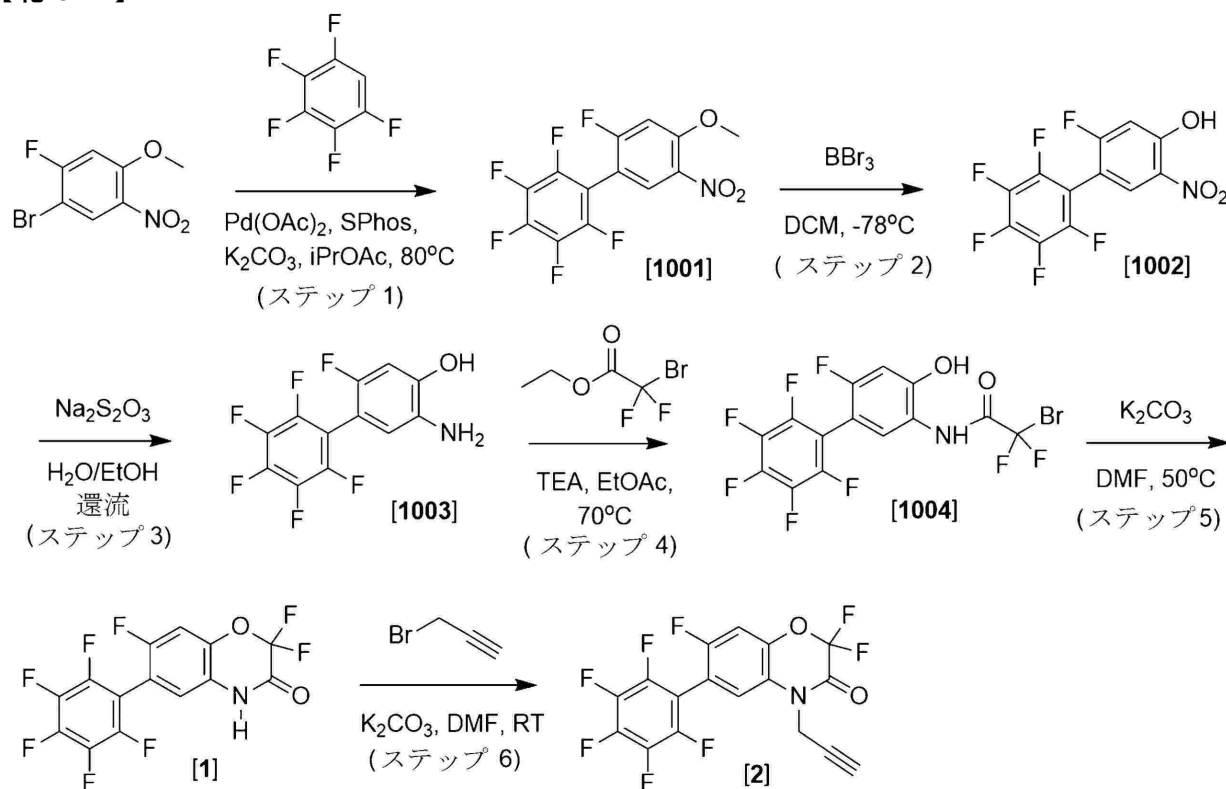
40

50

トップの出発物質は、他の実施例またはステップに記載されている手順によって必ずしも調製されなくてもよい。¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシランからのppm低磁場で報告され、「s」は一重線を意味し、「d」は二重線を意味し、「t」は三重線を意味し、「q」は四重線を意味し、「m」は多重線を意味し、「dd」は二重線の二重線を意味し、「dt」は三重線の二重線を意味し、「br s」は広範な一重線を意味する。質量スペクトル(MS)は、同位体存在量が最高である、分子にH⁺(1の分子量)を添加することによって形成される親イオン(M+1)、または分子からのH⁺(1の分子量)の損失によって形成される(M-1)の分子量として報告され、「amu」が、単一原子質量単位を表す大気圧化学イオン化(AP+)、またはエレクトロスプレーイオン化(ES+)を使用して、質量分析計(LCMS)に結合された液体クロマトグラフィーを使用して観察される。

10

実施例 1. 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物1)及び2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物2)の調製
【化57】



20

30

スキーム 3

【0273】

40

スキーム3のステップ1に示されるように、酢酸イソプロピル(50 mL)中の1-ブ
ロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン(3.0 g、12.0 mmol)
)の脱気混合物に、窒素雰囲気下で、Pd(OAc)₂(269 mg、1.2 mmol)
、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル(Sphos、
85 mg、2.4 mmol)及びK₂CO₃(3.3 g、24.0 mmol)を添加した。
得られた混合物を、室温で5分間攪拌し、続いて、酢酸イソプロピル(10 mL)中の
ペンタフルオロベンゼン(4.0 g、24.0 mmol)溶液を添加した。得られた混
合物を80°Cで16時間窒素下で攪拌し、室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣
をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~40%の酢酸エチル)によ
り精製して、2, 2', 3, 4, 5, 6-ヘキサフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ

50

ー1, 1'-ビフェニル (化合物1001、2.6 g、収率64%) を赤みがかった固体として得た。 $(C_{13}H_5F_6NO_3)$ についてのGCMS計算値, 337.0; 実測値, 337.0。

【0274】

スキーム3のステップ2に示されるように、DCM (50 mL) 中の2, 2', 3, 4, 5, 6-ヘキサフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (2.6 g、7.71 mmol) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で三臭化ホウ素 (7.7 g、30.84 mmol) を滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、16時間にわたって室温にゆっくりと温めた。反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物1002、2.4 g、粗製) を黄色の固体として得た。 $(C_{12}H_3F_6NO_3)$ [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 322.0; 実測値, 322.1。この材料は、更に精製することなく後続のステップで使用した。

【0275】

スキーム3のステップ3に示されるように、EtOH (20 mL) 中の2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (2.4 g、7.42 mmol) の攪拌溶液に、水 (20 mL) 中の次亜硫酸ナトリウム (6.4 g、37.1 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を1時間還流させ、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物1003、2.0 g、粗製) を黄色の固体として得た。 $(C_{12}H_5F_6NO)$ [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 292.1; 実測値, 292.1。この材料は、更に精製することなく後続のステップで使用した。

【0276】

スキーム3のステップ4に示されるように、EtOAc (10 mL) 中の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (1.0 g、3.41 mmol) の溶液に、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル (690 mg、3.41 mmol) 及びトリエチルアミン (345 mg、3.41 mmol) を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0~50%の酢酸エチル) により精製して、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘキサフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (化合物1004、800 mg、収率52%) を黄色の固体として得た。 $(C_{14}H_4BrF_8NO_2)$ [M-1]⁺ についてのMS (ESI) 計算値, 450.1; 実測値, 450.1。

【0277】

スキーム3のステップ5に示されるように、DMF (6 mL) 中の2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘキサフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (600 mg、1.33 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (276 mg、2.00 mmol) を添加した。混合物を50℃で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0~20%の酢酸エチル) により精製して、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1、320 mg、収率64%) を黄色の固体として得た。 $(C_{14}H_3F_8NO_2)$ [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 368.1

；実測値，368.1。

【0278】

スキーム3のステップ6に示されるように、DMF (2 mL) 中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (200 mg、0.54 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (74 mg、0.54 mmol) 及び3-ブロモプロパン-1-イン (70 mg、0.54 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0~30%の酢酸エチル) により精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパン-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物2、120 mg、54%収率) をオフホワイトの固体として得た。 ($C_{17}H_5F_8NO_2$) についてのGCMS計算値，407.0；実測値，407.0； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81-7.67 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.45 (s, 1H)； ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.85, -115.56, -140.50, -153.03, -162.01。

10

【0279】

以下の化合物を、化合物1を適切なハロゲン化アルキルまたはアルキルトリフレートと反応させることによって、スキーム3のステップ6の手順に類似の手順によって生成した：

20

白色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-4-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物5、24 mg、23%収率)：($C_{15}H_5F_8NO_2$) についてのGCMS計算値，383.0，実測値，383.0； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87-7.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H)； ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.05, -116.55, -140.32, -153.34, -162.15；

白色の固体として、4-ベンジル-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物10、26.3 mg、30%収率)：($C_{21}H_9F_8NO_2$) についてのGCMS計算値，459.1；実測値，459.0； ^1H -NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.42-7.37 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 3H), 5.33 (s, 2H)； ^{19}F -NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -78.80, -116.83, -142.52, -155.24-164.83；

30

白色の固体として、4-アリル-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物11、29.6 mg、収率44%) を得た。 ($C_{17}H_7F_8NO_2$) についてのGCMS計算値，409.0；実測値，409.0； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 2H)； ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.67, -116.18, -140.50, -153.27, -162.03；

40

白色の固体として、4-エチル-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物12、28.0 mg、収率43%)：($C_{16}H_7F_8NO_2$) についてのGCMS計算値，397.0；実測値，397.0； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)； ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.60, -116.48, -140.36, -153.44, -162.15；

50

白色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-プロピル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物13、25 mg、収率32%) : ($C_{17}H_9F_8NO_2$) についてのGCMS計算値, 411.1; 実測値, 411.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.72 (m, 2H), 3.98 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.70, -116.40, -140.10, -153.46, -162.12;

白色の固体として、4-(3-シクロプロピルプロパ-2-イン-1-イル)-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物14、28 mg、収率33%) : ($C_{20}H_9F_8NO_2$) についてのGCMS計算値, 447.1; 実測値, 447.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 2H), 0.58-0.50 (m, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.72, -115.70, -140.77, -153.12, -162.06;

白色の固体として、4-(ブタ-2-イン-1-イル)-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物18、31.0 mg、収率37%) : ($C_{18}H_7F_8NO_2$) についてのGCMS計算値, 421.0; 実測値, 421.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 1.78 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.68, -115.65, -140.58, -153.09, -161.96;

白色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(2-メチルアリル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物19、250 mg、72%収率) : ($C_{18}H_9F_8NO_2$) についてのGCMS計算値, 423.0; 実測値, 423.0. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.75 (d, $J=1.2$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.05, -116.00, -140.57, -153.23, -162.01;

白色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物20、58 mg、収率39%)。 ($C_{16}H_4F_{11}NO_2$) についてのGCMS計算値, 451.0; 実測値, 451.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -67.95, -75.15, -115.30, -140.49, -152.81, -161.86;

白色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(2-フルオロベンジル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物23、89 mg、収率66%) : ($C_{21}H_8F_9NO_2$) [M+1]⁺についてのMS (ESI)計算値, 478.2; 実測値, 477.9; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.32 (s, 2H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.91, -115.69, -117.44, -140.68, -153.15, -162.02;

10

20

30

40

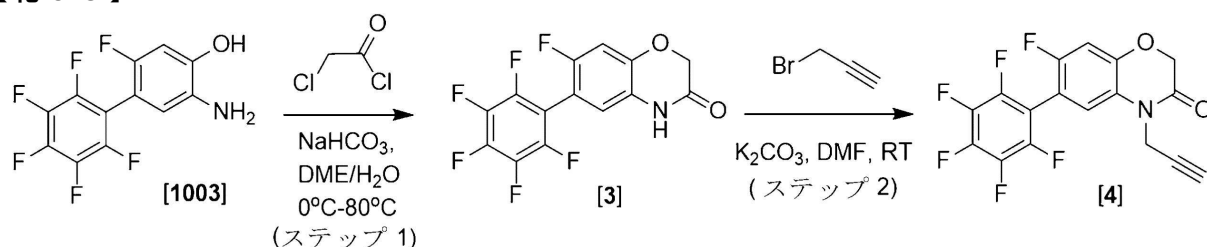
50

淡黄色の固体として、2, 2, 7-トリフルオロ-4-イソプロピル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物24、34.1mg、収率15%) : ($C_{17}H_9F_8NO_2$) についてのGCMS計算値, 411.0; 実測値, 411.0; ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.62 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4Hz, 6H); ^{19}F -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -67.27, -112.83, -140.84, -153.73, -162.21.

実施例2. 7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物3)及び7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物4)の調製

10

【化58】



スキーム4

20

【0280】

スキーム4のステップ1に示されるように、窒素雰囲気下で、0°Cでのジメトキシエタン(DME、2.5mL)及びH₂O(2.5mL)中の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(500mg、1.70mmol)の溶液に、NaHCO₃(429mg、5.11mmol)及び塩化クロロアセチル(288mg、2.55mmol)を添加した。混合物を15°Cで30分間攪拌し、次いで、12時間80°Cに加熱した。冷却後、懸濁液を濾過し、収集した固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させ、7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物3、350mg、収率60%)を褐色の固体として得た。 $C_{14}H_5FNO_2$ [M-H]⁻についてのMS(ESI)計算値=332.0, 実測値, 332.0; ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.18 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.71 (s, 2H); ^{19}F -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ -119.20, -141.34, -154.32, -162.26.

30

【0281】

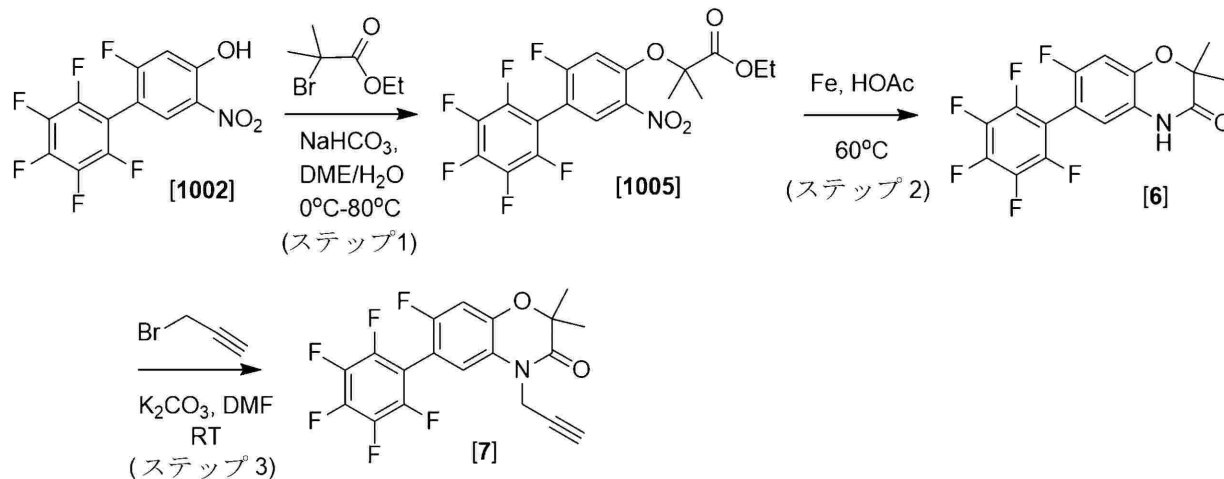
スキーム4のステップ2に示されるように、DMF(1mL)中の7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(60mg、0.18mmol)の溶液に、K₂CO₃(27mg、0.19mmol)及び3-ブロモプロパー1-イン(23mg、0.19mmol)を室温で、窒素下で添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、以下の条件を使用して、分取逆相HPLCによって精製した-カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5µm、移動相A: 水(10mM NH₄HCO₃)、移動相B: アセトニトリル、勾配: 45B~75B、7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物4、23mg、収率20%)を白色の固体として得た。(C₁₇H₇F₆NO)についてのGCMS計算値, 371.0, 実測値, 371.0; ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43

40

50

(d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 1H); ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -118.25, -140.71, -153.89, -162.21。

実施例 3. 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 6) 及び 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 7) の調製 [化 59]



スキーム 5

【0282】

スキーム 5 のステップ 1 に示されるように、アセトニトリル (5 mL) 中の 2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (500 mg、1.54 mmol) の溶液に、エチル 2-ブromo-2-メチルプロパノエート (362 mg、1.85 mmol) 及び K_2CO_3 (427 mg、3.09 mmol) を添加した。得られた溶液を、減圧下で濃縮する前に、80°C で 2 時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 5~35% のアセトニトリル) により精製して、エチル 2-([2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) オキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 1005、390 mg、収率 52%) を黄色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.20 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

【0283】

スキーム 5 のステップ 2 に示されるように、酢酸 (1 mL) 中のエチル 2-([2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) オキシ)-2-メチルプロパノエート (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、鉄粉末 (63 mg、1.14 mmol) を添加した。得られた混合物を 60°C で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 20~70% のアセトニトリル) により精製し、7-フルオロ-2, 2-ジメチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 6、35 mg、40% 収率) を白色の固体として得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2$ [M-H] $^-$ についての MS (ESI) 計算値, 360.1; 実測値, 360.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.47 (s, 6H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -118.8

5, -141.24, -154.31, -162.25。

【0284】

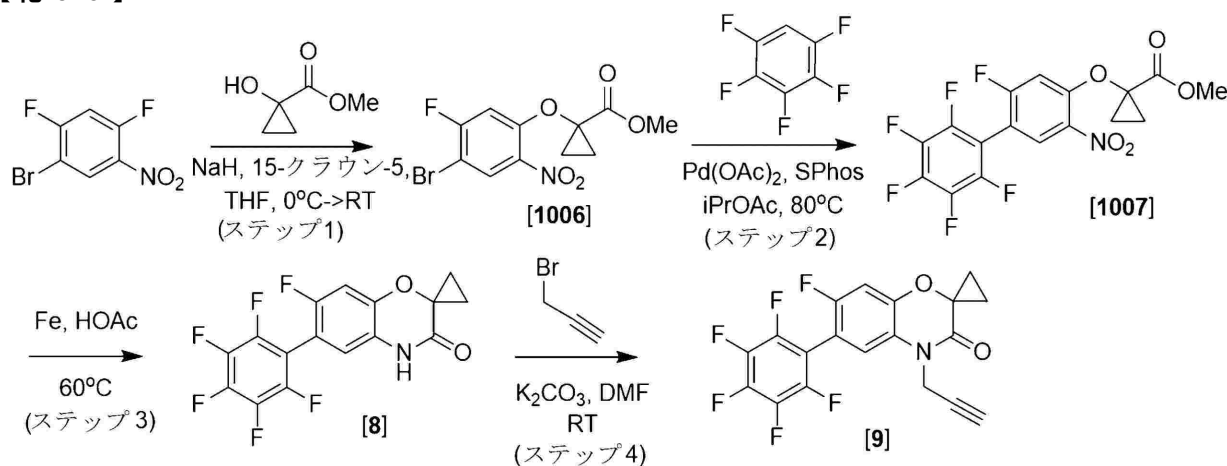
スキーム5のステップ3に示されるように、DMF (2 mL) 中の7-フルオロ-2, 2-ジメチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (100 mg、0.27 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (42 mg、0.31 mmol) 及び臭化プロパルギル (36 mg、0.31 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~40%アセトニトリル) によって精製し、7-フルオロ-2, 2-ジメチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物7、35 mg、30%収率) を白色の固体として得た。 $(C_{19}H_{11}F_6NO_2)$ についてのGCMS計算値, 399.0; 実測値, 399.0; ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.43 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 1.49 (s, 6H); ^{19}F -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -117.89, -140.62, -153.97, -162.25。

10

実施例4. 7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)スピロ[ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2, 1'-シクロプロパン]-3(4H)-オン (化合物9) の調製

20

【化60】



30

【0285】

スキーム6のステップ1に示されるように、0°CでTHF (5 mL) 中の1-ブロモ-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (102 mg、4.30 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で少しずつNaH (60%油分散体、206 mg、5.16 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、続いて15-クラウン-5 (94 mg、0.43 mmol) 及びメチル1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシレート (500 mg、4.30 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、0°Cに冷却し、0°Cで水で希釈し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~35%の酢酸エチル) により精製して、メチル1-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物1006、500 mg、収率33%) を黄色の固体として得た。 $C_{11}H_9BrFNO_5$ についてのGCMS計算値, 332.9; 実測値, 332.9。

40

【0286】

50

スキーム6のステップ2に示されるように、窒素雰囲気下での酢酸イソプロピル（5 mL）中の1, 2, 3, 4, 5-ペンタフルオロベンゼン（503 mg、2.99 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （413 mg、2.99 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPhos、122 mg、0.29 mmol）及び $Pd(OAc)_2$ （33 mg、0.15 mmol）を添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、メチル1-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（500 mg、1.49 mmol）を添加した。混合物を80℃で12時間、窒素雰囲気下で攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中0～20%の酢酸エチル）により精製して、メチル1-（（2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）オキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（化合物1007、400 mg、収率71%）を褐色の油状物として得た。 $C_{17}H_9F_6NO_5$ についてのGCMS計算値=421.0, 実測値, 421.0。

10

【0287】

スキーム6のステップ3に示されるように、メチル1-（（2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）オキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（200 mg、0.47 mmol）の酢酸（1 mL）中の溶液に、鉄粉末（132 mg、2.37 mmol）を添加した。混合物を60℃で12時間攪拌した。懸濁液を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件-Waters XBridge C18カラム（30 mm×150 mm、5 μ m、130 オングストローム）、移動相A：水（10 mM NH_4HCO_3 ）、移動相B：アセトニトリル、勾配：55%～66% B/Aを使用して分取逆相HPLCにより精製し、7-フルオロ-6-（2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル）-4H-スピロ[1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン]-3-オン（化合物8、100 mg、収率58%）を白色の固体として得た。 $C_{16}H_7F_6NO_2$ [M-1]⁻についてのMS (ESI) 計算値, 358.0; 実測値, 358.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -118.92, -141.27, -154.15, -162.24。

20

30

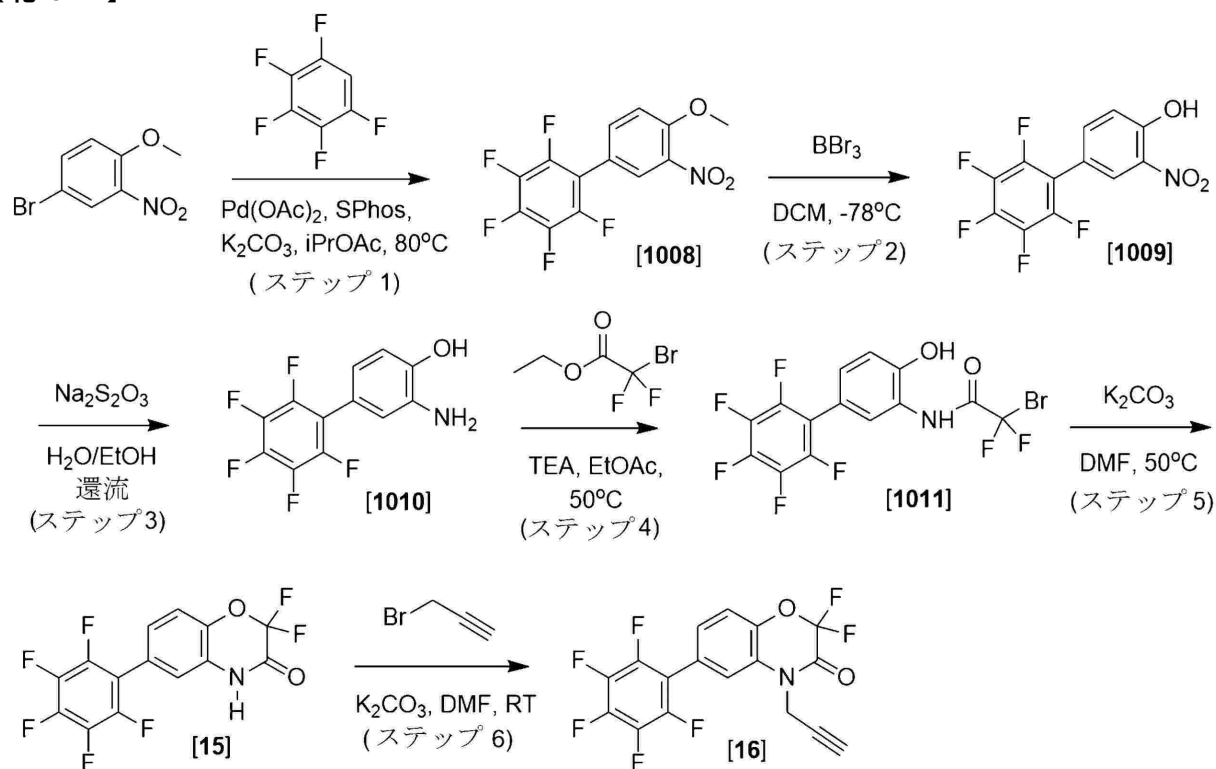
【0288】

スキーム6のステップ4に示されるように、DMF（1 mL）中の7-フルオロ-6-（2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル）-4H-スピロ[1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン]-3-オン（50 mg、0.13 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （21 mg、0.15 mmol）及び臭化プロパルギル（18 mg、0.15 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濾過し、次の条件を使用して、分取逆相HPLCによって濾液を精製した。Waters SunFire C18カラム（30 mm×150 mm、5 μ m）；移動相A：水（0.1% TFA）；移動相B：アセトニトリル；勾配：50% B/A～90% B/Aの範囲、7-フルオロ-6-（ペルフルオロフェニル）-4-（プロパー-2-イン-1-イル）スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-2, 1'-シクロプロパン]-3（4H）-オン（化合物9、21 mg、収率37%）を白色の固体として得た。 $C_{19}H_9F_6NO_2$ についてのGCMS計算値, 397.0; 実測値, 397.0; ¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.37 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J=2.4 Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -119.24, -142.60, -157.13, -165.16。

40

50

実施例 5. 2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 15) 及び 2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 16) の調製
【化 6 1】



スキーム 7

【0289】

スキーム 7 のステップ 1 に示されるように、酢酸イソプロピル (10 mL) 中の 4-ブロモ-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.0 g、8.62 mmol) の脱気混合物に、窒素雰囲気下で、Pd(OAc)₂ (190 mg、0.86 mmol)、Sphos (700 mg、1.72 mmol)、及び K₂CO₃ (2.4 g、17.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、酢酸イソプロピル (10 mL) 中のペンタフルオロベンゼン (2.9 g、17.24 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を 80°C で 16 時間窒素下で攪拌し、室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~45% の酢酸エチル) により精製し、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (化合物 1008、1.7 g、収率 54%) を褐色固体として得た。(C₁₃H₆F₅NO₃) についての GCMS 計算値, 319.0; 実測値, 319.0。

【0290】

スキーム 7 のステップ 2 に示されるように、DCM (10 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (1.3 g、4.1 mmol) の攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (5.1 g、20.4 mmol) を、窒素雰囲気下、-78°C で滴加した。得られた混合物を -78°C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に温め、更に 16 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、DCM で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-3-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物 1009、1.2 g、粗製) を黄色の固体として得た。(C₁₂H₄F₅NO₃) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 304.0; 実測値, 303.8。この材料をそのまま後続の反応に使用した。

【0291】

スキーム7のステップ3に示されるように、EtOH (6 mL) 中の2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-3-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (1.3 g、4.2 mmol) の攪拌溶液に、水 (6 mL) 中の次亜硫酸ナトリウム (3.6 g、20.8 mmol) の溶液を添加した。混合物を還流下で1時間攪拌し、室温に冷却し、揮発物を減圧下で除去した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3-アミノ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物1010、400 mg、粗製) を黄色の固体として得た。 ($C_{12}H_6F_5NO$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 274.0; 実測値, 274.1。この材料をそのまま後続の反応に使用した。

10

【0292】

スキーム7のステップ4に示されるように、酢酸エチル (2 mL) 中の3-アミノ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (169 mg、0.61 mmol) 溶液に、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル (140 mg、0.69 mmol) 及びTEA (70 mg、0.69 mmol) を添加した。混合物を50℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (化合物1011、350 mg、粗製) を褐色の油状物として得た。 ($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 429.9; 実測値, 431.9。この材料をそのまま後続の反応に使用した。

20

【0293】

スキーム7のステップ5に示されるように、DMF (3 mL) 中の2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (268 mg、0.62 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (129 mg、0.93 mmol) を添加した。混合物を50℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0%~30%の酢酸エチル) により精製し、2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物15、25 mg、収率12%) を白色の固体として得た。 ($C_{14}H_4F_7NO_2$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 350.0; 実測値, 350.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (b, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.08, -143.46, -155.67, -162.52。

30

【0294】

スキーム7のステップ6に示されるように、DMF (1 mL) 中の2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (78 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、3-ブロモプロパー1-イン (29 mg、0.24 mmol) 及び K_2CO_3 (37 mg、0.27 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~60%のアセトニトリル) により精製して、2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物16、30 mg、収率35%) を白色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67-7.57 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7

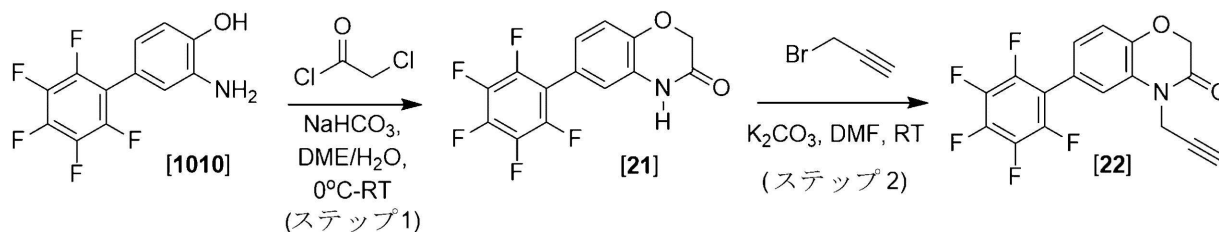
40

50

． 4 2 - 7 . 3 6 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (d , J = 2 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 1 (m , 1 H) ; ^{19}F -NMR (3 7 6 M H z , メタノール- d_4) δ - 7 8 . 8 9 , - 1 4 5 . 0 3 , - 1 5 7 . 9 6 , - 1 6 5 . 1 2 。

実施例 6 . 6 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン (化合物 2 1) 及び 6 - (ペルフルオロフェニル) - 4 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (化合物 2 2) の調製

【化 6 2】



10

スキーム 8

【 0 2 9 5】

スキーム 8 のステップ 1 に示されるように、DME (2 5 m L) 及び H ₂ O (2 5 m L) 中の 3 - アミノ - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ペンタフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - オール (5 . 0 g , 1 8 . 2 m m o l) 及び NaHCO₃ (4 . 5 g , 5 4 . 5 m m o l) の攪拌溶液に、塩化クロロアセチル (3 . 1 g , 2 7 . 2 5 m m o l) を、窒素雰囲気下、0 °C で滴加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で 1 6 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 1 0 % ~ 6 0 % の酢酸エチル) により精製し、6 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン (化合物 2 1 、 3 . 4 g 、 5 7 % 収率) を褐色固体として得た。 (C ₁₄ H ₆ F ₅ N O ₂) [M - 1] ⁻ についての MS (ESI) 計算値 , 3 1 5 . 2 ; 実測値 , 3 1 4 . 0 ; ^1H -NMR (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) δ 1 0 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 4 . 6 7 (s , 2 H) ; ^{19}F -NMR (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) δ - 1 4 3 . 6 3 , - 1 5 6 . 6 2 , - 1 6 2 . 7 5 。

20

30

【 0 2 9 6】

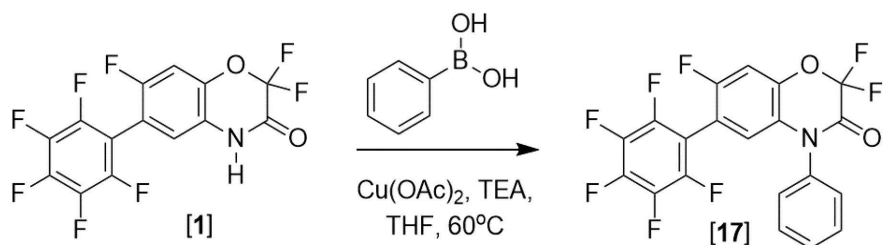
スキーム 8 のステップ 2 に示されるように、DMF (1 m L) 中の 6 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン (1 0 0 m g , 0 . 3 2 m m o l) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (1 2 4 m g , 0 . 3 8 m m o l) 及び臭化プロパルギル (4 5 m g , 0 . 3 8 m m o l) を添加した。得られた混合物を、室温で 1 6 時間攪拌し、次いで、以下の条件を使用して、分取 HPLC によって精製した - カラム : X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、1 9 m m × 2 5 0 m m 、1 0 μ m ; 移動相 A : 水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) 、移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 7 5 % B / A ~ 8 0 % B / A 、次いで 8 0 % B / A 、6 - (ペルフルオロフェニル) - 4 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (化合物 2 2 、 3 9 m g 、 3 4 %) を白色の固体として得た。 (C ₁₇ H ₈ F ₅ N O ₂) [M + 1] ⁺ についての MS (ESI) 計算値 , 3 5 4 . 0 ; 実測値 , 3 5 4 . 1 ; ^1H -NMR (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) δ 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 4 . 9 3 - 4 . 7 0 (m , 4 H) , 3 . 3 0 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) ; ^{19}F -NMR (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) δ - 1 4 3 . 0 6 , - 1 5 6 . 1 0 , - 1 6 2 . 6 9 。

40

実施例 7 . 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 6 - (ペルフルオロフェニル) - 4 - フェニル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンの調製 (化合物 1 7)

50

【化 6 3】



スキーム 9

10

【0297】

スキーム 9 に示されるように、THF (3 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (300 mg、0.81 mmol) 及びフェニルボロン酸 (594 mg、4.87 mmol) の攪拌溶液に、窒素下で 2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エタノール (986 mg、9.75 mmol) 及び酢酸銅 (II) (118 mg、0.65 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中の 30% ~ 80% アセトニトリル) によって精製し、次いで、更に以下の条件-カラム: X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30 × 150 mm、5 μm、移動相 A: 水 (10 mM の NH₄HCO₃)、移動相 B: アセトニトリル、勾配: 51% B / A ~ 73% B / A、次いで 73% B / A、を使用して分取逆相 HPLC によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-フェニル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 17、23 mg、35%) を白色の固体として得た。(C₂₀H₇F₈NO₂) についての GCMS 計算値, 445.0; 実測値, 445.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87-7.80 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.56-7.47 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.83, -116.15, -141.22, -153.75, -162.19。

20

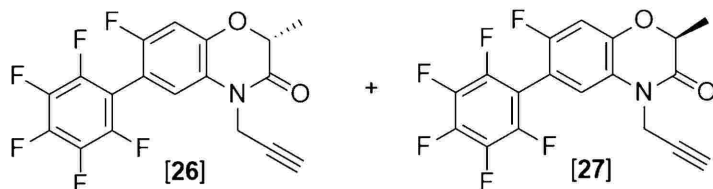
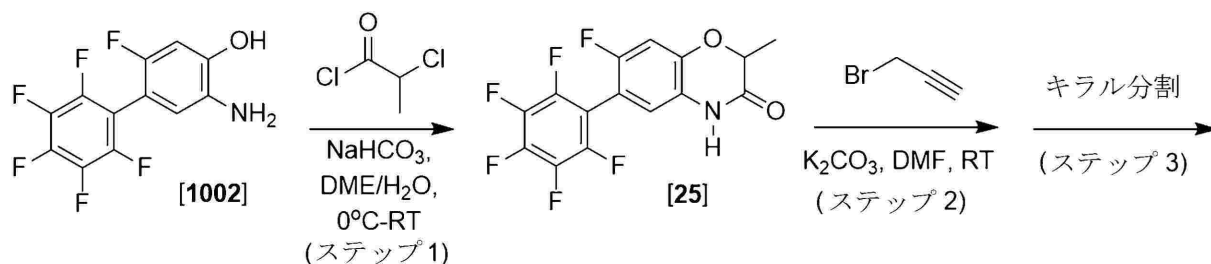
30

実施例 8. 7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 25)、(R)-7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 26)、及び (S)-7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 27) の調製

40

50

【化 6 4】



スキーム 10

10

【0298】

スキーム10のステップ1に示されるように、DME (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサフルオロ- [1, 1'-ビフェニル]-4-オール (100 mg、0.34 mmol) 及びNaHCO₃ (86 mg、1.02 mmol) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、0℃で2-クロロプロパノイルクロリド (65 mg、0.51 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下で室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をDMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (94 mg、0.68 mmol) を添加し、得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中の10%~60%アセトニトリル) によって精製し、7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物25、38 mg、32%収率) を白色の固体として得た。 (C₁₄H₃F₈NO₂) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 346.2; 実測値, 346.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 7.18 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 3H)。

30

【0299】

スキーム10のステップ2に示されるように、DMF (4 mL) 中の7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (390 mg、1.12 mmol), K₂CO₃ (310 mg、2.25 mmol) の攪拌混合物に、臭化プロパルギル (401 mg、3.37 mmol) を添加した。得られた混合物を、80℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0%~30%の酢酸エチル) により精製し、ラセミ7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (300 mg、69%収率) を褐色の油状物として得た。

40

【0300】

スキーム10のステップ3に示されるように、ラセミ7-フルオロ-2-メチル-6-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン (150 mg) を、以下の条件-カラム: CHIRALPAK AD-H, 2×25 cm, 5 μm、移動相A: ヘキサン、移動相B: 1:1 MeOH/EtOH、勾配: 5% B/A~5% B/Aを使用してキラル分取H

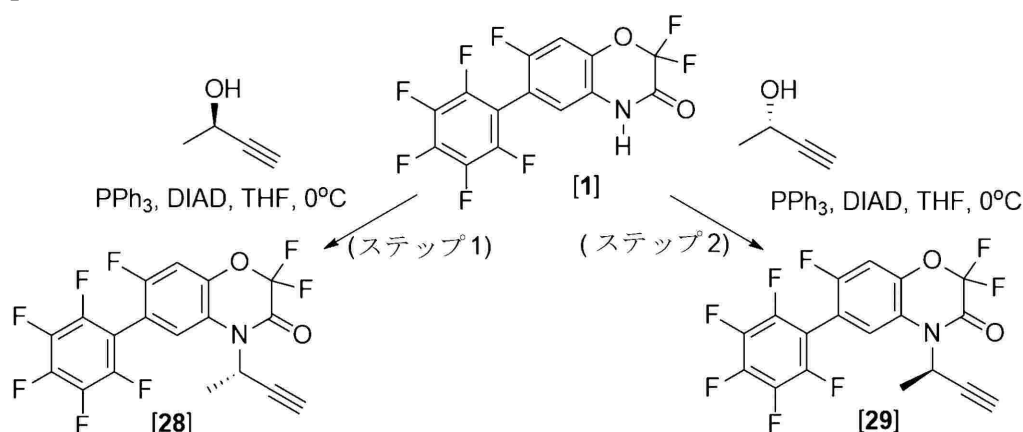
50

PLCによって分割して、(R)-7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物26、26mg、収率18%)を白色の固体として得た。

($C_{18}H_9F_6NO_2$) $[M+1]^+$ についてのMS(ESI)計算値, 386.1; 実測値, 386.1; ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.44(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.96(q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.77-4.72(m, 2H), 3.28(s, 1H), 1.51(d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -118.05, -140.67, -154.00, -162.27。また、より長い保持時間で回収し、(S)-7-フルオロ-2-メチル-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物27、35mg、23%収率)を白色の固体として得た。($C_{18}H_9F_6NO_2$) $[M+1]^+$ についてのMS(ESI)計算値386.1; 実測値, 386.1; ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.96(q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 3.28(s, 1H), 1.50(d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -118.04, -140.67, -153.97, -162.25。

実施例9. (S)-4-(ブタ-3-イン-2-イル)-2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物28)及び(R)-4-(ブタ-3-イン-2-イル)-2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物29)の調製

【化65】



スキーム11

【0301】

スキーム11のステップ1に示されるように、THF(5mL)中の(R)-ブタ-3-イン-2-オール(200mg、2.86mmol)、2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(703mg、1.90mmol)及びPPh₃(749mg、2.86mmol)の攪拌溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD、578mg、2.86mmol)を、窒素雰囲気下、0℃で滴加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層、を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、分取TLC(1:10EtOAc/石油エーテル)によって精製し、(S)-4-(ブタ-3-イン-2-イル)-2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物28、73mg、収率9%)を白色の固体として得た。($C_{18}H$

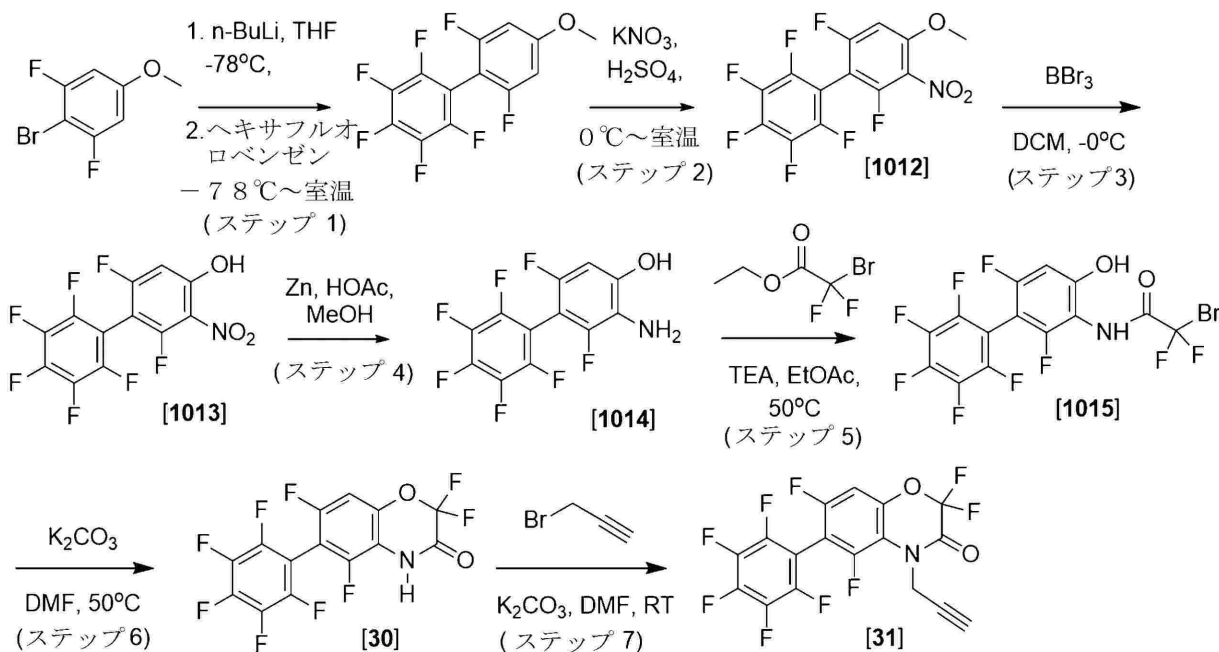
${}^7\text{F}_8\text{NO}_2$) についての GCMS 計算値, 421.0; 実測値, 421.0; ${}^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.84–7.74 (m, 1H), 5.98–5.86 (m, 1H), 3.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ${}^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.63, -77.16, -115.34, -140.69, -153.45, -162.12。

【0302】

同様に、スキーム 11 のステップ 2 に示されるように、ステップ 1 に記載と同様な手順を使用して、(R)-ブチル-3-イン-2-オールの代わりに (S)-ブチル-3-イン-2-オールを使用して、(R)-4-(ブタ-3-イン-2-イル)-2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 29、49 mg、収率 21%) を白色の固体として生成した: ($\text{C}_{18}\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}_2$) についての GCMS 計算値, 421.0; 実測値, 421.0; ${}^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.97–5.87 (m, 1H), 3.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ${}^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.75, -77.34, -115.34, -140.91, -153.37, -162.17。

実施例 10.2, 2, 5, 7-テトラフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 30) 及び 2, 2, 5, 7-テトラフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 31) の調製

【化 6 6】



スキーム 12

【0303】

スキーム 12 のステップ 1 に示されるように、窒素雰囲気下で、無水 THF (200 mL) 中の 2-ブロモ-1,3-ジフルオロ-5-メトキシベンゼン (20.0 g、90.1 mmol) の攪拌溶液に、n-BuLi (ヘキサン中の 2.5 M、39.6 mL、99.1 mmol) を -78°C で滴加した。添加が完了した後、-78°C で 15 分間攪拌を続け、-78°C でヘキサフルオロベンゼン (25.1 g、135.1 mmol) を滴加した

。得られた混合物を室温に温め、窒素下で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中0%～10%の酢酸エチル）により精製し、2, 2', 3, 4, 5, 6, 6'-ヘプタフルオロ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル（9.0 g、収率26%）を白色の固体として得た。（ $C_{13}H_5F_7O$ ）についてのGCMS計算値, 310.0；実測値, 310.0。

【0304】

スキーム12のステップ2に示されるように、DCM（20 mL）及び濃 H_2SO_4 （80 mL）中の2, 2', 3, 4, 5, 6, 6'-ヘプタフルオロ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル（8.0 g、25.8 mmol）の攪拌溶液に、0℃で少しずつ KNO_3 （2.6 g、25.8 mmol）を添加した。得られた溶液を、窒素下で20℃で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中0%～25%の酢酸エチル）によって精製し、2, 2', 3, 4, 5, 6, 6'-ヘプタフルオロ-4'-メトキシ-3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（化合物1012、5.5 g、収率54%）を黄色の固体として得た。（ $C_{13}H_4F_7NO_3$ ）についてのGCMS（ESI）計算値, 355.0；実測値, 355.0。

【0305】

スキーム12のステップ3に示されるように、窒素雰囲気下で、DCM（70 mL）中の2, 2', 3, 4, 5, 6, 6'-ヘプタフルオロ-4'-メトキシ-3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（5.5 g、15.5 mmol）の攪拌溶液に、 BBr_3 （19.4 g、77.4 mmol）を0℃で滴加した。溶液を窒素下、0℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-3'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（化合物1013、4.9 g、粗製物）を黄色の油状物として得た。（ $C_{12}H_2F_7NO_3$ ）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値, 339.9；実測値, 339.9。この材料は、後続の反応でそのまま使用した。

【0306】

スキーム12のステップ4に示されるように、EtOH（30 mL）及び H_2O （30 mL）中の2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-3'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（4.9 g、14.4 mmol）の攪拌溶液に、 $Na_2S_2O_4$ （12.5 g、71.8 mmol）を、20℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素下、100℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中の0%～30%酢酸エチル）によって精製し、3-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（化合物1014、3.9 g、78%収率）を黄色の固体として得た。（ $C_{12}H_4F_7NO$ ）[M+1]⁺についてのMS（ESI）計算値, 312.0；実測値, 311.9。

【0307】

スキーム12のステップ5に示されるように、EtOAc（50 mL）中の3-アミノ-2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（3.9 g、12.5 mmol）及びTEA（2.5 g、25.1 mmol）の攪拌溶液に、20℃で少しずつ2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル（5.1 g、25.1 mmol）を添加した。得られた混合物を、50℃で16時間、窒素下で攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（水中5%～70%アセトニトリル）によって精製し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-（2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-4'-ヒドロキシ

シー [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) アセトアミドを得た (化合物 1015, 1.5 g, 17% 収率) を得た。($C_{14}H_3BrF_9NO$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 465.9; 実測値, 465.8。

【0308】

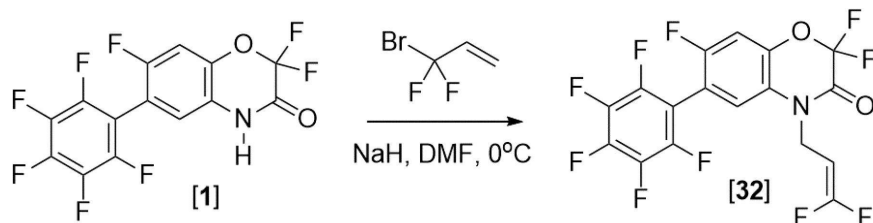
スキーム 12 のステップ 6 に示されるように、DMF (10 mL) 中の 2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2, 2', 3', 4', 5', 6, 6'-ヘプタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (1.0 g、2.1 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (591 mg、4.27 mmol) を 20°C で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素下、50°C で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0%~20% 酢酸エチル) によって精製し、2, 2, 5, 7-テトラフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 30、590 mg、71% 収率) を黄色の固体として得た。($C_{14}H_2F_9NO_2$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 385.9; 実測値, 385.9; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.6 Hz, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -76.31, -116.25, -124.01, -139.00, -151.21, -161.25。

【0309】

スキーム 12 のステップ 7 に示されるように、DMF (1 mL) 中の 2, 2, 5, 7-テトラフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (50 mg、0.13 mmol) の攪拌溶液に、臭化プロパルギル (17 mg、0.14 mmol) 及び K_2CO_3 (20 mg、0.14 mmol) を 20°C で添加した。得られた溶液を窒素下で 20°C で 16 時間攪拌し、次いで、逆相分取 HPLC によって、以下の条件-カラム: Xselect CSH C18 OBD カラム 30×150 mm 5 μm; 勾配: 60%~72% のアセトニトリル/0.1% のギ酸水溶液、を使用して精製し、2, 2, 5, 7-テトラフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 31、28 mg、収率 51%) を白色の固体として得た。($C_{17}H_4F_9NO_2$) についての GCMS 計算値, 425.0; 実測値, 425.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J=2.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -78.21, -112.89, -117.49, -138.75, -150.73, -161.14。

実施例 11. 4-(3, 3-ジフルオロアリル)-2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 32) の調製

【化 67】



スキーム 13

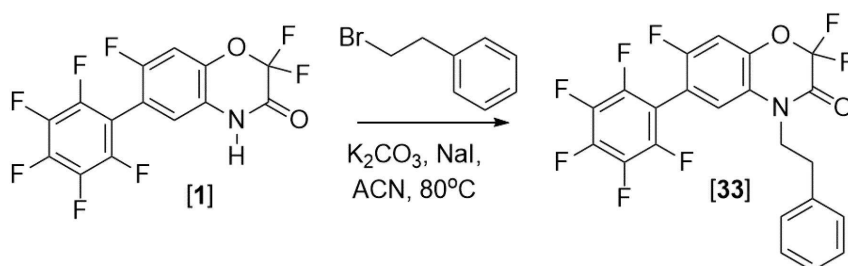
【0310】

スキーム 13 に示されるように、DMF (3 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (500 mg、1.35 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中の 60%、49 mg、

1.22 mmol) を 0℃ の窒素雰囲気下で少しずつ添加した。混合物を、0℃ で 30 分間、窒素雰囲気下で攪拌し、次いで、0℃ で 3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロパン-1-エン (255 mg、1.65 mmol) を滴加した。混合物を室温に温め、窒素下で 16 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 5% ~ 55% アセトニトリル) によって精製し、4-(3,3-ジフルオロアリル)-2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 32、200 mg、40% 収率) を白色の固体として得た。($C_{17}H_5F_{10}NO_2$) についての GCMS 計算値, 445.0; 実測値, 445.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.94-4.76 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.97, -85.19, -115.92, -140.67, -153.18, -162.08。

実施例 12. 2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-フェネチル-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オンの調製 (化合物 33)

【化 68】



スキーム 14

【0311】

スキーム 14 に示されるように、アセトニトリル (2 mL) 中の 2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (200 mg、0.54 mmol) 及び (2-ブロモエチル) ベンゼン (150 mg、0.81 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (150 mg、1.08 mmol) 及び NaI (41 mg、0.27 mmol) を 20℃ で添加した。得られた溶液を、80℃ で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0% ~ 25% の酢酸エチル) により精製し、2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-フェネチル-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 33、200 mg、収率 74%) を白色の固体として得た。($C_{22}H_{11}F_8NO_2$) [$M+1$] $^+$ についての MS (ESI) 計算値, 474.0; 実測値, 474.0; ^1H -NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.37 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 5H), 4.33 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -79.18, -117.29, -142.37, -156.38, -164.90。

実施例 13. 2,2,7-トリフルオロ-4-(2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 34) 及び 2,2,7-トリフルオロ-4-(3-メチルブタ-1,2-ジエン-1-イル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 35) の調製

10

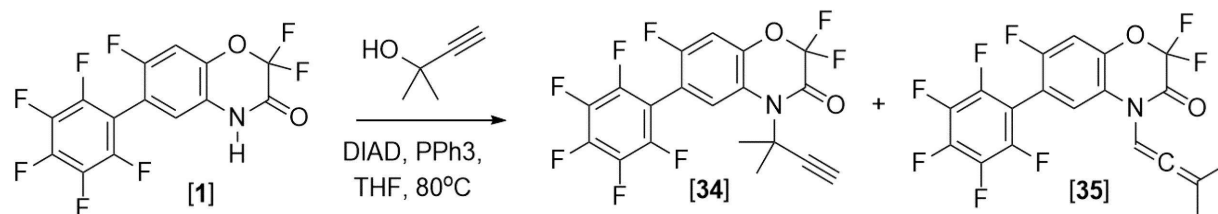
20

30

40

50

【化 6 9】



スキーム 1 5

【 0 3 1 2 】

スキーム 1 5 に示されるように、テトラヒドロフラン (4 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (300 mg、0.81 mmol) 及び 2-メチルブタ-3-イン-2-オール (342 mg、4.07 mmol) の攪拌溶液に、窒素下、23°C で PPh₃ (1.1 g、4.07 mmol) 及び DIAD (822 mg、4.07 mmol) を順次添加した。得られた溶液を、窒素下、80°C で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (5% - 65% アセトニトリル / 水) によって精製し、化合物の混合物を得た。粗混合物を、逆相分取 HPLC によって、以下の条件 - カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 250 mm, 5 µm; 勾配: 80% ~ 90% の MeOH / 0.1% のギ酸水溶液、を使用して更に精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 34、25.3 mg、収率 7%) を黄色の半固体として得た。(C₁₉H₉F₈NO₂) についての GCMS 計算値, 435.0; 実測値, 435.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 1.99 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -78.25, -114.71, -140.13, 153.50, -162.20。また、後の溶出化合物として、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(3-メチルブタ-1, 2-ジエン-1-イル)-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 35、81.5 mg、22% 収率) を白色の半固体として回収した。(C₁₉H₉F₈NO₂) についての GCMS 計算値, 435.0; 実測値, 435.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 1.81 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -74.90, -115.58, -140.75, 153.23, -162.07。

実施例 14. 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 36) 及び 2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 37) の調製。

10

20

30

40

50

ーオール (790 mg、2.58 mmol) の攪拌溶液に次亜硫酸ナトリウム (2.0 g、12.94 mmol) を添加した。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 25% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製し、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-オール (化合物 1018、580 mg、収率 59%) を黄色の固体として得た。($C_{12}H_6F_5NO$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 274.0; 実測値, 274.0。

【0316】

スキーム 16 のステップ 4 に示されるように、EtOAc (5 mL) 中の 5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-オール (580 mg, 2.10 mmol) 及びトリエチルアミン (427 mg, 4.21 mmol) の溶液に、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル (856 mg, 4.21 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (化合物 1019、800 mg、収率 75%) を褐色の油状物として得た。($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 429.9; 実測値, 430.0。

【0317】

スキーム 16 のステップ 5 に示されるように、DMF (10 mL) 中の 2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (870 mg、2.01 mmol) 及び K_2CO_3 (417 mg、3.02 mmol) の攪拌溶液を 50℃ で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (5% ~ 80% アセトニトリル / 水) により精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 36、250 mg、収率 31%) を褐色固体として得た。($C_{14}H_4F_7NO_2$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 350.0; 実測値, 350.2; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.34, -115.87, -116.95, -131.54, -134.11, -164.81。

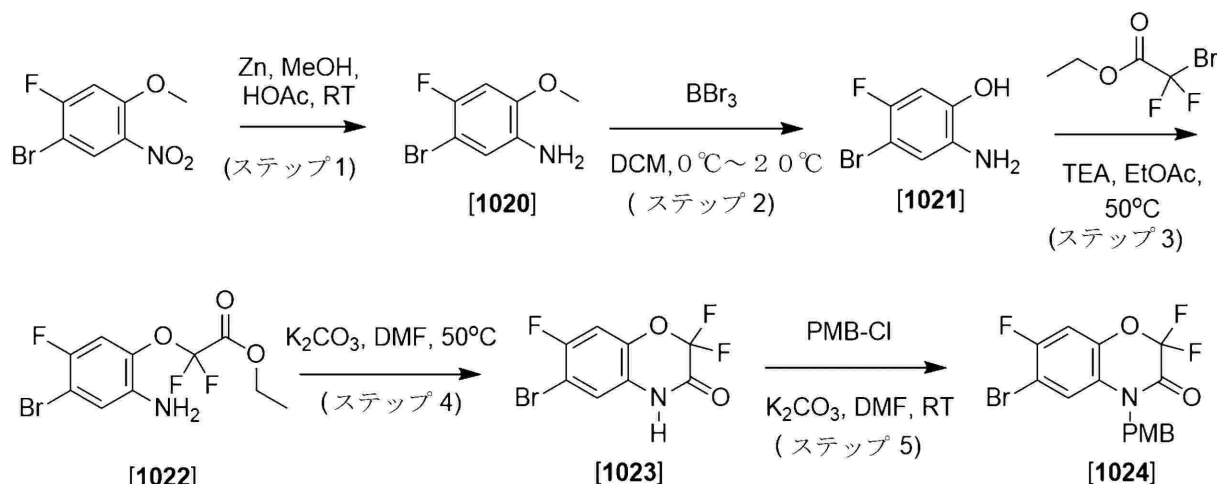
【0318】

スキーム 16 のステップ 6 に示されるように、DMF (1 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (100 mg、0.28 mmol) 及び K_2CO_3 (79 mg、0.57 mmol) の溶液に、臭化プロパルギル (68 mg、0.57 mmol) を添加した。得られた混合物を、25℃ で 16 時間攪拌し、次いで、逆相フラッシュクロマトグラフィー (5% ~ 70% のアセトニトリル / 水) により精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 37、47 mg、収率 42%) を白色の固体として得た。($C_{17}H_6F_7NO_2$) についての GCMS 計算値, 389.0, 実測値, 389.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.70 (m, 3H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.99, -115.19, -115.78, -131.27

, -133.64, -164.84.

実施例15. 6-ブロモ-2,2,7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物1024)の調製

【化71】



スキーム17

20

【0319】

スキーム17のステップ1に示されるように、MeOH(300mL)及び酢酸(30mL、0.52mol)中の1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン(30.0g、0.12mol)の溶液に、Zn粉末(39.5g、0.6mol)を少しずつ0°Cで添加した。次いで、得られた溶液を、20°Cで16時間攪拌し、濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%~50%酢酸エチル/石油エーテル)により精製し、5-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシアニリン(化合物1020、27.0g、収率78%)を黄色の固体として得た。(C₇H₇BrFNO)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 218.0; 実測値, 218.0。

30

【0320】

スキーム17のステップ2に示されるように、DCM(270mL)中の5-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシアニリン(27.0g、122.70mmol)の溶液に、BBr₃(154g、614mmol)を0°Cで少しずつ添加した。得られた溶液を20°Cで16時間攪拌し、氷/水のゆっくりとした添加によって希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~60%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製し、2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロフェノール(化合物1021、25.0g、89%収率)を褐色固体として得た。(C₆H₅BrFNO)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 204.0; 実測値, 204.0。

40

【0321】

スキーム17のステップ3に示されるように、EtOAc(180mL)中の2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロフェノール(18.0g、87.4mmol)及び2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(35.5g、175mmol)の溶液に、20°Cでトリエチルアミン(17.6g、175mmol)を添加した。得られた溶液を50°Cで2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~40%酢酸エチル/石油エーテル)により精製し、2-ブロモ-N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジフ

50

ルオロアセトアミド（化合物 1022、11.0 g、収率 31%）を褐色固体として得た。 $(C_8H_4Br_2F_3NO_2)$ $[M-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値, 360.0; 実測値, 360.0。

【0322】

スキーム 17 のステップ 4 に示されるように、DMF (70 mL) 中の 2-ブロモ-N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジフルオロアセトアミド (7.0 g、19.3 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (5.3 g、38.6 mmol) を 20°C で添加した。得られた溶液を 50°C で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 30% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製し、6-ブロモ-2,2,7-トリフルオロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン (化合物 1023, 4.0 g, 66% 収率) を褐色固体として得た。 $(C_8H_3BrF_3NO_2)$ $[M-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値, 280.0; 実測値, 280.0。

10

【0323】

スキーム 17 のステップ 5 に示されるように、DMF (20 mL) 中の 6-ブロモ-2,7-トリフルオロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン (2.0 g、7.09 mmol) の溶液に、p-メトキシベンジルクロリド (1.6 g、10.7 mmol) 及び K_2CO_3 (1.9 g、14.2 mmol) を 20°C で添加した。得られた溶液を 20°C で 16 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0% ~ 30% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製し、6-ブロモ-2,2,7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン (化合物 1024, 2.5 g, 78% 収率) を黄色の固体として得た。 $(C_{16}H_{11}BrF_3NO_3)$ についての GCMS 計算値, 401.0; 実測値, 401.0。

20

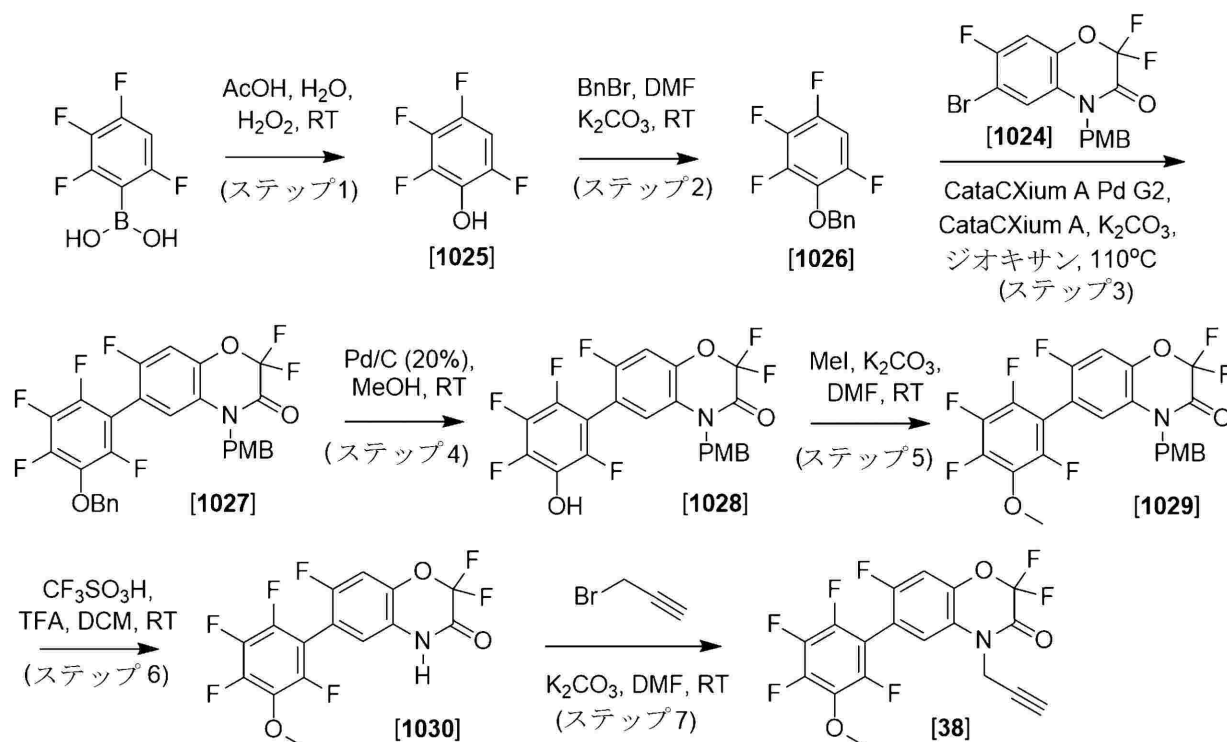
実施例 16. 2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 38) の調製

30

40

50

【化 7 2】



スキーム 1 8

【 0 3 2 4 】

スキーム 1 8 のステップ 1 に示されるように、酢酸 (2 mL) 及び水 (2 mL) 中の 2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニルボロン酸 (1.0 g、5.15 mmol)、 H_2O_2 (30%) (877 mg、25.8 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、25℃で 16 時間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェノール (化合物 1025、800 mg) を無色の油状物として得た。 $(\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_4\text{O})$ [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値、165.0; 実測値、165.0。この材料をそのまま後続の反応に使用した。

【 0 3 2 5 】

スキーム 1 8 のステップ 2 に示されるように、DMF (4 mL) 中の 2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェノール (800 mg、4.81 mmol)、 K_2CO_3 (1.0 g、7.23 mmol) の攪拌混合物に、臭化ベンジル (0.90 g、5.63 mmol) を、窒素雰囲気下、25℃で滴加した。得られた混合物を窒素下、25℃で 16 時間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (5%~78% アセトニトリル/水) によって精製し、2-(ベンジルオキシ)-1, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゼン (化合物 1026、480 mg、収率 38%) を無色の油状物として得た。 $(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_4\text{O})$ についての GCMS 計算値、256.1; 実測値、256.0。

【 0 3 2 6 】

スキーム 1 8 のステップ 3 に示されるように、ジオキサン (2 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)-1, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゼン (669 mg、2.61 mmol)、6-プロモ-2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン (700 mg、1.74 mmol) 及び K_2CO_3 (481 mg、3.48 mmol) の溶液に、ビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファン (62 mg、0.17 mmol) 及びクロロ[(ジアマンタン-1-イ

ル) (n-ブチル)ホスフィノ] [2-アミノ-1, 1-ビフェニル-2-イル]パラジウム(II) (116 mg、0.17 mmol)を20℃で添加した。混合物を窒素下、110℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~20%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製し、次いで逆相フラッシュクロマトグラフィー(5%~84%アセトニトリル/水)によって更に精製して、6-[3-(ベンジルオキシ)-2, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニル]-2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物1027、400 mg、収率39%)を褐色固体として得た。(C₂₉H₁₈F₇NO₄) についてのGCMS計算値, 577.1; 実測値, 577.1。

【0327】

スキーム18のステップ4に示されるように、メタノール(10 mL)中の6-[3-(ベンジルオキシ)-2, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニル]-2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(440 mg、0.76 mmol)の攪拌混合物に、窒素雰囲気下でPd/C(48.6 mg、0.45 mmol)を添加した。雰囲気を排気し、水素を3回充填した後、水素雰囲気下、25℃で2時間攪拌した。この後、水素雰囲気を除去し、混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を回収し、減圧下で濃縮し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物1028、380 mg、収率95%)を褐色固体として得た。(C₂₂H₁₂F₇NO₄) [M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 486.1; 実測値, 485.9。

【0328】

スキーム18のステップ5に示されるように、DMF(3 mL)中の2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(340 mg、0.69 mmol)の攪拌混合物に、ヨウ化メチル(119 mg、0.84 mmol)及びK₂CO₃(145 mg、1.04 mmol)を、窒素雰囲気下、25℃で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、25℃で2時間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(5%~28%アセトニトリル/水)によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物1029、300 mg、85%収率)を無色の油状物として得た。(C₂₃H₁₄F₇NO₄) についてのGCMS計算値, 501.1; 実測値, 501.1。

【0329】

スキーム18のステップ6に示されるように、DCM(2 mL)中の2, 2, 7-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(300 mg、0.59 mmol)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸(898 mg、6.0 mmol)及びTFA(682 mg、6.0 mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、20℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(5%~55%アセトニトリル/水)によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物1030、200 mg、83%収率)を黄色の油状物として得た。(C₁₅H₆F₇NO₃) [M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 381.0; 実測値, 381.0。

【0330】

スキーム18のステップ7に示されるように、DMF(1 mL)中の2, 2, 7-トリ

10

20

30

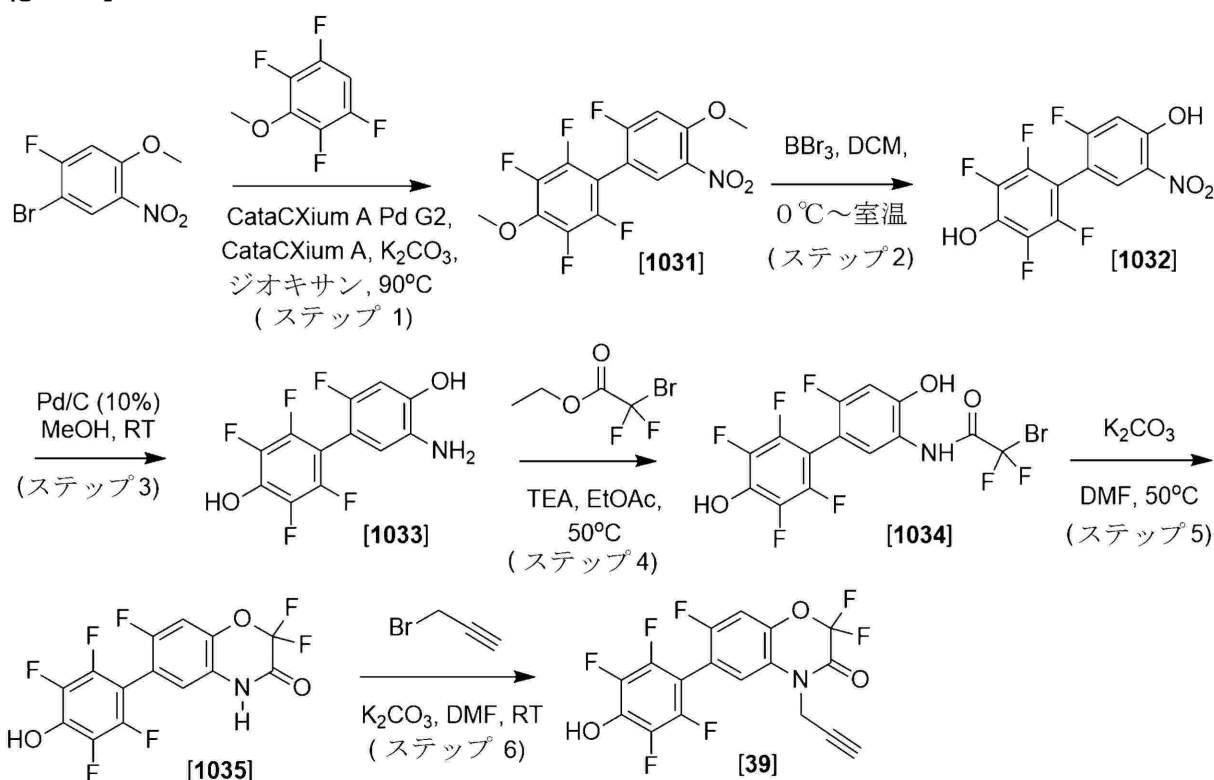
40

50

フルオロ-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン(180mg、0.47mmol)、臭化プロパルギル(84.2mg、0.71mmol)、及び K_2CO_3 (131mg、0.94mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、25℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(5%~64%アセトニトリル/水)によって精製し、2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物38、150mg、80%収率)を黄色の油状物として得た。 $(C_{18}H_8F_7NO_3)$ についてのGCMS計算値, 419.0; 実測値, 419.0; ^1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.7-7.71 (m, 2H), 4.88 (d, $J=2.4Hz$, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.44 (s, 1H); $^{19}F-NMR$ (377MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.94, -115.60, -134.37, -142.53, -148.47, -163.57。

10

実施例17.2, 2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンの調製(化合物39)
【化73】



20

30

スキーム19

40

【0331】

スキーム19のステップ1に示されるように、ジオキサソラン(100mL)中の1-ブromo-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン(10.0g、40.0mmol)の攪拌溶液に、2,3,5,6-テトラフルオロアニソール(10.8g、60.00mmol)、クロロ[(ジアダマンタン-1-イル)(n-ブチル)ホスフィノ][2-アミノ-1,1-ビフェニル-2-イル]パラジウム(II)(1.3g、2.0mmol)、ビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファン(0.70g、2.0mmol)、及び K_2CO_3 (11.1g、80.0mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、90℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで

50

抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0%～10%酢酸エチル／石油エーテル）によって精製し、黄色の固体として、2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-4, 4'-ジメトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（化合物1031、10.0 g、収率72%）を得た。（ $C_{14}H_8F_5NO_4$ ）についてのCGMS計算値, 349.0；実測値, 349.0。

【0332】

スキーム19のステップ2に示されるように、DCM（100 mL）中の2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-4, 4'-ジメトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（5.0 g、14.3 mmol）の攪拌溶液に、 BBr_3 （17.9 g、71.6 mmol）を0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で20℃で2時間攪拌し、0℃でMeOHでクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0%～5% MeOH／DCM）により精製し、2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジオール（化合物1032、4.0 g、収率87%）を黄色の固体として得た。（ $C_{12}H_4F_5NO_4$ ）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値, 320.0；実測値, 320.0。

【0333】

スキーム19のステップ3に示されるように、MeOH（50 mL）中の2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジオール（4.5 g、14.0 mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下でPd/C（450 mg、4.23 mmol）を添加した。雰囲気を水素に置き換え、得られた混合物を、水素雰囲気下で20℃で2時間攪拌した。水素雰囲気を除去した後、混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、5'-アミノ-2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジオール（化合物1033、4.0 g、収率98%）を濃緑色の固体として得た。（ $C_{12}H_6F_5NO_2$ ）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値, 290.0；実測値, 290.0。

【0334】

スキーム19のステップ4に示されるように、MeOH（40 mL）中の5'-アミノ-2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジオール（4.0 g、13.7 mmol）の攪拌溶液に、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル（8.4 g、41.2 mmol）及びトリエチルアミン（4.2 g、41.2 mmol）を添加した。得られた混合物を、50℃で16時間、窒素雰囲気下で攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0%～7% MeOH／DCM）により精製し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-{2', 3', 5', 6, 6'-ペンタフルオロ-4, 4'-ジヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル}アセトアミド（化合物1034、3.3 g、収率53%）を黄色の固体として得た。（ $C_{14}H_5BrF_7NO_3$ ）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値, 446.0；実測値, 446.0。

【0335】

スキーム19のステップ5に示されるように、DMF（20 mL）中の2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-{2', 3', 5', 6, 6'-ペンタフルオロ-4, 4'-ジヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル}アセトアミド（3.3 g、7.37 mmol）の攪拌溶液に、 K_2CO_3 （1.5 g、11.05 mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、50℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（5%～50%アセトニトリル／水）によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン（化合物1035、

10

20

30

40

50

1. 5 g, 56%収率)を黄色の固体として得た。 $(C_{14}H_4F_7NO_3)$ [M-1]⁻についてのMS (ESI) 計算値, 366.0; 実測値, 366.0。
[0336]

スキーム19のステップ6に示されるように、DMF (2 mL) 中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン (50 mg, 0.14 mmol) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、0℃で臭化プロパルギル (16.2 mg, 0.14 mmol) を滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で25℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0%~28% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン (化合物39, 26 mg, 収率51%) をオフホワイトの固体として得た。 $(C_{17}H_6F_7NO_3)$ [M-1]⁻についてのMS (ESI) 計算値, 404.0; 実測値, 403.9; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 4.88 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J=2.4 Hz, 1H)。 ^{19}F -NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75.03, -115.61, -143.82, -161.43。クロマトグラフィー精製からも、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物67) が単離された: $(C_{17}H_6F_7NO_3)$ [M-1]⁻についてのMS (ESI) 計算値, 404.0, 実測値403.9; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 1H)。 ^{19}F -NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75.23, -116.77, -142.59, -155.59及び2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物68) $(C_{20}H_8F_7NO_3)$ についてのGCMS 計算値, 443.0, 実測値443.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.45 (s, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.86, -115.59, -141.92, -155.51。

実施例18. 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物40) 及び2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物41) の調製

10

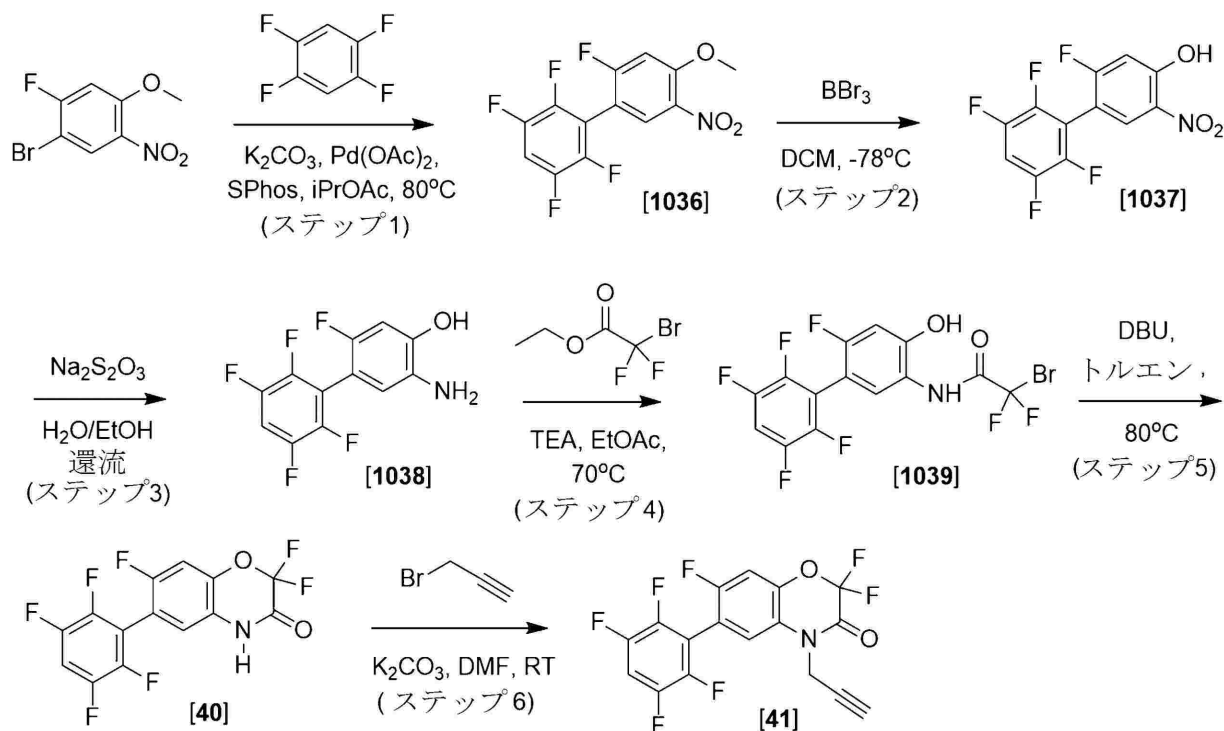
20

30

40

50

【化 7 4】



スキーム 20

【0337】

スキーム20のステップ1に示されるように、酢酸イソプロピル（20 mL）中のジシクロヘキシル（2', 6'-ジメトキシ[1, 1'-ビフェニル]-2-イル）ホスファン（Sphos、990 mg、2.40 mmol）、Pd(OAc)₂（270 mg、1.20 mmol）、及びK₂CO₃（3.3 g、24.0 mmol）の攪拌混合物に、窒素雰囲気下で室温で1, 2, 4, 5-テトラフルオロベンゼン（3.6 g、24.0 mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌し、酢酸イソプロピル（10 mL）中の1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン（3.0 g、12.0 mmol）を、80°Cで0.5時間かけて滴加した。混合物を80°Cで更に2時間攪拌し、揮発物を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0%~40%のEtOAc/石油エーテル）によって精製して、2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（化合物1036、1.5 g、収率35%）を紫色の固体として得た。（C₁₃H₆F₅NO₃）についてのGCMS計算値，319.0；実測値，319.0

30

【0338】

スキーム20のステップ2に示されるように、-78°CのDCM（15 mL）中の2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル（1.5 g、4.69 mmol）の混合物に、BBr₃（5.8 g、23.49 mmol）を滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、-78°Cで3時間攪拌し、室温で水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で約20%体積まで濃縮し、再度濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（化合物1037、1.3 g）を褐色固体として得た。（C₁₂H₄F₅NO₃）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値，304.0；実測値，304.0。この材料は、更に精製することなく後続のステップで使用した。

40

【0339】

スキーム20のステップ3に示されるように、EtOH（10 mL）及びH₂O（3 mL）中の2, 2', 3, 5, 6-ペンタフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール

] - 4 - オール (1.4 g、4.58 mmol) の攪拌溶液に、チオ硫酸ナトリウム (3.9 g、22.91 mmol) を少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、100℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - アミノ - 2, 2', 3', 5', 6' - ペンタフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - オール (化合物 1038、1.2 g) を黄色の固体として得た。 $(C_{12}H_5F_6NO)$ $[M-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値, 292.1; 実測値, 292.1。この材料は、後続の反応でそのまま使用した。

【0340】

スキーム 20 のステップ 4 に示されるように、EtOAc (5 mL) 中の 5 - アミノ - 2, 2', 3', 5', 6' - ペンタフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - オール (500 mg、1.81 mmol) 及びトリエチルアミン (184 mg、1.81 mmol) の溶液に、2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (369 mg、1.81 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で5時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 38% EtOAc / 石油エーテル) により精製し、2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ - N - (2', 3', 5', 6, 6' - ペンタフルオロ - 4 - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) アセトアミド (化合物 1039、300 mg、収率 38%) を褐色固体として得た。 $(C_{14}H_5BrF_7NO_2)$ $[M+1]^+$ についての MS (ESI) 計算値, 431.9; 実測値, 431.9。

【0341】

スキーム 20 のステップ 5 に示されるように、トルエン (5 mL) 中の 2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ - N - [2', 3', 5', 6, 6' - ペンタフルオロ - 4 - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] アセトアミド (500 mg、1.15 mmol) 及び 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU、178 mg、1.16 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 30% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製し、2, 2, 7 - トリフルオロ - 6 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニル) - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン (化合物 40、230 mg、収率 55%) を褐色固体として得た。 $(C_{14}H_4F_7NO_2)$ $[M-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値, 350.0; 実測値, 350.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.21, -116.80, -138.87, -141.58。

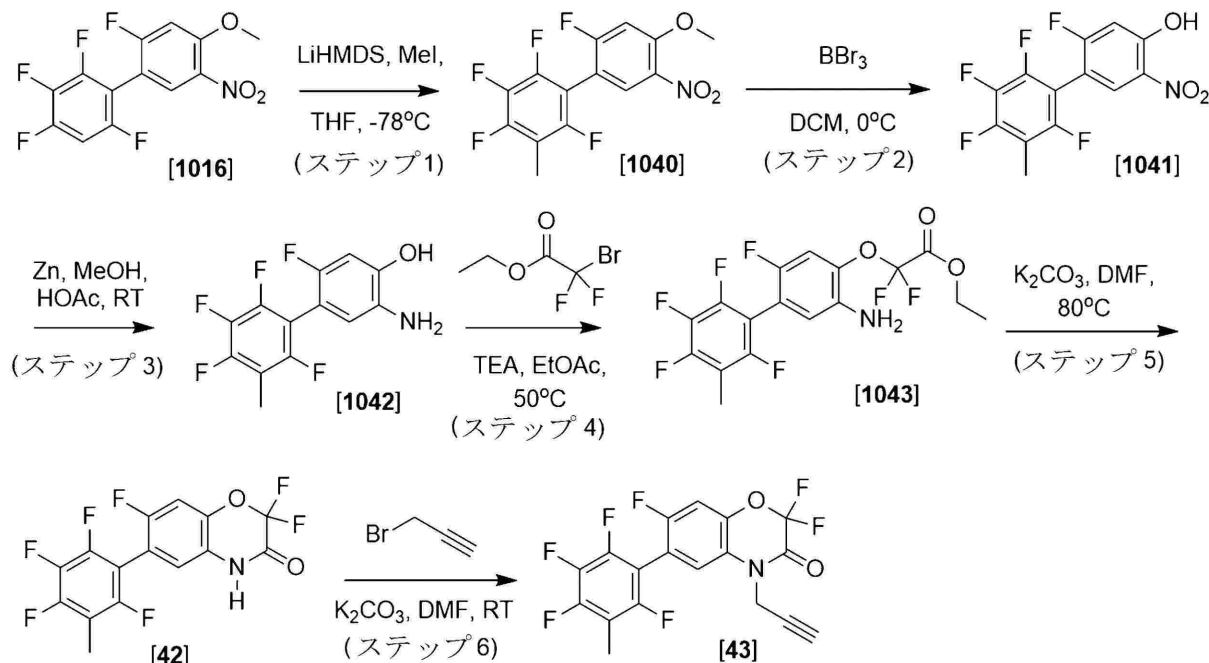
【0342】

スキーム 20 のステップ 6 に示されるように、DMF (1 mL) 中の 2, 2, 7 - トリフルオロ - 6 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニル) - 4H - 1, 4 - ベンゾ オキサジン - 3 - オン (50 mg、0.14 mmol) 及び K_2CO_3 (22 mg、0.15 mmol) の溶液に、臭化プロパルギル (19 mg、0.15 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、続いて、逆相 HPLC (53% ~ 68% アセトニトリル / 10 mM NH_4HCO_3 水溶液) を介して精製して、2, 2, 7 - トリフルオロ - 4 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニル) - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン (化合物 41、42.1 mg、75% 収率) を黄色の油状物として得た。 $(C_{17}H_6F_7NO_2)$ についての GCMS 計算値, 389.0; 実測値, 389.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 2.4

H z , 1 H) ; ^{19}F -NMR (3 7 6 M H z , D M S O - d_6) δ - 7 4 . 8 3 , - 1 1 5 . 6 7 , - 1 3 8 . 8 3 , - 1 4 1 . 0 1 .

実施例 1 9 . 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 6 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - 5 - メチルフェニル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (化合物 4 2) 及び 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 4 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - 5 - メチルフェニル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (化合物 4 3) の調製

【化 7 5】



スキーム 2 1

【 0 3 4 3 】

スキーム 2 1 のステップ 1 に示されるように、T H F (2 0 m L) 中の 2 , 2 ' , 3 , 4 , 6 - ペンタフルオロ - 4 ' - メトキシ - 5 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル (1 . 0 3 0 g 、 3 . 1 3 m m o l) の攪拌混合物に、ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム (L i H M D S 、 6 . 2 7 m m o l 、 T H F 中の 1 M) を、窒素雰囲気下、- 7 8 ° C で滴下した。得られた混合物を - 7 8 ° C で 3 0 分間攪拌し、ヨウ化メチル (0 . 7 g 、 4 . 7 0 m m o l) を窒素雰囲気下、- 7 8 ° C で添加した。混合物を、窒素下、- 7 8 ° C で 4 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製し、2 , 2 ' , 3 , 4 , 6 - ペンタフルオロ - 4 ' - メトキシ - 5 - メチル - 5 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル (化合物 1 0 4 0 、 8 0 0 m g 、 収率 7 7 %) を黄色の固体として得た。 (C ₁₄ H ₈ F ₅ N O ₃) についての G C M S 計算値 , 3 3 3 . 0 ; 実測値 , 3 3 3 . 0 .

【 0 3 4 4 】

スキーム 2 1 のステップ 2 に示されるように、D C M (2 0 m L) 中の 2 , 2 ' , 3 , 4 , 6 - ペンタフルオロ - 4 ' - メトキシ - 5 - メチル - 5 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル (8 0 0 m g 、 2 . 4 0 m m o l) の攪拌混合物に、三臭化ホウ素 (3 . 7 g 、 1 2 . 0 0 m m o l) を窒素雰囲気下、0 ° C で滴加した。得られた混合物を 0 ° C で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製し、2 - (6 - アミノ - 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 3 - オキサ - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) 酢酸メチル (化合物 1 0 4 1 、 7 1 0 . 0 m g 、 収率 9 3 %) を黄色の

油状物として得た。 $(C_{13}H_6F_5NO_3)$ $[M-1]^-$ についてのMS (ESI) 計算値, 318.0; 実測値, 318.0。

【0345】

スキーム21のステップ3に示されるように、酢酸(0.2 mL)及びMeOH(20 mL)中の2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(710 mg、2.22 mmol)の攪拌混合物に亜鉛粉末(727 mg、11.1 mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、 $NaHCO_3$ で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~50%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製し、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(化合物1042、560 mg、収率87%)を褐色固体として得た。 $(C_{13}H_8F_5NO)$ $[M-1]^-$ についてのMS (ESI) 計算値, 288.0; 実測値, 288.0。

【0346】

スキーム21のステップ4に示されるように、酢酸エチル中(15 mL)の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(600 mg、2.08 mmol)の攪拌混合物に、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル(632 mg、3.11 mmol)及びトリエチルアミン(420 mg、4.15 mmol)を添加した。得られた混合物を、50℃で16時間、窒素雰囲気下で攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~50%酢酸エチル/石油エーテル)により精製し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド(化合物1043、550 mg、収率59%)を褐色固体として得た。 $(C_{15}H_7BrF_7NO_2)$ $[M-1]^-$ についてのMS (ESI) 計算値, 444.0; 実測値, 444.0。

【0347】

スキーム21のステップ5に示されるように、DMF(10 mL)中の2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド(550 mg、1.23 mmol)の攪拌混合物に、 K_2CO_3 (511 mg、3.70 mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%~50%の酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-メチルフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物42、360 mg、収率80%)を褐色の固体として得た。 $(C_{15}H_6F_7NO_2)$ $[M-1]^-$ についてのMS (ESI) 計算値, 364.0; 実測値, 364.0; ^1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.17(s, 1H), 7.64(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.18(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.24(s, 3H); ^{19}F -NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -75.25, -116.88, -120.24, -135.31, -138.86, -165.49。

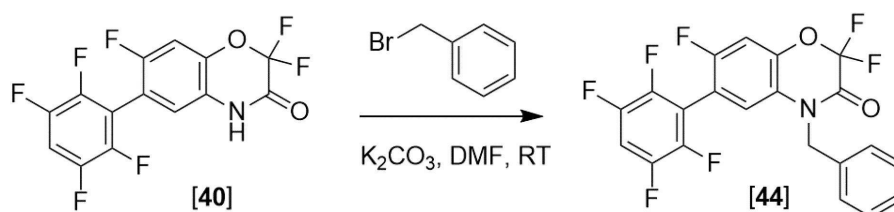
【0348】

スキーム21のステップ6に示されるように、DMF(6 mL)中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-メチルフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(180.0 mg、0.49 mmol)の攪拌溶液に、臭化プロパルギル(70.4 mg、0.59 mmol)及び K_2CO_3

(204.4 mg、1.48 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(5%~50%アセトニトリル/水)によって精製し、2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-メチルフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物43、148.0 mg、75%収率)を無色の油状物として得た。(C₁₈H₈F₇NO₂) についてのGCMS計算値, 403.0; 実測値, 403.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.69 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 3H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -74.98, -115.72, -119.75, -134.88, -138.34, -165.51。

実施例20. 4-ベンジル-2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物44)の調製

【化76】



スキーム22

【0349】

スキーム22に示されるように、DMF(1 mL)中の2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(50 mg、0.14 mmol)及びK₂CO₃(39 mg、0.28 mmol)の混合物に、臭化ベンジル(29 mg、0.17 mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌し、次いで、逆相HPLC(60%~72%のアセトニトリル/10 mMのNH₄HCO₃水溶液)により精製して、4-ベンジル-2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物44、43 mg、収率68%)を白色の固体として得た。(C₂₁H₁₀F₇NO₂) についてのGCMS計算値, 441.1; 実測値, 441.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 5.28 (s, 2H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.87, -115.89, -138.90, -141.20。

実施例21. 2,2,7-トリフルオロ-4-メチル-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-メトキシフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物45)及び2,2,7-トリフルオロ-4-メチル-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物46)の調製

10

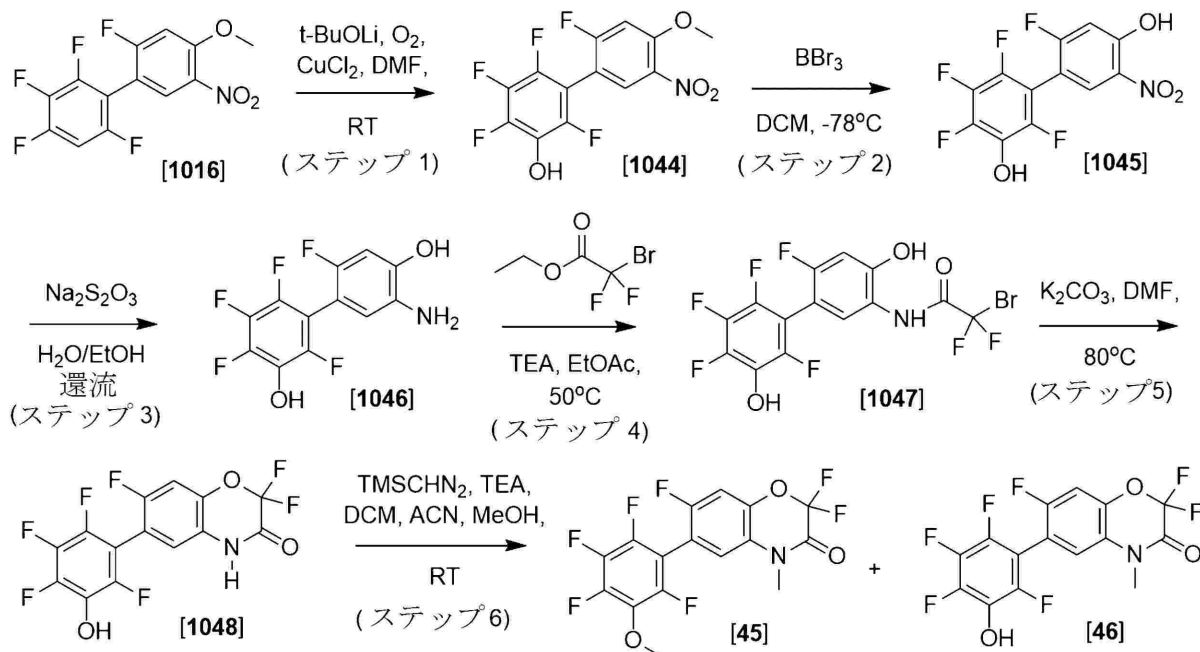
20

30

40

50

【化 7 7】



スキーム 2 3

【0 3 5 0】

スキーム 2 3 のステップ 1 に示されるように、DMF (30 mL) 中の 2, 2', 3, 4, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (3.0 g、9.40 mmol) の脱気混合物に、酸素雰囲気下で CuCl_2 (0.6 g、4.70 mmol) 及び $t\text{-BuOLi}$ (1.5 g、18.80 mmol) を添加した。混合物を、 O_2 雰囲気下、室温で 16 時間攪拌し、水で希釈し、ギ酸で pH 2~4 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (30%~50% アセトニトリル/水) により精製し、2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-オール (化合物 1044、850 mg、収率 25%) を黄色の固体として得た；($\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}_4$) $[\text{M}-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値、334.0；実測値、334.0。

【0 3 5 1】

スキーム 2 3 のステップ 2 に示されるように、DCM (10 mL) 中の 2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-オール (850 mg、2.54 mmol) の溶液に、三臭化ホウ素 (3.2 g、12.7 mmol) を、窒素雰囲気下、 -78°C で滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で -78°C で 3 時間攪拌し、室温に温め、次いで更に 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 4'-ジオール (化合物 1045、850 mg、収率 78%) を黄色の固体として得た。($\text{C}_{12}\text{H}_4\text{F}_5\text{NO}_4$) $[\text{M}-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値、320.0；実測値、319.8。

【0 3 5 2】

スキーム 2 3 のステップ 3 に示されるように、エタノール (9 mL) 及び H_2O (3 mL) 中の 2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 4'-ジオール (850 mg、2.70 mmol) の溶液に、次亜硫酸ナトリウム (2.4 g、14.01 mmol) を添加した。得られた混合物を、 100°C で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、5'-アミノ

−2, 2', 4, 5, 6−ペンタフルオロ−[1, 1'−ビフェニル]−3, 4'−ジオール (化合物1046、850mg) を黄色の固体として得た。($C_{12}H_6F_5NO_2$)

[M−1][−]についてのMS (ESI) 計算値, 290.0; 実測値, 289.9。この材料をそのまま後続の反応に使用した。

[0353]

スキーム23のステップ4に示されるように、酢酸エチル (10mL) 中の5'−アミノ−2, 2', 4, 5, 6−ペンタフルオロ−[1, 1'−ビフェニル]−3, 4'−ジオール (850mg、2.92mmol) の混合物に、トリエチルアミン (325mg、3.21mmol) 及び2−ブロモ−2, 2'−ジフルオロ酢酸エチル (652mg、3.21mmol) を、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を、窒素下、50℃で3時間 10
 攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2−ブロモ−2, 2'−ジフルオロ−N−(2', 3', 4', 6, 6'−ペンタフルオロ−4, 5'−ジヒドロキシ−[1, 1'−ビフェニル]−3−イル) アセトアミド (化合物1047、950mg、粗製物) を黄色の油状物として得た。($C_{14}H_5BrF_7NO_3$) [M−1][−]についてのMS (ESI) 計算値, 445.9; 実測値, 445.9。

[0354]

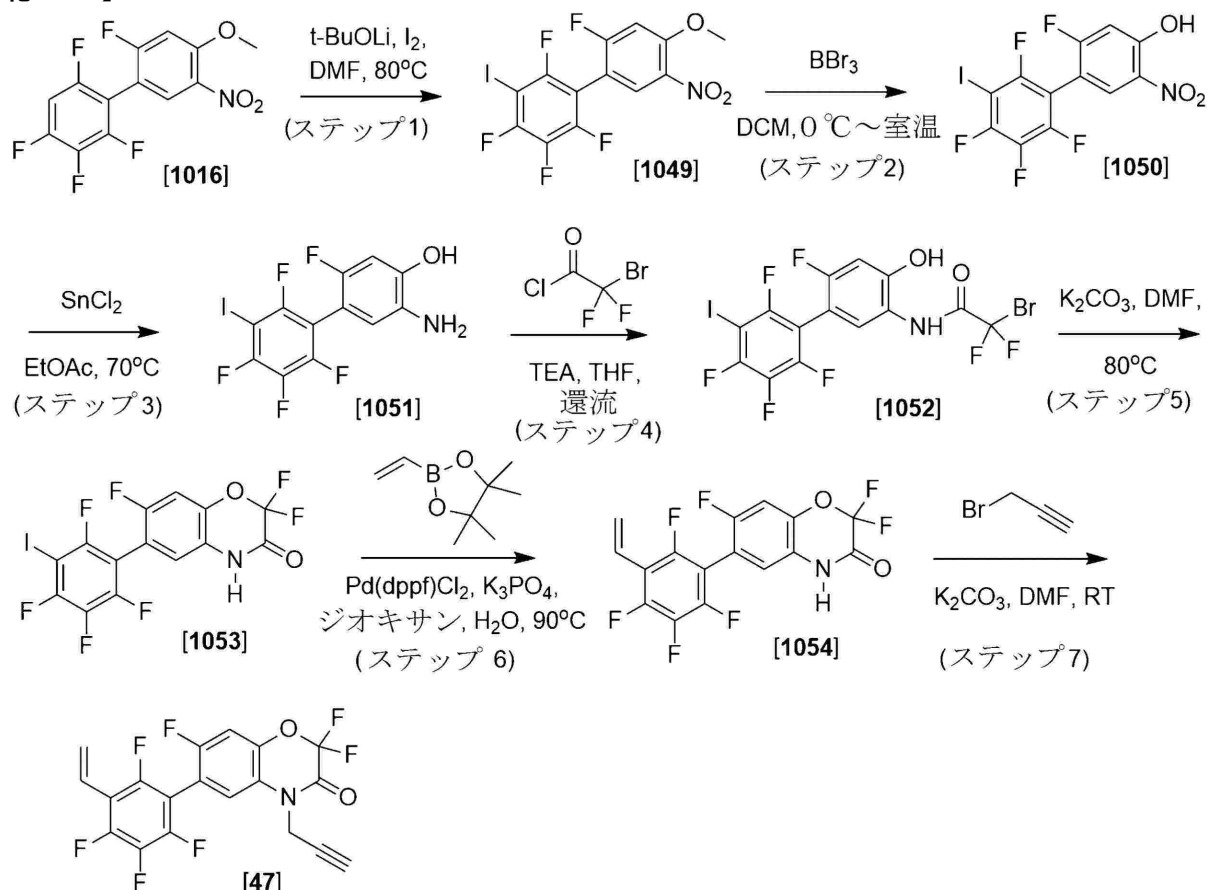
スキーム23のステップ5に示されるように、DMF (10mL) 中の2−ブロモ−2, 2'−ジフルオロ−N−(2', 3', 4', 6, 6'−ペンタフルオロ−4, 5'−ジヒドロキシ−[1, 1'−ビフェニル]−3−イル) アセトアミド (950mg、2.12mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (879mg、6.36mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ギ酸でpH 1〜3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (20%〜60% アセトニトリル/水) により精製し、2, 2, 7−トリフルオロ−6−(2, 3, 4, 6−テトラフルオロ−5−ヒドロキシフェニル) −2H−ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン−3 (4H) −オン (化合物1048、150mg、19%収率) を褐色黄色の固体として得た。($C_{14}H_4F_7NO_3$) [M−1][−]についてのMS (ESI) 計算値, 366.0; 実測値, 366.0; ^1H −NMR (400MHz, DMSO−d₆) δ 12.14 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H); ^{19}F −NMR (376MHz, DMSO−d₆) δ −75.27, −116.82, −138.63, −150.19, −152.90, −165.02。 20

[0355]

スキーム23のステップ6に示されるように、DCM (1mL)、MeOH (0.1mL) 及びアセトニトリル (1mL) 中の2, 2, 7−トリフルオロ−6−(2, 3, 4, 6−テトラフルオロ−5−ヒドロキシフェニル) −2H−ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン−3 (4H) −オン (150mg、0.41mmol) 及びトリエチルアミン (54mg、0.53mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で0℃でトリメチルシリルジアゾメタン (0.49mL, ヘキサン中2M) を添加した。得られた混合物を、室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (20%〜40% アセトニトリル/水) により精製し、2, 2, 7−トリフルオロ−4−メチル−6−(2, 3, 4, 6−テトラフルオロ−5−メトキシフェニル) −2H−ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン−3 (4H) −オン (化合物45、31mg、20%収率) を黄色の油状物として得た。($C_{16}H_8F_7NO_3$) についてのGCMS 計算値, 395.0; 実測値, 395.1; ^1H −NMR (400MHz, DMSO−d₆) δ 7.85−7.65 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。また、2, 2, 7−トリフルオロ−4−メチル−6−(2, 3, 4, 6−テトラフルオロ−5−ヒドロキシフェニル) −2H−ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン−3 (4H) −オン (化合物46、6.7mg、4%) を黄色の油状物として単離した: ($C_{15}H_6F_7NO_3$) についてのGCMS 計算値 40

， 380.0；実測値， 379.9； $^1\text{H-NMR}$ （300MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.79–7.66（m， 2H）， 3.63（s， 3H）。

実施例 22.2， 2， 7-トリフルオロ-4-（プロパ-2-イン-1-イル）-6-（2， 3， 4， 6-テトラフルオロ-5-ビニルフェニル）-2H-ベンゾ [b] [1， 4] オキサジン-3（4H）-オン（化合物 47）の調製
【化 78】



スキーム 24

【0356】

スキーム 24 のステップ 1 に示されるように、DMF（10 mL）中の 2， 2'， 3， 4， 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1， 1'-ビフェニル（1.0 g、3.13 mmol）の攪拌混合物に、 $t\text{-BuOLi}$ （0.30 g、3.76 mmol）及びヨウ素（0.80 g、3.13 mmol）を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（0%～70%アセトニトリル／水）によって精製し、2， 2'， 3， 4， 6-ペンタフルオロ-5-ヨード-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1， 1'-ビフェニル（化合物 1049、660 mg、収率 47%）を黄色の固体として得た。（ $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{F}_5\text{INO}_3$ ）についての GCMS 計算値， 444.9；実測値， 444.9。

【0357】

スキーム 24 のステップ 2 に示されるように、DCM（15 mL）中の 2， 2'， 3， 4， 6-ペンタフルオロ-5-ヨード-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1， 1'-ビフェニル（660 mg、1.48 mmol）の攪拌混合物に、三臭化ホウ素（1.8 g、7.41 mmol）を、窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を 0℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（

0%～15%酢酸エチル／石油エーテル)によって精製し、2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-ヨード-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(化合物1050、580mg、90%収率)を褐色の油状物として得た。(C₁₂H₃F₅INO₃)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 430.0;実測値, 430.0。

【0358】

スキーム24のステップ3に示されるように、EtOAc(20mL)中の2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-ヨード-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(580mg、1.32mmol)の攪拌混合物に、SnCl₂(1.3g、7.14mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、70℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%～35%酢酸エチル／石油エーテル)によって精製し、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-ヨード-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(化合物1051、330mg、収率56%)を黄色の固体として得た。(C₁₂H₅F₅INO)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 400.0;実測値, 400.0。

【0359】

スキーム24のステップ4に示されるように、THF(10mL)中の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-ヨード-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(280mg、0.69mmol)の攪拌混合物に、ブロモジフルオロアセチルクロリド(203mg、1.04mmol)及びトリエチルアミン(141mg、1.39mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、100℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0%～35%酢酸エチル／石油エーテル)によって精製し、2-ブromo-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-ヨード-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド(化合物1052、340mg、収率87%)を黄色の固体として得た。(C₁₄H₄BrF₇INO₂)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 556.0;実測値, 556.0。

【0360】

スキーム24のステップ5に示されるように、DMF(10mL)中の2-ブromo-2, 2-ジフルオロ-N-(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-ヨード-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド(310mg、0.56mmol)の攪拌混合物に、K₂CO₃(230mg、1.66mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0%～35%酢酸エチル／石油エーテル)によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヨードフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物1053、200mg、75%収率)を黄色の油状物として得た。(C₁₄H₃F₇INO₂)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値, 476.0;実測値, 476.0。

【0361】

スキーム24のステップ6に示されるように、ジオキサン(5mL)及びH₂O(0.5mL)中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ヨードフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(100mg、0.21mmol)の攪拌混合物に、2-エテニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(39mg、0.25mmol)、Pd(dppf)Cl₂(15mg、0.02mmol)及びK₃PO₄(133mg、0.63mmol)

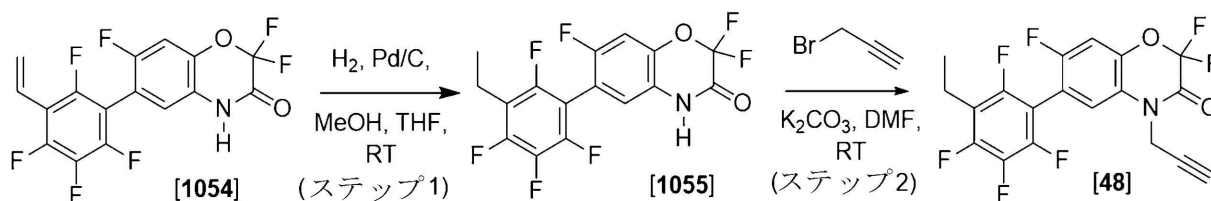
l) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、80℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、分取-TLC (1:5 EtOAc / 石油エーテル) によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ビニルフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物1054、70mg、88%収率) を黄色の油状物として得た。($C_{16}H_6F_7NO_2$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 376.0; 実測値, 376.0。

[0362]

スキーム24のステップ7に示されるように、DMF (3mL) 中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ビニルフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (60mg、0.16mmol) の攪拌溶液に、臭化プロパルギル (23mg、0.19mmol) 及び K_2CO_3 (66mg、0.48mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~15% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ビニルフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物47、37mg、収率56%) を明るい油状物として得た。($C_{19}H_8F_7NO_2$) についてのGCMS 計算値, 415.0; 実測値, 415.0; ^1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.76-7.74 (m, 2H), 6.78-6.66 (m, 1H), 6.05 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.44 (s, 1H); ^{19}F -NMR (376MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.96, -115.67, -119.12, -135.03, -135.41, -164.64。

実施例23. 6-(3-エチル-2, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンの調製 (化合物48)

[化79]



スキーム25

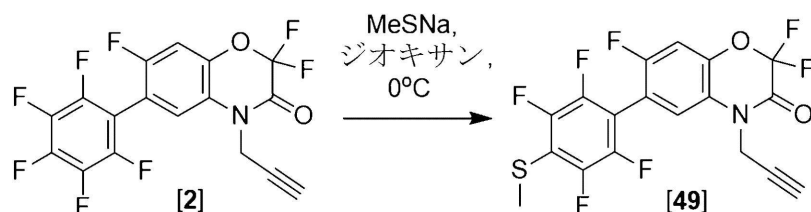
[0363]

スキーム25のステップ1に示されるように、MeOH (2mL) 及びTHF (2mL) 中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-ビニルフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (80mg、0.21mmol) の攪拌混合物に、窒素下でPd/C (10%、20mg) を添加した。雰囲気水を水素に置き換え、混合物を室温で4時間攪拌した。水素雰囲気を除去した後、固体をセライトパッドを通して濾去し、濾液を収集し、揮発物を減圧下で除去して、6-(3-エチル-2, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物1055、50mg、60%収率) を褐色の油状物として得た。($C_{16}H_8F_7NO_2$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 378.0; 実測値, 378.0。

[0364]

スキーム 25 のステップ 2 に示されるように、DMF (2 mL) 中の 6-(3-エチル-2,4,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (50 mg、0.13 mmol) の攪拌溶液に、臭化プロパルギル (19 mg、0.15 mmol) 及び K_2CO_3 (55 mg、0.39 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 25℃ で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (20%~70% アセトニトリル/水) によって精製し、6-(3-エチル-2,4,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 48、13 mg、24% 収率) を無色の油状物として得た。 ($C_{19}H_{10}F_7NO_2$) についての GCMS 計算値, 417.1; 実測値, 417.0; ^1H -NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.59-7.57 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 4.91~4.89 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -78.88, -116.82, -123.84, -139.44, -139.86, -167.94。

実施例 24. 2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メチルチオ)フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 49) の調製 [化 80]



スキーム 26

【0365】

スキーム 26 に示されるように、ジオキサン (3 mL) 中の 2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (200 mg、0.49 mmol) の攪拌溶液に、チオメトキシドナトリウム (34.0 mg、0.49 mmol) を添加した。得られた混合物を、20℃ で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0%~10% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製し、2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メチルチオ)フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 49、40 mg、19% 収率) を白色の固体として得た。 ($C_{18}H_8F_7NO_2S$) についての GCMS 計算値 435.0; 実測値 434.9; ^1H -NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, クロロホルム- d) δ -77.00, -113.18, -134.54, -140.64。

実施例 25. 2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (化合物 50) の調製

10

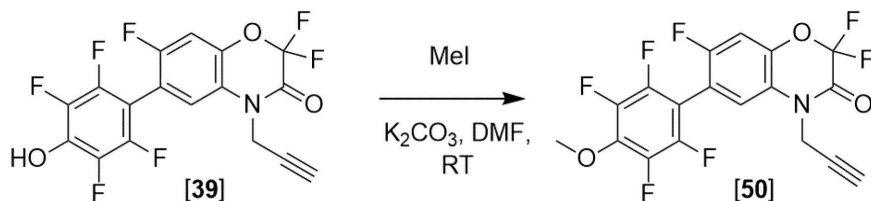
20

30

40

50

【化 8 1】



スキーム 27

【0366】

10

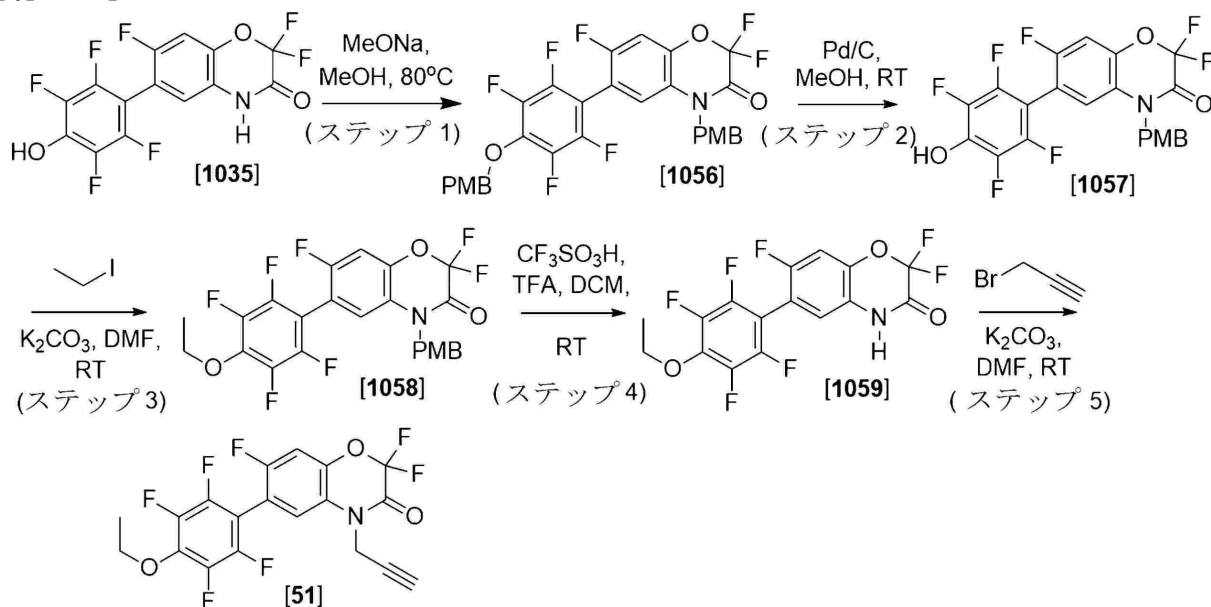
スキーム 27 に示されるように、DMF (2 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (50 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に、ヨウ化メチル (21 mg、0.15 mmol) 及び K_2CO_3 (26 mg、0.18 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、分取-TLC (25% EtOAc / 石油エーテル) によって精製し、(水中 5% ~ 60% アセトニトリル) を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって更に精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 50) (13 mg、25% 収率) を白色の固体として得た。($C_{18}H_8F_7NO_3$) $[M+1]^+$ についての MS (ESI) 計算値、420.0; 実測値 420.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87-7.64 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.38 (s, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.92, -115.62, -142.27, -157.65。

20

30

実施例 26. 6-(4-エトキシ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 51) の調製

【化 8 2】



40

スキーム 28

【0367】

50

スキーム 28 のステップ 1 に示されるように、DMF (10 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (1.0 g、2.72 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.1 g、8.16 mmol) 及び 4-メトキシベンジルクロリド (1.0 g、6.8 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、20℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~50% の酢酸エチル) により精製し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(4-メトキシベンジル) オキシ) フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 1056、804 mg、収率 48%) を白色の固体として得た。($C_{30}H_{20}F_7NO_5$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 606.0; 実測値 606.2。

10

【0368】

スキーム 15 のステップ 2 に示されるように、メタノール (10 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(4-メトキシベンジル) オキシ) フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (804 mg、1.41 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で Pd/C (161 mg、20 重量/重量%) を添加した。雰囲気水を水素ガスに置き換え、混合物を水素下、20℃で2時間攪拌した。水素を除去し、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 1057、750 mg、粗製) を黄色の固体として得た。($C_{22}H_{12}F_7NO_4$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 486.0; 実測値 486.1

20

【0369】

スキーム 15 のステップ 3 に示されるように、DMF (3 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (200 mg、0.44 mmol) の溶液に、ヨードエタン (84 mg、0.53 mmol) 及び K_2CO_3 (93 mg、0.66 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、20℃で1時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0%~50% 酢酸エチル) によって精製し、6-(4-エトキシ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 1058、160 mg、収率 97%) を黄色の固体として得た。($C_{24}H_{16}F_7NO_4$) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 514.1; 実測値 514.0。

30

【0370】

スキーム 15 のステップ 4 に示されるように、DCM (2 mL) 中の 6-(4-エトキシ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (150 mg、0.29 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (332 mg、2.91 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (437 mg、2.91 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、20℃で1時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0%~70% 酢酸エチル) によって精製し、6-(4-エトキシ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)

40

50

ーオン（化合物1059、70mg、60%収率）を黄色の油状物として得た。（ $C_{16}H_8F_7NO_3$ ） $[M-1]^-$ についてのMS（ESI）計算値，394.0；実測値394.0。

【0371】

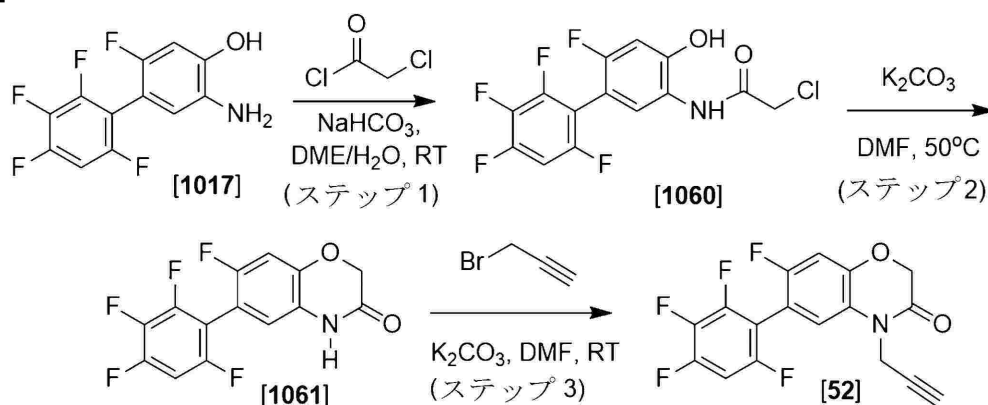
スキーム15のステップ5に示されるように、DMF（2mL）中の6-（4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル）-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン（68mg、0.17mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （48mg、0.34mmol）及び臭化プロパルギル（31mg、0.25mmol）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、20℃で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（水中5%～70%アセトニトリル）によって精製し、6-（4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル）-2,2,7-トリフルオロ-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物51、59mg、78%収率）を白色の固体として得た。（ $C_{19}H_{10}F_7NO_3$ ）についてのGCMS計算値，433.0；実測値，433.1； ^1H -NMR（400MHz， $DMSO-d_6$ ） δ 7.80-7.72（m，2H），4.88（d， $J=2.4$ Hz，2H），4.40（q， $J=7.2$ Hz，2H），3.45（s，1H），1.39（t， $J=7.2$ Hz，3H）； ^{19}F -NMR（376MHz， $DMSO-d_6$ ） δ -74.88，-115.55，-142.21，-156.98。

10

20

実施例27. 7-フルオロ-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-6-（2,3,4,6-テトラフルオロフェニル）-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物52）の調製

【化83】



30

スキーム29

【0372】

スキーム29のステップ1に示されるように、DME（1.5mL）及び H_2O （1.5mL）中の5-アミノ-2,2',3',4',6'-ペンタフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-オール（250mg、0.91mmol）の溶液に、窒素雰囲気下で室温で $NaHCO_3$ （229mg、2.73mmol）を添加し、続いて0℃で塩化クロロアセチル（154mg、1.36mmol）を滴加した。反応物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、2-クロロ-N-（2',3',4',6,6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）アセトアミド（化合物1060、250mg、粗製物）を褐色固体として得た。（ $C_{14}H_7ClF_5NO_2$ ） $[M-1]^-$ についてのMS（ESI）計算値，350.0；実測値，350.0。この材料は、後続の反応でそのまま使用した。

【0373】

スキーム29のステップ2に示されるように、DMF（3mL）中の2-クロロ-N-

50

(2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド (250 mg、0.71 mmol) 及び K_2CO_3 (198 mg、1.42 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0%~20%酢酸エチル) によって精製し、7-フルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1061、210 mg、収率94%) を黄色の固体として得た。
($C_{14}H_6F_5NO_2$) [M-1]⁻ についてのMS (ESI) 計算値, 314.0; 実測値, 314.0。

10

【0374】

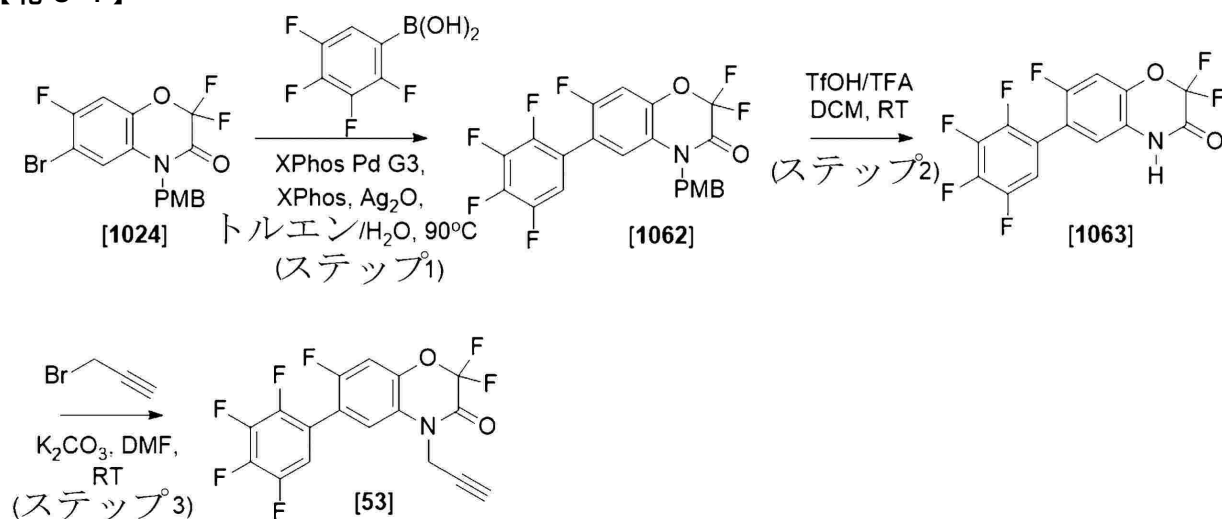
スキーム29のステップ3に示されるように、DMF (1 mL) 中の7-フルオロ-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (50 mg、0.16 mmol) 及び K_2CO_3 (33 mg、0.24 mmol) の攪拌混合物に、臭化プロパルギル (23 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、次いで、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中の5%~65%のアセトニトリル) により精製し、7-フルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物52、27 mg、収率48%) を白色の固体として得た。
($C_{17}H_8F_5NO_2$) [M+1]⁺ についてのMS (ESI) 計算値, 354.0; 実測値, 354.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J=1.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -115.26, -118.50, -132.08, -133.75, -165.01。

20

実施例28.2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物53) の調製

【化84】

30



40

【0375】

スキーム30のステップ1に示されるように、トルエン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の6-ブロモ-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (300.0 mg、0.74 mmol) の脱気溶液に、20℃で2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニルボロン酸 (434 m

50

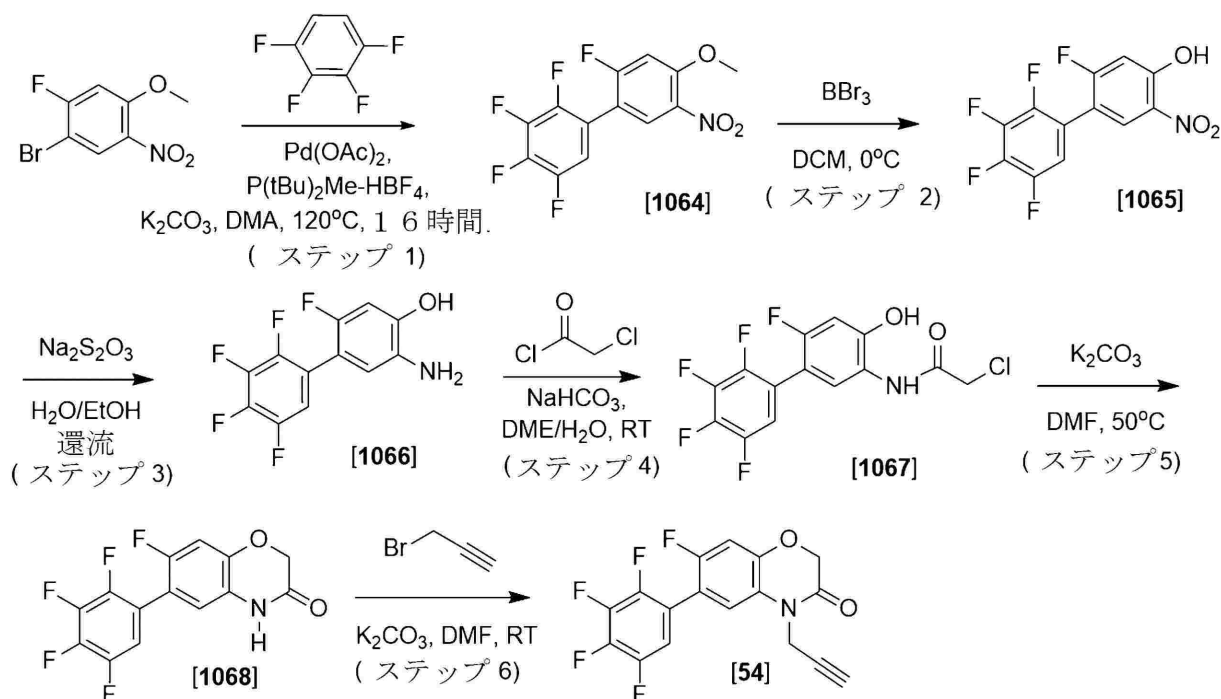
g、2.23 mmol)、XPhos Pd G3 (126 mg、0.14 mmol)、XPhos (71 mg、0.14 mmol)、Ag₂O (346 mg、1.49 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で90℃で16時間攪拌し、続いて水を添加することによってクエンチした。水層を、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中の5%~70%アセトニトリル) によって精製し、2,2,7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1062、20 mg、5%収率) を黄色の固体として得た。(C₂₂H₁₂F₇NO₃) についてのGCMS 計算値471.0, 実測値471.0; ¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -78.77, -78.85, -118.25, -141.39, -141.46, -158.09。
【0376】

スキーム30のステップ2に示されるように、DCM (2.5 mL) 中の2,2,7-トリフルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、TFA (121 mg、1.06 mmol) 及びCF₃SO₃H (159 mg、1.06 mmol) を添加した。得られた混合物を20℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で揮発物を除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0%~26%酢酸エチル) により精製し、分取HPLCにより以下の条件-カラム: XSelect CSH C18 OBDカラム 30×150 mm 5 μm; 移動相A: ACN、移動相B: 水 (0.1%ギ酸); 流速: 60 mL/分、勾配: 10分間で53%B~63%B、次いで63%B、を使用して更に精製し、2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1063、11 mg、収率28%) をオフホワイトの固体として得た。(C₁₄H₄F₇NO₂) [M-1]⁻についてのMS (ESI) 計算値350.0, 実測値349.9; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71-7.56 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.9 Hz, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.54, -118.23, -139.87, -140.13, -155.38, -155.84。
【0377】

スキーム30のステップ3に示されるように、DMF (2 mL) 中の2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (70 mg、0.20 mmol) の溶液に、臭化プロパルギル (36 mg、0.30 mmol) 及びK₂CO₃ (55 mg、0.39 mmol) を添加した。得られた混合物を20℃で16時間攪拌し、続いて逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~60%のアセトニトリル) により精製して、2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物53、33 mg、収率41%) を無色の油状物として得た。(C₁₇H₆F₇NO₂) についてのCGMS 計算値389.0, 実測値389.1; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61-7.55 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.32 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -78.93, -117.98, -141.37, -141.54, -157.99, -158.37。

実施例29. 7-フルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物54) の調製

【化 8 5】



10

20

スキーム 3 1

【0378】

スキーム 3 1 のステップ 1 に示されるように、ジオキサン中の 1, 2, 3, 4-テトラフルオロベンゼン (3 当量)、1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン (1 当量)、Pd (OAc)₂ (0.1 当量)、ジーtert-ブチルメチルホスフィン (0.1 当量)、及び K₂CO₃ (1 当量) の混合物を、90℃に 16 時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2, 2', 3, 4, 5-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (化合物 1064) を得る。

30

【0379】

スキーム 3 1 のステップ 2 に示されるように、DCM 中の 2, 2', 3, 4, 5-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (1 当量) の攪拌混合物に、三臭化ホウ素 (5 当量) を、窒素雰囲気下で 0℃で滴加する。混合物を 0℃で 3 時間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2, 2', 3', 4', 5'-ペンタフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物 1065) を得た。

40

【0380】

スキーム 3 1 のステップ 3 に示されるように、1:1 の水/EtOH 中の 2, 2', 3', 4', 5'-ペンタフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (1 当量) の攪拌溶液に、チオ硫酸ナトリウム (5 当量) を添加する。得られた混合物を 100℃で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 5'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物 1066) を得る。

【0381】

スキーム 3 1 のステップ 4 に示されるように、1:1 DME/H₂O 中の 5-アミノ-

50

2, 2', 3', 4', 5'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (1当量) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で NaHCO_3 (3当量) を添加し、続いて 0°C でクロロアセチルクロリド (1.5当量) を滴加する。反応物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、2-クロロ-N-(2', 3', 4', 5', 6-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミドを得る (化合物1067)。

【0382】

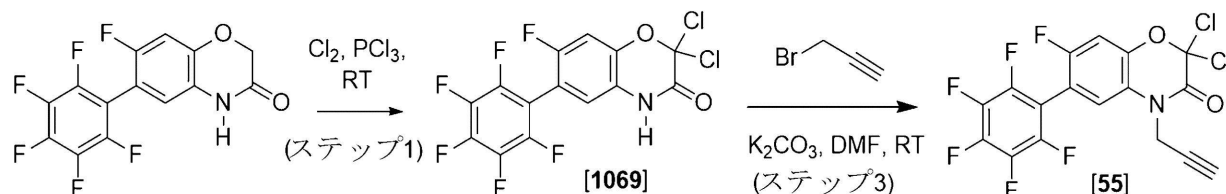
スキーム31のステップ5に示されるように、DMF (3mL) 中の2-クロロ-N-(2', 3', 4', 5', 6-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) アセトアミド (1当量) 及び K_2CO_3 (2当量) の混合物を、窒素雰囲気下、 50°C で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、7-フルオロ-6-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1068) を得る。

【0383】

スキーム31のステップ6に示されるように、DMF中の7-フルオロ-6-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (1当量) 及び K_2CO_3 (1.5当量) の攪拌混合物に、臭化プロパルギル (1.2当量) を添加する。混合物を室温で窒素雰囲気下で2時間攪拌し、次いで逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、7-フルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物54) を得る。

実施例30. 2, 2-ジクロロ-7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物55) の調製

【化86】



スキーム32

【0384】

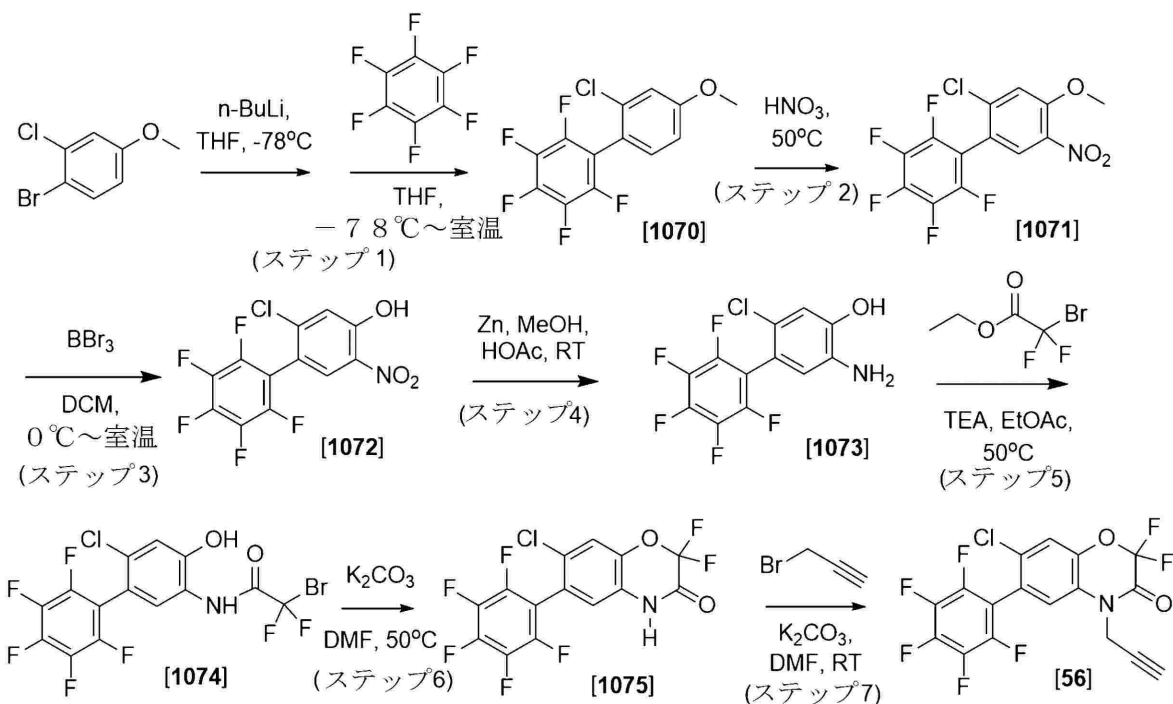
スキーム32のステップ1に示されるように、塩素ガス (約2当量) を、 PCl_3 (6当量) 中の7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (1当量) の攪拌懸濁液に導入する。室温で2時間後、蒸留を介して大気圧で揮発物を除去し、2, 2-ジクロロ-7-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物1069) を得る。

【0385】

スキーム32のステップ2に示されるように、DMF中の2, 2-ジクロロ-7-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (1当量) の溶液に、窒素下で室温で K_2CO_3 (1.05当量) 及び3-ブロモプロプ-1-イン (1.05当量) を添加する。混合物を室温で8時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、分取逆相HPLCによって精製して、2, 2-ジクロロ-7-フルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物55) を得る。

実施例31. 7-クロロ-2, 2-ジフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-

(プロパー-2-イン-1-イル) - 2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物56)の調製
【化87】



スキーム33

【0386】

スキーム33のステップ1に示されるように、窒素雰囲気下で、無水THF(200 mL)中の1-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシベンゼン(1当量)の攪拌溶液に、n-BuLi(ヘキサン中に2.5M、1.1当量)を-78°Cで滴加する。添加が完了した後、-78°Cで15分間攪拌を続け、-78°Cでヘキサフルオロベンゼン(1.5当量)を滴加する。得られた混合物を、室温に加熱し、窒素下で2時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2'-クロロ-2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル(化合物1070)を得る。

【0387】

スキーム33のステップ2に示されるように、硝酸中の2'-クロロ-2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニルの溶液を、50°Cで4時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2'-クロロ-2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1,1'-ビフェニル(化合物1071)を得る。

【0388】

スキーム33のステップ3に示されるように、DCM中の5-ブロモ-4-クロロ-2-メトシアニリン(1当量)の溶液に、BBr3(5当量)を0°Cで少しずつ添加する。得られた溶液を、20°Cで16時間攪拌し、氷/水をゆっくりと添加することによって希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2'-クロロ-2',3',4',5',6'-ペンタフルオロ-5'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-オール(化合物1072)を得る。

【0389】

10

20

30

40

50

スキーム 33 のステップ 4 に示されるように、MeOH 及び酢酸（4 当量）中の 2-クロロ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（1 当量）の溶液に、Zn 粉末（5 当量）を 0℃で少しずつ添加する。得られた溶液を、20℃で 16 時間攪拌し、濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5-アミノ-2-クロロ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オールを得た（化合物 1073）。

【0390】

スキーム 33 のステップ 5 に示されるように、MeOH（180 mL）中の 5-アミノ-2-クロロ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（1 当量）及び 2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル（2 当量）の溶液に、20℃でトリエチルアミン（2 当量）を添加する。得られた溶液を、50℃で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0%～40%酢酸エチル／石油エーテル）によって精製し、2-ブロモ-N-（6-クロロ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-2, 2-ジフルオロアセトアミド（化合物 1074）を得た。

【0391】

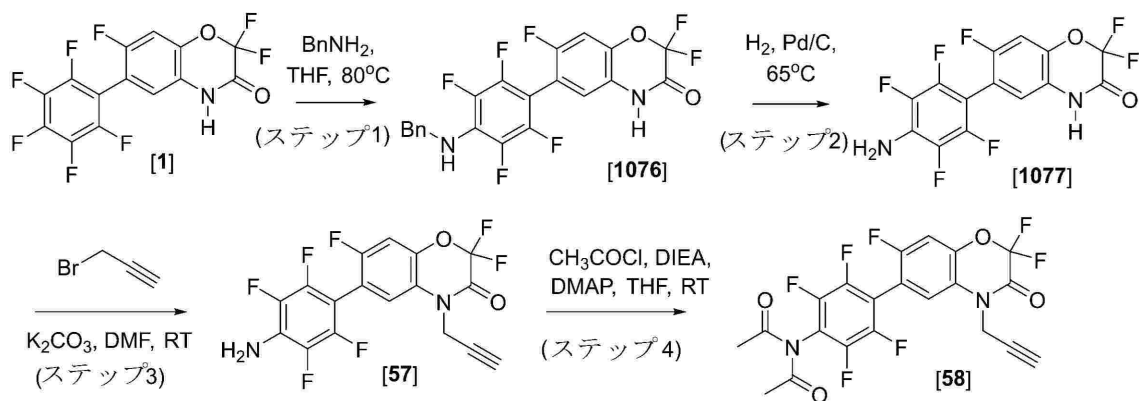
スキーム 33 のステップ 6 に示されるように、DMF 中の 2-ブロモ-N-（6-クロロ-2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-2, 2-ジフルオロアセトアミド（1 当量）の溶液に、K₂CO₃（2 当量）を 20℃で添加する。得られた溶液を、50℃で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、7-クロロ-2, 2-ジフルオロ-6-（ペルフルオロフェニル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物 1075）を得た。

【0392】

スキーム 33 のステップ 7 に示されるように、DMF（1 mL）中の 7-クロロ-2, 2-ジフルオロ-6-（ペルフルオロフェニル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（50 mg、0.13 mmol）の溶液に、K₂CO₃（1.5 当量）を添加し、混合物を 25℃で 10 分間攪拌し、続いて室温で臭化プロパルギル（1.5 当量）を滴加する。混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて、分取逆相 HPLC によって精製して、7-クロロ-2, 2-ジフルオロ-6-（ペルフルオロフェニル）-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物 56）を得る。

実施例 32. 6-（4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル）-2, 2, 7-トリフルオロ-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物 57）及び N-アセチル-N-（2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-（2, 2, 7-トリフルオロ-3-オキソ-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル）フェニル）アセトアミド（化合物 58）の調製

【化 8 8】



スキーム 3 4

【0393】

スキーム 3 4 のステップ 1 に示されるように、THF (4 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (380 mg、1.03 mmol) の溶液に、ベンジルアミン (441 mg、4.11 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、80℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~60%アセトニトリル) によって精製し、6-(4-(ベンジルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 1076、220 mg、収率42%) を黄色の固体として得た。($\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$) [$\text{M}+1$]⁺ についてのMS (ESI) 計算値、457.1, 実測値457.1。

【0394】

スキーム 3 4 のステップ 2 に示されるように、MeOH (5 mL) 中の 6-(4-(ベンジルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、窒素下でPd/C (12 mg、0.11 mmol) を添加した。窒素雰囲気を水素に置き換え、得られた溶液を65℃で3時間攪拌した。懸濁液を冷却し、濾過し、濾液を回収し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~53%のアセトニトリル) により精製し、6-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 1077、70 mg、収率87%) を黄色の固体として得た。($\text{C}_{14}\text{H}_5\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$) [$\text{M}+1$]⁺ についてのMS (ESI) 計算値、367.0, 実測値367.0。

【0395】

スキーム 3 4 のステップ 3 に示されるように、DMF (1 mL) 中の 6-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (50 mg、0.13 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (28 mg、0.20 mmol) を添加し、混合物を25℃で10分間攪拌し、続いて室温で臭化プロパルギル (24 mg、0.20 mmol) を滴加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、分取HPLCによって以下の条件-カラム: Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150 mm 5 μm; 移動相A: ACN、移動相B: 水 (0.1% FA)、勾配: 10分間で54% B~62% B、次いで62% B、を使用して精製し、6-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 57、20 mg、収率35%) を

10

20

30

40

50

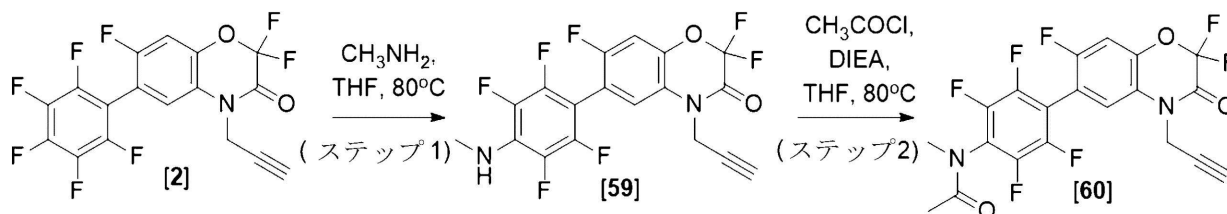
白色の固体として得た。 $(C_{17}H_7F_7N_2O_2)$ についてのGCMS計算値404.0, 実測値404.0; ^1H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.76–7.50 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.89 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.43 (s, 1H); $^{19}F-NMR$ (376MHz, DMSO- d_6) δ –75.13, –115.56, –144.93, –161.62。

【0396】

スキーム34のステップ4に示されるように、THF (1mL) 中の6-(4-アミノ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (20mg, 0.05mmol) 及びDIEA (6.4mg, 0.05mmol) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下で0℃で塩化アセチル (4mg, 0.05mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で16時間攪拌した。水を添加することによって反応をクエンチし、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDMF (1mL) に溶解し、C-18カラムに適用し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中5%~65%のアセトニトリル) により精製して、N-アセチル-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(2,2,7-トリフルオロ-3-オキソ-4-(プロパー2-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル)アセトアミド (化合物58, 8mg, 34%収率) を黄色の油状物として得た。 $(C_{21}H_{11}F_7N_2O_4)$ $[M+1]^+$ についてのMS (ESI) 計算値89.1, 実測値489.0; ^1H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.86–7.74 (m, 1H), 4.88 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.44 (s, 6H); $^{19}F-NMR$ (376MHz, DMSO- d_6) δ –74.64, –115.17, –140.00, –145.66。

実施例33.2, 2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (化合物59) 及びN-メチル-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(2,2,7-トリフルオロ-3-オキソ-4-(プロパー2-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル)アセトアミド (化合物60) の調製

【化89】



スキーム35

【0397】

スキーム35のステップ1に示されるように、メチルアミン (THF中の2M) (3mL) 中の2,2,7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (200mg, 0.49mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLCによって以下の条件: X Bridge Prep Phenyl OBDカラム (19×250mm, 5 μ m); 移動相A、水 (0.1%ギ酸)、移動相B、ACN; 流速: 25mL/分、勾配: 10分間で55%B~75%B、次いで75%B、波長: 254nm、を使用して精製し、2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー2-イン-1-イル)-6-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H

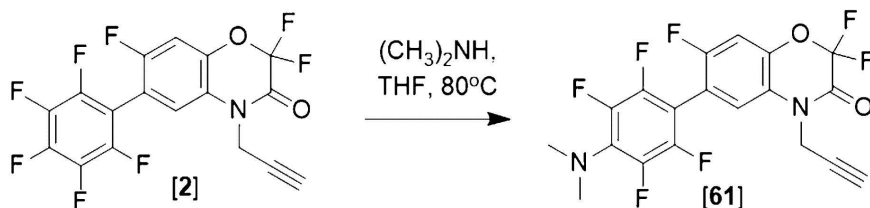
)-オン (化合物 59、105 mg、収率 51%) を白色の固体として生成した: ($C_{18}H_9F_7N_2O_2$) $[M-1]^-$ についての MS (ESI) 計算値 417.0, 実測値 417.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76–7.58 (m, 2H), 6.36–6.21 (m, 1H), 4.88 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.11–2.96 (m, 3H); ^{19}F -NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75.10, -115.55, -144.56, -161.54。

【0398】

スキーム 35 のステップ 2 に示されるように、THF (2 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (40 mg、0.10 mmol) の溶液に、0℃で塩化アセチル (15 mg、0.19 mmol) 及び DIEA (25 mg、0.19 mmol) を添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で 80℃で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 5%~55%のアセトニトリル) により精製し、N-メチル-N-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(2, 2, 7-トリフルオロ-3-オキソ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル)フェニル)アセトアミド (化合物 60、30 mg、収率 68%) を白色の固体として得た。($C_{20}H_{11}F_7N_2O_3$) $[M+1]^+$ についての MS (ESI) 計算値 461.0, 実測値 461.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91–7.68 (m, 2H), 4.88 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.53–3.39 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.35–1.90 (m, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.74, -115.35, -141.16, -145.4。

実施例 34. 6-(4-(ジメチルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 61) の調製

【化 90】



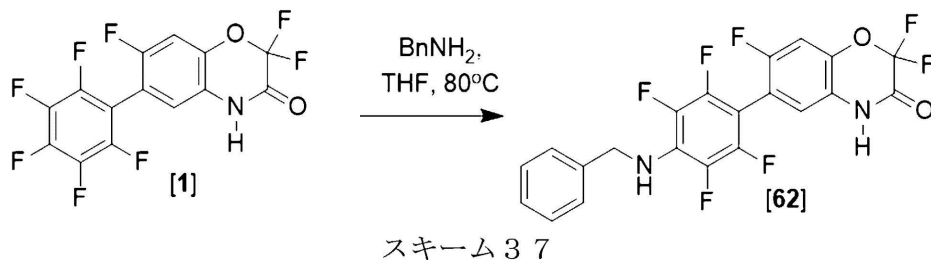
スキーム 36

【0399】

スキーム 36 に示されるように、メチルアミン (THF 中の 2 M) (3 mL) 中の 2, 2, 7-トリフルオロ-6-(ペルフルオロフェニル)-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (100 mg、0.25 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、80℃で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 5%~60%のアセトニトリル) により精製し、6-(4-(ジメチルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-2, 2, 7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (化合物 61) (56 mg、収率 53%) を白色の固体として得た。($C_{19}H_{11}F_7N_2O_2$) $[M+1]^+$ についての MS (ESI) 計算値 433.0, 実測値 432.9; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80–7.60 (m, 2H), 4.88 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.06–2.93 (m, 6H); ^{19}F -NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74.97, -115.58, -143.29

, -151.61。

実施例35. 6-(4-(ベンジルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物62)の調製
【化91】



10

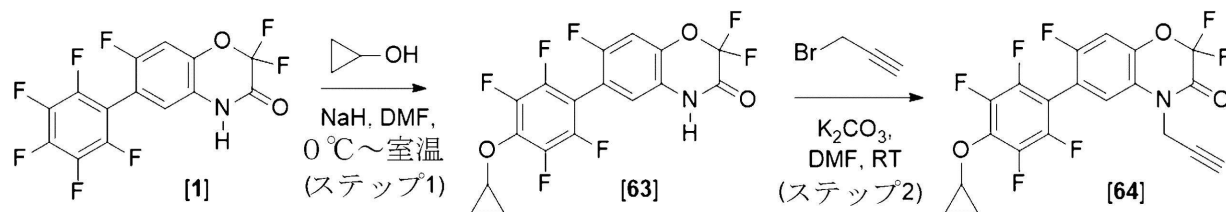
【0400】

スキーム37に示されるように、THF(1.5mL)中の2,2,7-トリフルオロ-6-(4-(ベンジルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(100mg、0.27mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で室温でフェニルメタンアミン(116mg、1.08mmol)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80°Cで16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をC18カラムに適用し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5%~65%のアセトニトリル)により精製し、次いで、分取HPLCにより以下の条件:カラム:XSelect CSH F-phenyl OBDカラム、19×250mm、5μmを選択し、移動相A=水(0.05%ギ酸)、移動相B=ACN、流量=25mL/分、60%Bで溶出、を使用して更に精製し、6-(4-(ベンジルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物62、29.5mg、24%収率)を白色の固体として得た。(C₂₁H₁₁F₇N₂O₂)[M+1]⁺についてのMS(ESI)計算値457.1, 実測値457.1; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ12.09(br, 1H), 7.57(d, J=9.6Hz, 1H), 7.36-7.34(m, 4H), 7.30-7.21(m, 1H), 7.12(d, J=6.8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.54(d, J=6.0Hz, 2H); ¹⁹F-NMR(376MHz, DMSO-d₆)δ-75.38, -116.61, -144.64, -144.70, -159.97。

20

30

実施例36. 6-(4-(シクロプロポキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物63)及び6-(4-(シクロプロポキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物64)の調製
【化92】



スキーム38

40

【0401】

スキーム38のステップ1に示されるように、DMF(2mL)中のシクロプロパノール(63mg、1.08mmol)の溶液に、0°CでNaH(43mg、1.08mmol)

50

l、60%)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で0℃で30分間攪拌し、DMF(1mL)中の2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン(200mg、0.54mmol)を窒素雰囲気下で0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で20℃で2時間攪拌し、続いて、0℃で水で反応をクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0%~26%の酢酸エチル)により精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5%~50%のアセトニトリル)により更に精製し、6-(4-シクロプロポキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物63、70.0mg、収率35%)を白色の固体として得た。(C₁₇H₈F₇NO₃)[M-1]⁻についてのMS(ESI)計算値406.0, 実測値405.9; ¹H-NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.31(d, J=9.6Hz, 1H), 7.16(d, J=6.4Hz, 1H), 4.47-4.39(m, 1H), 0.96-0.89(m, 2H), 0.81-0.72(m, 2H); ¹⁹F-NMR(376MHz, メタノール-d₄) δ -78.94, -117.66, -144.45, -158.76。

10

[0402]

スキーム38のステップ2に示されるように、DMF(1mL)中の6-(4-シクロプロポキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(70mg、0.17mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(36mg、0.26mmol)及び臭化プロパルギル(25mg、0.20mmol)を添加した。反応混合物を、室温で、窒素雰囲気下で2時間攪拌し、水でクエンチし、水溶液を、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5%~68%のアセトニトリル)により精製し、6-(4-シクロプロポキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物64、23mg、収率29%)を白色の固体として得た。(C₂₀H₁₀F₇NO₃)についてのGCMS計算値445.0, 実測値445.0; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88-7.59(m, 2H), 4.87(d, J=2.4Hz, 2H), 4.51~4.42(m, 1H), 3.46-3.43(m, 1H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.81-0.73(m, 2H); ¹⁹F-NMR(377MHz, DMSO-d₆) δ -74.89, -115.55, -141.88, -156.42。

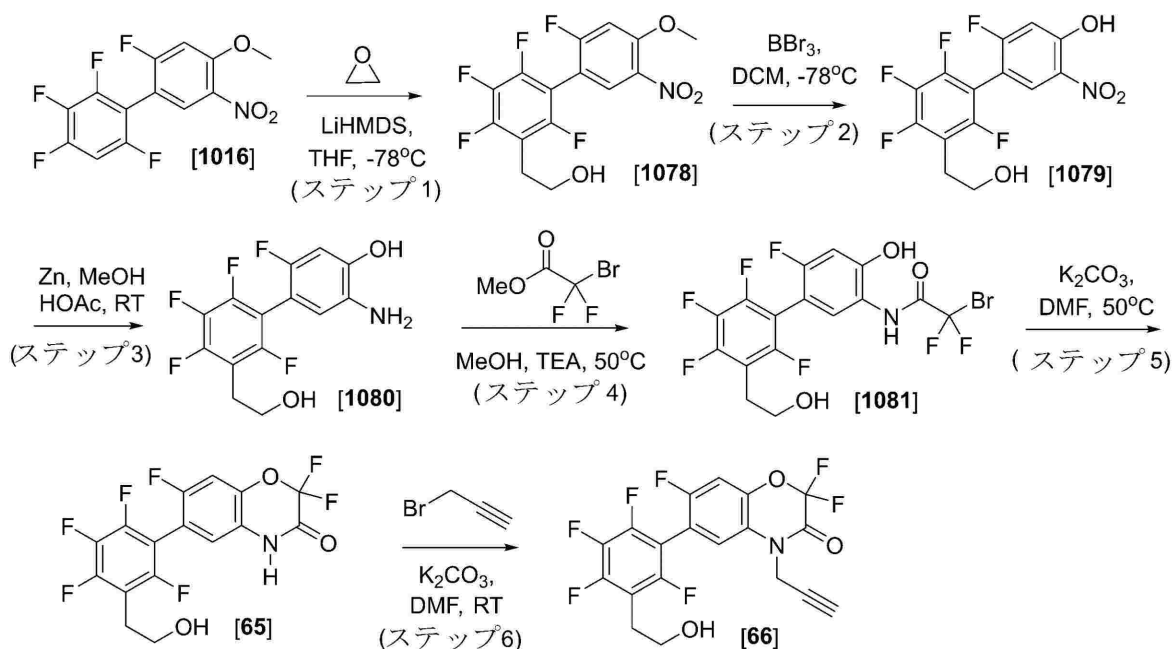
20

30

実施例37.2,2,7-トリフルオロ-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物65)及び2,2,7-トリフルオロ-4-(プロパー-2-イン-1-イル)-6-(2,3,4,6-テトラフルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(化合物66)の調製

40

【化 9 3】



スキーム 3 9

10

20

【0 4 0 3】

スキーム 3 9 のステップ 1 に示されるように、THF (45 mL) 中の 2, 2', 3, 4, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル (3.5 g、10.92 mmol) 及び 12 mmol 当量のオキシランの溶液に、 -78°C で、リチウムヘキサメチルジシラジド (27.4 mL、27.37 mmol) を滴加した。添加が完了した後、得られた混合物を室温に温め、窒素雰囲気下で 12 時間攪拌した。反応物を、水の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~50% の酢酸エチル) によって精製し、2-(2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) エタン-1-オール (化合物 1078、1.7 g、収率 42%) を黄色の油状物として得た。(C₁₅H₁₀F₅NO₄) についての GCMS 計算値 363.1, 実測値, 363.1

【0 4 0 4】

スキーム 3 9 のステップ 2 に示されるように、DCM (15 mL) 中の 2-(2, 2', 4, 5, 6-ペンタフルオロ-4'-メトキシ-5'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) エタン-1-オール (1.7 g、4.6 mmol) の溶液に、BBr₃ (2.2 mL、23.0 mmol) を 0°C で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、水の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~30% 酢酸エチル) により精製し、2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-(2-ヒドロキシエチル)-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (化合物 1079、690 mg、収率 42%) を黄色の固体として得た。(C₁₄H₈F₅NO₄) [M-1]⁻ についての MS (ESI) 計算値, 348.0, 実測値 348.0。

【0 4 0 5】

スキーム 3 9 のステップ 3 に示されるように、AcOH (0.5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の 2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-(2-ヒドロキシエチル)-5-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール (690 mg、1.97 mmol) の攪拌溶液に、Zn ダスト (642.5 mg、9.88 mmol) を窒素雰囲気下、0

50

°Cで少しずつ添加した。得られた混合物を、25°Cで2時間、窒素雰囲気下で攪拌し、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃で3回洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0%~50%の酢酸エチル）により精製し、5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-（2-ヒドロキシエチル）-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（化合物1080, 450mg, 71%収率）を黄色の固体として得た。（C₁₄H₁₀F₅NO₂）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値318.1, 実測値318.1。

【0406】

スキーム39のステップ4に示されるように、MeOH（5mL）中の5-アミノ-2, 2', 3', 4', 6'-ペンタフルオロ-5'-（2-ヒドロキシエチル）-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール（450mg, 1.41mmol）及び2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸メチル（346mg, 1.83mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、25°CでTEA（143mg, 1.41mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で50°Cで2時間攪拌した。得られた反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0%~30%の酢酸エチル）により精製し、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-（2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-（2-ヒドロキシエチル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）アセトアミド（化合物1081, 110mg, 16%収率）を黄色の油状物として得た。（C₁₆H₉BrF₇NO₃）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値, 474.1; 実測値474.1。

【0407】

スキーム39のステップ5に示されるように、DMF（1mL）中の2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-N-〔2', 3', 4', 6, 6'-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ-5'-（2-ヒドロキシエチル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル〕アセトアミド（110mg, 0.23mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、25°CでK₂CO₃（64mg, 0.46mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、50°Cで2時間攪拌し、次いで、逆相フラッシュクロマトグラフィー（水中0~66%のACN）によって精製して、2, 2, 7-トリフルオロ-6-（2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-（2-ヒドロキシエチル）フェニル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（化合物65, 70.0mg, 77%収率）を黄色の固体として得た。（C₁₆H₈F₇NO₃）[M-1]⁻についてのMS（ESI）計算値394.0, 実測値393.9; ¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ7.02-6.99（m, 1H）, 6.76-6.75（m, 1H）, 4.98-4.84（m, 1H）, 3.61-3.58（t, J=6.4Hz, 2H）, 2.84（t, J=6.8Hz, 2H）; ¹⁹F-NMR（377MHz, DMSO-d₆）δ-72.13, -120.85, -125.77, -137.97, -138.05, -166.14。

【0408】

スキーム39のステップ6に示されるように、DMF（1mL）中の2, 2, 7-トリフルオロ-6-（2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-（2-ヒドロキシエチル）フェニル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（30mg, 0.07mmol）及びK₂CO₃（16mg, 0.11mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、25°Cで3-ブロモプロプ-1-イン（11mg, 0.09mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、25°Cで2時間攪拌し、C18カラムに適用し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（水中0%~70%のACN）で精製して、2, 2, 7-トリフルオロ-4-（プロパー-2-イン-1-イル）-6-（2, 3, 4, 6-テトラフルオロ-5-（2-ヒドロキシエチル）フェニル）-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）オン（化合物66, 7mg, 収率20%）を白色の固体として得

10

20

30

40

50

た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , DMSO-d_6) δ 7.77–7.67 (m, 2H), 4.98–4.84 (m, 3H), 3.62 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.48–3.40 (m, 1H), 2.87 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (377MHz , DMSO-d_6) δ -75.02, -115.61, -120.43, -135.10, -137.54, -165.54。

【0409】

生物学的实施例

実施例B1. 本発明の化合物の除草活性の試験

プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (PPO) 阻害は、PPOによるプロトポルフィリノーゲンIX (PPGIX) からプロトポルフィリンIX (PPIX) への変換中の蛍光の変化 (励起 = 550nm 、放出 = 625nm) によって監視した。

10

【0410】

pET28b__PPO__CHisのクローニング

AmPPOのコード配列を、E. coli発現のために最適化し、合成オリゴヌクレオチドからアセンブルした。制限のない「ホット融合」クローニングプロセスを使用して、合成断片をpET28bベクター (Novagen) に導入した (Fu C., et al., 'Hot Fusion: An Efficient Method to Clone Multiple DNA Fragments as Well as Inverted Repeats without Ligase,' PLoS One (2014) Vol. 9 (12), page e115318)。得られたDNAを配列検証した。Q5変異誘発キット (NEB) を使用して、PCRベースの変異誘発を介して、酵素の変異型 ($\Delta\text{G210-AmPPO}$) をコードする構築物を作製した。

20

【0411】

アマランサスツベルクラタスのプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (AmPPO) 発現

$100\mu\text{g/mL}$ のカナマイシンを補充した溶原培地 (LB培地、 10mL) に、pET28b__PPO__CHisで形質転換したBL21 (DE3) コンピテントE. coliの単一コロニーを接種した。[Is pET28b__PPO__CHis. 培養物を一晩、 230rpm で振盪しながら、 37°C で増殖させた。次いで、この培養物を使用して、Fox, B. G., & Blommel, P. G. (2009), Autoinduction of protein expression, 'Current Protocols in Protein Science,' Chapter 5, Unit-5.23の方法で調製した1Lの自己誘導培地 (AIM) を接種した。得られた培養物を、 37°C で、4~6時間、更に 18°C で、40~48時間 230rpm で振盪して増殖させた。培養物を回収し、遠心分離した。得られたAmPPO酵素含有細胞ペレットを凍結し、将来の使用のために -80°C で保管した。

30

【0412】

変異型AmPPO ΔG210 PPO発現

使用したE. coliをpET28b__ ΔG210 PPO__CHisで形質転換したことを除いて、AmPPOの産生に使用したのと同じ手順を使用して、変異型 $\Delta\text{G210-AmPPO}$ (210 位のグリシンが存在しないPPO変異体) を産生した。

40

【0413】

AmPPO及び変異型 $\Delta\text{G210-AmPPO}$ 精製

洗剤溶液は、以下と一緒に混合することによって調製された： 175mL のB-PER (Thermo Scientific)、 75mL のY-PER (Thermo Scientific)、 15mL の 1M TRIS緩衝液 ($\text{pH}9.0$)、 15mL の 5M NaCl、 50mL のグリセロール、 2.5mL のTriton-X100、及び 1mg のフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD)。この溶液の一部 (約 80mL – 100mL) を取り除き、イミダゾールを添加して最終濃度 10mM 及び $\text{pH}8.0$ にする。洗剤溶液の残りをニワトリ卵白リゾチーム (Gold Bio、 1mg/mL) 及びセラチエ

50

ーエンドヌクレアーゼ（社内で製造）で補充し、約45gの凍結酵素含有細胞ペレットに添加し、これを室温で30分間激しく攪拌しながら溶解溶液中で解凍し、次いで短時間超音波処理した（VWRブランドの音波破碎器を用いて50%の電力で30秒間）。4℃で更に15～30分間攪拌しながらインキュベーションを継続した。溶解物を14,000RPMでの遠心分離によって35分間澄ませた。得られた澄まされた溶解物を、His-SELECT（登録商標）樹脂（Sigma、20%エタノール中20mLの50%スラリー、30mMのTRIS pH8.1、10%グリセロール、220mMのNaClで2回洗浄）で穏やかに攪拌しながら、4℃で1時間インキュベートした。樹脂スラリーを使い捨てのプラスチックカラムに移し、結合したタンパク質が溶解物成分から十分に洗い流されたと見なされるまで（約6～8カラム体積）、10mMのイミダゾール、250mMのNaCl、30mMのTRIS pH8.5、10%のグリセロールで洗浄した。次いで、樹脂を、事前にとっておいた洗剤I-10最終緩衝液で完全に（約3カラム体積）洗浄し、続いて、pH8.1の250mMイミダゾールを補充した同じ緩衝液で溶出した。酵素含有画分を回収し、SDS-PAGE分析に基づいてプールした。プールした画分を純粋なグリセロールで50%の最終濃度まで希釈し、AmPPO酵素または変異型ΔG210-AmPPOを液体形態で-20℃で保存した。

10

【0414】

PPOインビトロアッセイ

プロトポルフィリノーゲンIX（PPGIX）は、Jacobs及びJacobs、Enyzme 28:206（1982）に記載のナトリウムアマルガムを用いてプロトポルフィリンIX（PPIX）を還元することによって調製される。一度調製されると、PPGIX溶液は暗所中に保たれ、その後の全ての操作は暗所の中で実施される。

20

【0415】

アッセイのベース緩衝液は、50mMのTRIS（pH8.5）、160mMのNaCl、2mMのDTT、0.01%のTriton X-100であった。消泡剤溶液は、Milli-Q水との消泡剤Bエマルジョン（Sigma Aldrich）の2回の連続1～10回の希釈によって調製された。緩衝液Aを、ベース緩衝液中のAmPPOまたは変異型ΔG210-AmPPOを3～8ug/mlの濃度の酵素に希釈することによって新たに調製した。緩衝液Bは、2mlの還元された2mM PPIXを60mlのベース緩衝液に添加し、氷酢酸を使用してpHを8.5に戻すことによって調製した。最後に、消泡剤B（Sigma）を添加して0.01%の最終濃度にした。緩衝液Bは不安定であり、光から保護する必要がある、3時間以内に使用する必要がある。

30

【0416】

384ウェル、透明底プレートをアッセイに使用した（黒いプレートが蛍光アッセイに好ましい）。各試験化合物を、DMSOに30mMの濃度まで溶解した。三連で試験した試験化合物、ブタフェナシル対照、及びDMSO対照を、1.2μLの液滴としてプレートのウェルに分注した。ウェルを60μLの緩衝液Aで希釈し、第1のウェルから20μLを除去し、緩衝液Aが第2のウェル内である場合40μLとウェルを混合し、第2のウェルから20μLを除去し、8つの試験ウェルがあるまで、この方法で希釈を継続することによって、1体積から3体積まで7回の希釈にわたって連続的に希釈した。反応を開始するために、40μLの緩衝液Bを各ウェルに添加し、ウェルを少なくとも2回穏やかに混合した。プレートを2000rpmで1分間遠心分離し、プレートリーダーを使用して周囲温度で吸光度または蛍光を読み取った。IC₅₀は、ゼロに拘束された曲線底部及びプレート特異的V_{average}に拘束された曲線頂部を有する非線形回帰S字形用量反応モデル（GraphPad Prism、可変勾配）を使用して計算した。

40

【0417】

化合物1～38及び40～52の各々は、100nM未満のIC₅₀を有した。

【0418】

実施例B2. 本発明の化合物の出芽後の除草活性の試験

本発明の選択された化合物を、Amaranthus retroflexus（AM

50

ARE)、*Setaria italica* (SETIT)、及び*Kochia/Bassia scoparia* (KCHSC) に対して100ppmの濃度でスクリーニングした。

【0419】

したがって、PPO感受性雑草種子を、Miracle-Gro potting mix (Soc tts Miracle-Gro Company, Marysville, OH, USA) を含有する5"×5"の鉢に象限単位で播種し、適切な成長条件(光周期16/8時間の昼/夜及びLEDランプによって補完した300 μ mol m⁻² s⁻¹の光強度を有する26/22℃の温度)を有するConviron成長チャンバで成長させた。成長チャンバ内の相対湿度は、約65%に維持された。植物を2~4葉段階まで成長させ、1種当たり1象限当たり5~8つの植物に間引いた。

10

【0420】

化合物を、25%のアセトン、1%の作物油濃縮物(COC-Agridex)、0.1%のTween-20、及び2.5%の硫酸アンモニウム(AMS)中で製剤化した。3つの複製ポットを各化合物で処理した。活性化合物を除く上記製剤からなる処置を、処置対照(TC)として適用した。植物を、269kPaで187~200L ha⁻¹で送達するように較正された8003個のフラットファンノズルを装備した実験室スプレーチャンバ内で試験化合物溶液で処理した。植物を成長チャンバに戻し、処置の7日後(DAT)のTCと比較した、視覚的な損傷の割合について評価した。表3に示されるデータでは、Aは、防除率を表し、100%防除は、雑草の成長の完全な阻害を示す。

20

【0421】

代表的な化合物2、37、及び52は、表3に示されるように、百万分率(PPM)の濃度で雑草種に対する優れた除草活性を示した。

【表3】

表3. 化合物適用の7日後の本発明の選択された化合物の出芽後の除草活性

化合物 番号	出芽後防除率(100PPM)		
	AMARE	SETIT	KCHSC
2	98	58	75
37	100	58	92
52	100	72	93

30

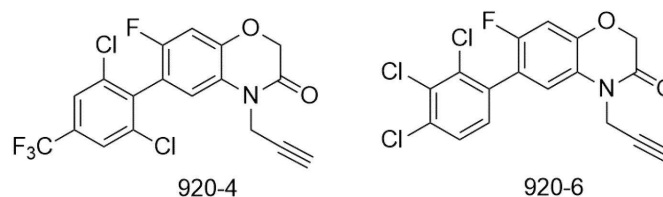
【0422】

実施例B3. 作物油濃縮物アジュバント(COC)を用いた、及び用いない葉浸透及び転流の試験。

本発明の選択された化合物を、日本特許出願第06321920号からの化合物920-4及び920-6と共に、化合物の表皮透過を増加するためにアジュバントを用いてまたは用いずに適用した場合の、イネ科雑草における葉透過、転流、及び除草活性について試験した。

40

【化94】



【0423】

4~5個のPPO感受性アワ(Fox tail millet)種子(Ernst Conservation Seeds, Meadville, PA)を、Mirac

50

Le-Gro (商標) 植え付け混合物 (Scotts Miracle-Gro Company, Marysville, OH, USA) を含有する 1.5×1.5 インチ 6 セルプラグインサートのそれぞれに播種し、適切な成長条件 (光周期 $16/8$ 時間の昼/夜及び LED ランプで補充した $300 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ の光強度、 $26/22$ °C の温度) を有する Conviron 成長チャンバで成長させた。成長チャンバ内の相対湿度は、約 65 % に維持された。植物を、1 ~ 2 葉ステージ (1 つの拡張した葉及び 1 つの出現する葉) まで成長させ、1 セル当たり 1 つの植物まで間引いた。

【0424】

試験化合物を、25 % のアセトン、0.1 % の Tween-20 及び 2.5 % の硫酸アンモニウム (AMS) 中で、1 % v/v の作物油濃縮物 (COC、Agridex) を添加してまたは添加せずに、最終濃度 1.5 mM に製剤化した。合計 6 μL を、2 つの化合物溶液 (COC を含む溶液及び含まない溶液) の各々について、出芽したアワの葉の向軸性表面上に $3 \times 2 \mu\text{L}$ の液滴として適用した。6 つの複製植物を各化合物で処理した。活性化合物を除く上記製剤からなる処置を、処置対照 (TC) として適用した。植物を成長チャンバに戻し、処置の 7 日後に、TC と比較した全体的な視覚損傷 % について評価した。植物を、液滴適用部位における、液滴適用部位に対して求頂性の、及び液滴適用部位に対して求底性の PPO 阻害を表す急速な壊死について評価して、それぞれ全般的、木質部、及び師部の化合物の移動度を推定した。一般に、作用部位のみの壊死を伴う化合物は可動性が低いと考えられたが、出芽した葉の壊死は シンプラストな師部の運動を示し、適用された葉の上のみでの葉の基部から先端までの壊死はアポプラストな木質部の移動を示す。

【0425】

表 4 に示すデータは、植物及び葉損傷パーセントが 0 % と考えられる TC 処置に対するものである。「A」は 80 ~ 100 % の葉または植物の損傷の百分率を表し、「B」は 20 ~ 80 % の葉または植物の損傷の百分率を表し、「C」は 20 % 未満の対照の百分率を表す。

【0426】

表 4 に見られるように、本発明の化合物 2 番、37 番、及び 52 番は、驚くべきことに、化合物 920-4 及び 920-6 と比較して、有意な改善された葉の転流 (leaf translocation) を示した。

【表 4】

表 4. 試験した化合物の木質部、及び師部の可動性。

化合物番号	木質部の可動性		師部の可動性	
	COC	No-COC	COC	No-COC
2	A	A	A	A
37	A	A	A	A
52	A	A	A	A
920-4	A	C	A	C
920-6	A	C	A	C

【0427】

化合物 920-4 及び 920-6 も、実施例 34 に上述されるように除草活性について評価し、表 5 に示されるように本発明の化合物と比較した。本発明の化合物の除草活性の予想外の改善が観察された。

【表 5】

表5. 化合物2、37、及び52と比較した、日本国特許出願第06321920号の化合物920-4及び920-6の除草活性

化合物 番号	出芽後防除率(100PPM)		
	AMARE	SETIT	KCHSC
920-4	89	38	52
920-6	85	18	21
2	98	58	75
37	100	58	92
52	100	72	93

10

【0428】

実施例B4. dG210変異を有するPPO抵抗性雑草の防除

PPO dG210変異型トールウォーターヘンブ (*Amaranthus tuberculatus*) 集団を防除する化合物2の有効性を評価するために、畑での実験を実施した。畑の場所は、いくつかの市販のPPO除草剤の過去の文書がこの雑草群を防除できなかったために選択された。この畑は、標準的な従来の耕作法によって準備され、190 L / haの容積でのバックバック二酸化炭素加圧スプレーヤーを用いて異なる除草剤処理が適用された。出芽前段階（植え付けの1日後）のダイズに、4回複製されたランダム化された完全ブロックレイアウトに配置された長さ10 m × 幅3 mの区画で適用された。除草剤は、草木のない土壌に表面適用された。

20

【0429】

除草剤処理には、10%乳化濃縮物として製剤化された化合物2、加えて以下の市販の除草剤：フルミオキサジン (Red Eagle International LLC) の51%湿潤性顆粒製剤であるフルミオキサジン51、ピロキサスルホン (BASF社) の41%懸濁液濃縮物製剤であるZidua SC、及びスルフェントラゾン (FMC Corporation) の40%の乾燥流動性製剤であるSpartanを含むとして製剤化された。

30

【0430】

異なる雑草種の出芽及び発育を、除草剤適用の4週間後に評価し、未処理の対照処理に対する増殖防除率として定量した。全く防除がない場合は0%に等しく、完全防除は100%に等しい。表6は、種々の除草剤処理に対する防除の程度及びフルミオキサジン、スルフェントラゾン、及びピロキサスルホンと比較した化合物2の有意に改善された生物活性を示す。表中のデータは、化合物2が、実験で調査された他の市販の除草剤よりも、抵抗性雑草防除においてより効果的であったことを示している。また、図2A及び図2Bを参照されたい。

40

50

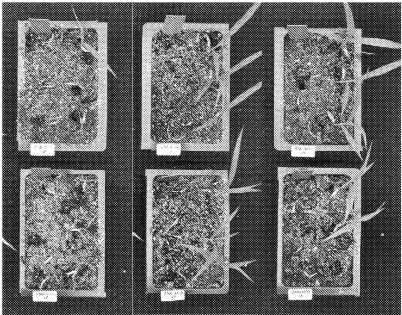
【表 6】
表 6.

化合物	率(g ai/ha)	雑草の増殖防除(%)
未処置の対照	-	0
化合物 2	30	65
化合物 2	60	97
化合物 2	90	100
フルミオキサジン	70	43
スルフェントラゾン	140	81
ピロキサスルホン	280	64

10

【 0 4 3 1】
本発明の更なる実施形態は、特許請求の範囲、説明、及び実施例から明らかである。本発明の主題の上記及び以下に示す特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく、各特定の場合に与えられる組み合わせだけでなく、他の組み合わせにも適用できることを理解されたい。

【図面】
【図 1】



化合物 2 920-4 920-6

A

【図 2 A】



20

30

FIG. 2A



化合物 2 920-4 920-6

B

40

50

【図 2 B】



FIG. 2B

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/076458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C07D 265/36; C07C 25/13; C07C 17/263 (2022.01) ADD. CPC - INV. - C07D 265/36; C07C 25/13; C07C 17/263 (2022.08) ADD. 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106146454 A (SHAANXI NORMAL UNIVERSITY) 23 November 2016 (23.11.2016) see machine translation	26
A	US 2020/0187499 A1 (BAYER CROPSOURCE AKTIENGESELLSCHAFT et al) 18 June 2020 (18.06.2020) entire document	1-11, 26
A	US 2010/0258765 A1 (DABROWSKI et al) 14 October 2010 (14.10.2010) entire document	1-11, 26
A	US 2009/0076266 A1 (DAUGULIS et al) 19 March 2009 (19.03.2009) entire document	1-11, 26
A	US 2007/0078129 A1 (LAGU et al) 05 April 2007 (05.04.2007) entire document	1-11, 26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 another 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 "I" 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 04 November 2022		Date of mailing of the international search report DEC 08 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/076458

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 12-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(32)優先日 令和4年8月23日(2022.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

2. T W E E N

アメリカ合衆国，0 6 3 5 5 コネチカット，ミスティック，マリタイム ドライブ 6 2，シー／オー エンコ ケム，インコーポレイテッド

(72)発明者 ラウファー，デヴィッド ジェフリー

アメリカ合衆国，0 6 3 5 5 コネチカット，ミスティック，マリタイム ドライブ 6 2，シー／オー エンコ ケム，インコーポレイテッド

(72)発明者 スチュアーザ サード，ピーター

アメリカ合衆国，0 6 3 5 5 コネチカット，ミスティック，マリタイム ドライブ 6 2，シー／オー エンコ ケム，インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4H011 AB01 BA05 BB10 DA13 DD04
4H039 CA42 CH20