

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0074792

(43) 공개일자 2024년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 265/36 (2006.01) A01N 43/84 (2006.01)
A01P 13/02 (2006.01) C07C 201/12 (2006.01)
C07C 205/26 (2006.01) C07C 205/37 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01) C07C 215/76 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01) C07C 233/25 (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 265/36 (2013.01)
A01N 43/84 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7012304

(22) 출원일자(국제) 2022년09월15일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년04월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/076458

(87) 국제공개번호 WO 2023/044364

국제공개일자 2023년03월23일

(30) 우선권주장

63/244,586 2021년09월15일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

엔코 캠프 인코포레이티드

미국 06355 코네티컷 미스틱 매리타임 드라이브
62

(72) 발명자

앤서니 네빌 존

미국 06355 코네티컷주 미스틱 매리타임 드라이브
62 엔코 캠프 인코포레이티드 씨/오

칼라치스 폴

미국 06355 코네티컷주 미스틱 매리타임 드라이브
62 엔코 캠프 인코포레이티드 씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 프로토포르피리노겐 산화효소 억제제

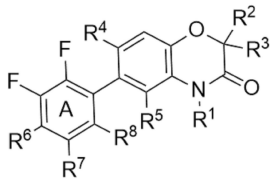
(57) 요약

본 발명은 일반식 (I)의 프로토포르피리노겐 산화효소 억제제에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2a

[화학식 I]



식 중, 변수는 본원에 정의되어 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 벤족사지논을 제조하기 위한 방법 및 중간체, 이를 포함하는 조성물, 및 제초제로서의, 즉 유해 식물을 제어하기 위한, 이의 용도를 특징으로 한다. 본 발명은 또한 제초 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I)의 벤족사지논이 식물, 이의 종자 및/또는 이의 서식지에서 작용하도록 하는 단계를 포함하는, 원치 않는 식생을 제어하는 방법을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류

A01P 13/02 (2021.08)
C07C 201/12 (2013.01)
C07C 205/26 (2013.01)
C07C 205/37 (2013.01)
C07C 213/02 (2013.01)
C07C 215/76 (2013.01)
C07C 231/02 (2013.01)
C07C 233/25 (2013.01)
C07C 43/225 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/299,855 2022년01월14일 미국(US)
 63/400,365 2022년08월23일 미국(US)

(72) 발명자

라우퍼 데이비드 제프리

미국 06355 코네티컷주 미스틱 매리타임 드라이브
 62 엔코 켄 인코포레이티드 씨/오

슈처 3세 피터

미국 06355 코네티컷주 미스틱 매리타임 드라이브
 62 엔코 켄 인코포레이티드 씨/오

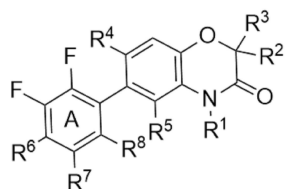
명세서

청구범위

청구항 1

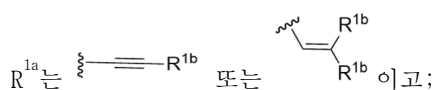
화학식 I의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 I]



식 중,

R^1 은 H 또는 R^{1a} 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 벤질이고, 각각의 상기 알킬, 페닐 또는 벤질은 최대 3개의 F 원자, OH기, 또는 OC_{1-4} 알킬기로 임의로 치환되고;



각각의 R^{1b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 사이클로프로필이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, Cl, F, CH_3 이거나, R^2 및 R^3 은 개재 탄소와 함께 사이클로프로필이고;

R^4 는 H, Cl, 또는 F이고;

R^5 는 H 또는 F이고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 F, H, OH로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 알케닐, OH, OC_{1-2} 알킬, O-사이클로프로필, OCH_2CCH , $NHCH_2Ph$, $N(R^x)_2$, 또는 SCH_3 이고,

R^8 은 H 또는 F이고;

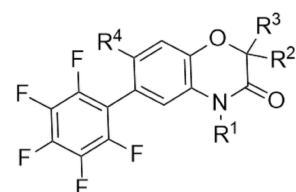
각각의 R^x 는 독립적으로 H, CH_3 또는 $C(O)CH_3$ 이고;

고리 A는 적어도 4개의 F 원자 치환기를 함유함.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 염:

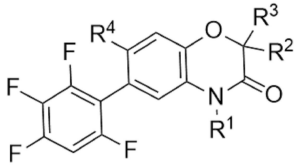
[화학식 II]



청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 염:

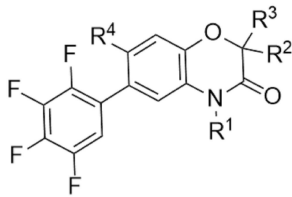
[화학식 III]



청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물 또는 이의 염:

[화학식 IV]



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R², R³ 및 R⁴가 F인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R² 및 R³이 H이고, R⁴가 F인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

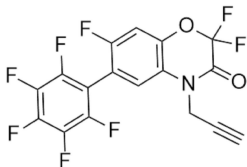
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R², R³ 및 R⁴가 F이고, R¹이 CH₂CCH인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

표 1에 나열된 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

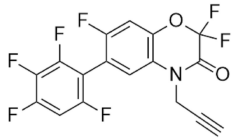
제8항에 있어서, 화합물이



또는 이의 염인 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

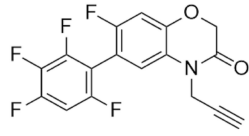
제8항에 있어서, 화합물이



또는 이의 염인 화합물 또는 이의 염.

청구항 11

제8항에 있어서, 화합물이



또는 이의 염인 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

다음을 포함하는 농업용 조성물:

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염; 및

담체로 작용하는 적어도 하나의 추가 구성요소.

청구항 13

제12항에 있어서, 적어도 하나의 추가 구성요소가 계면활성제 또는 희석제인, 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 조성물이 제초 조성물인 조성물.

청구항 15

원치 않는 식생 또는 그 환경을 제초 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 염, 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 원치 않는 식생을 제어하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 원치 않는 식생이 잡초를 포함하는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 원치 않는 식생이 프로토포르피리노겐 IX 산화효소(PPO) 억제제-저항성 잡초를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, PPO 억제제-저항성 잡초가 dG210 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 조성물이 10,000 m²당 1 내지 100 g의 비율로 적용되는, 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 원치 않는 식생 또는 그 환경을 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계가 원치 않는 식생의 출현-후 제어 및/또는 출현-전 제어를 야기하는, 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 원치 않는 식생이 적어도 60% 제어되는, 방법.

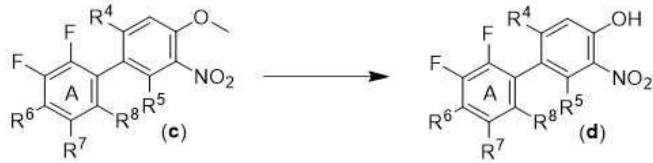
청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 원치 않는 식생이 옥수수, 대두, 밀 및/또는 면화밭에서 제어되는, 방법.

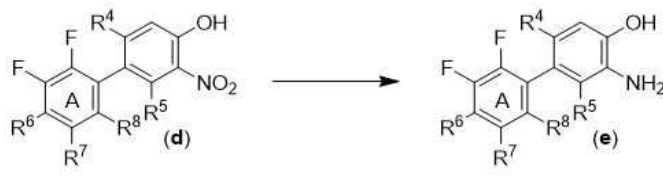
청구항 23

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는, 방법:

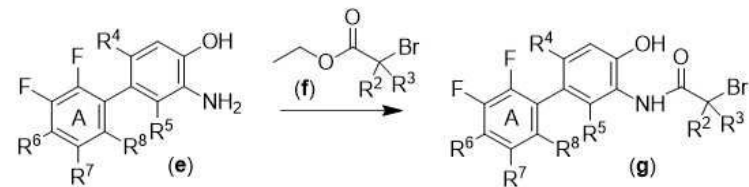
i) 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 탈보호하여 화학식 (d)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



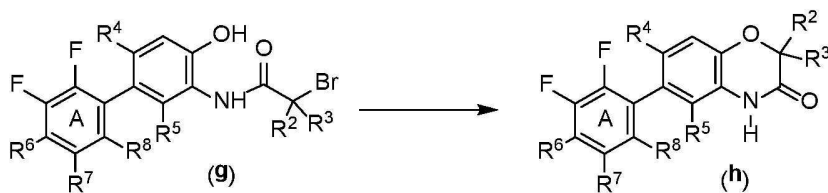
ii) 화학식 (d)의 화합물 또는 이의 염을 환원시켜 화학식 (e)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



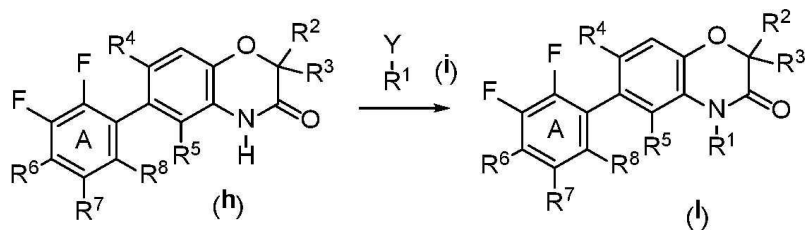
iii) 화학식 (e)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (f)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (g)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



iv) 화학식 (g)의 화합물 또는 이의 염을 고리화하여 화학식 (h)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



v) 화학식 (h)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (i)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



식 중,

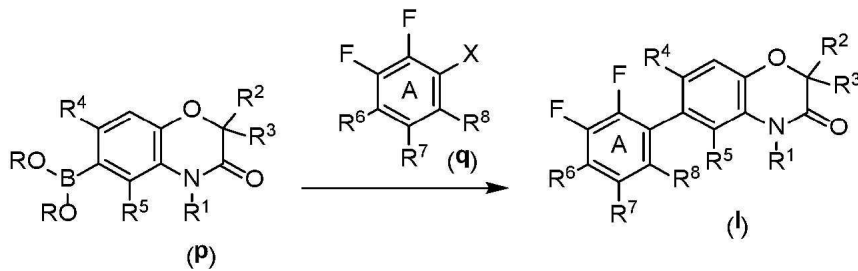
Y는 X 또는 B(OH)₂이고;

X는 Br 또는 I이고;

R¹-R⁸ 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음.

청구항 24

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서, 화학식 (p)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (q)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 방법:



식 중,

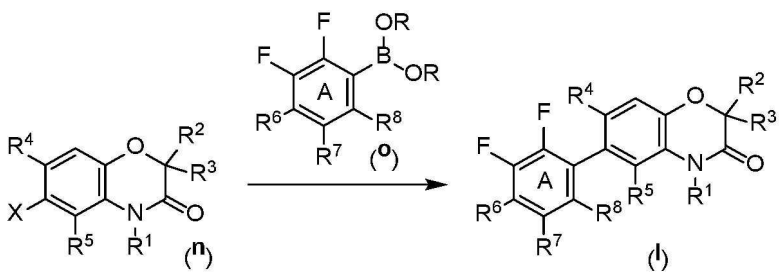
R은 H 또는 페닐이고;

X는 Br 또는 I이고;

R¹-R⁸ 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음.

청구항 25

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서, 화학식 (n)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (o)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 방법:



식 중,

R은 H 또는 페닐이고;

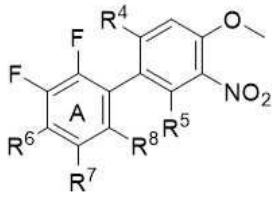
X는 Br 또는 I이고;

R¹-R⁸ 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음.

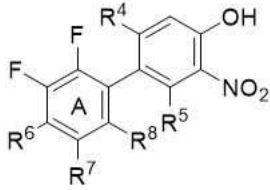
청구항 26

화학식 (c), (d), (e), (g), (h), 또는 (v)의 화합물 또는 이의 염:

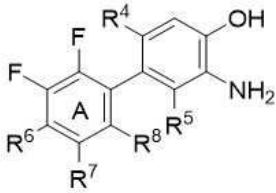
[화학식 (c)]



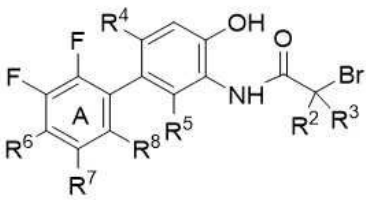
[화학식 (d)]



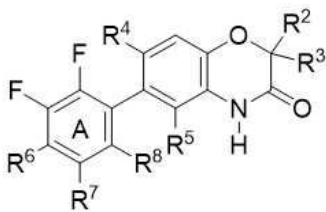
[화학식 (e)]



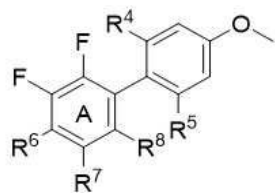
[화학식 (g)]



[화학식 (h)]



[화학식 (v)]



식 중,

R은 H 또는 페닐이고;

X는 Br 또는 I이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, Cl, F, CH_3 이거나, R^2 및 R^3 은 개재 탄소와 함께 사이클로프로필이고;

R^4 는 H, Cl 또는 F이고;

R^5 는 H 또는 F이고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 F, H, OH로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 알케닐, OH, OC_{1-2} 알킬, O-사이클로프로필, OCH_2CCH , $NHCH_2Ph$, $N(R^x)_2$ 또는 SCH_3 이고;

R^8 은 H 또는 F이고;

각각의 R^x 는 독립적으로 H, CH_3 또는 $C(O)CH_3$ 이고;

고리 A는 적어도 4개의 F 원자 치환기를 함유함.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 9월 15일에 출원된 U.S. 특허 가출원 번호 63/244,586, 2022년 1월 14일에 출원된 U.S. 특허 가출원 번호 63/299,855, 및 2022년 8월 23일에 출원된 U.S. 특허 가출원 번호 63/400,365에 대해 우선권을 주장하며, 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 발명은 제초제로서 유용한 프로토포르피리노겐 IX 산화효소(PPO) 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 예를 들어 5-테트라플루오로페닐 벤족사지논 및 6-펜타플루오로페닐 벤족사지논을 포함하는 특정 벤족사지논 화합물; 이러한 화합물을 포함하는 조성물; 이러한 화합물 및 조성물을 제조하는 방법; 및 작물 보호 및 원치 않는 식생의 제어를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 프로토포르피린 IX의 생합성에서 주요 효소인 프로토포르피리노겐 산화효소(본원에서 프로토스 또는 PPO로 언급됨; EC:1.3.3.4)를 억제하는 제초제는 1960년대부터 선택적 잡초 제어를 위해 사용되어 왔다. PPO는 프로토포르피리노겐 IX의 프로토포르피린 IX로의 산화인 엽록소 및 헴 생합성의 마지막 공통 단계를 촉매한다[Matringe M. et al., Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl ether herbicides, *Biochemistry Journal* (1989) 260: 231-235]. PPO 억제 제초제의 적용은 엽록체 및 미토콘드리아에서 프로토포르피리노겐 IX의 축적을 초래하며, 이는 과산화효소에 의해 산화되는 세포질로 누출되는 것으로 여겨진다. 프로토포르피린 IX는 빛에 노출될 때 세포질 내 일중항 산소의 형성 및 다른 반응성 산소종의 형성을 유발하고, 이는 지질 과산화 및 막 파괴를 유발하여 신속한 세포 사멸을 야기할 수 있다[Lee H.J. et al., Cellular localization of protoporphyrinogen-oxidizing activities of etiolated barley leaves, *Plant Physiology* (1993) 102: 881].

[0006] 지금까지 수천 개의 PPO 억제제가 문헌에 보고되었으며, 현재 약 30개가 밭에서 잡초를 죽이기 위한 제초제로 사용되고 있다[Hao, G. F., et al., Protoporphyrinogen oxidase inhibitor: an ideal target for herbicide discovery, *Chimia* (2011) 65, 961-969]. PPO 억제 제초제는 디페닐 에테르(예를 들어, 락토펴, 아시플루오르펜, 아시플루오르펜 메틸 에스테르 또는 옥시플루오르펜); 옥사디아졸(예를 들어, 옥사디아존); 사이클릭 이미드[예를 들어, S-23142, *N*-(4-클로로-2-플루오로-5-프로파길옥시페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로프탈이미드, 클로로프탈림, *N*-(4-클로로페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로프탈이미드]; 페닐 피라졸(예를 들어 TNPP-에틸, 에틸 2-[1-(2,3,4-트리클로로페닐)-4-니트로피라졸릴-5-옥시]프로피오네이트, M&B 39279); 피리딘 유도체(예를 들어, LS 82-556); 및 페노필레이트 및 그 *O*-페닐피롤리디노- 및 피페리디노카바메이트 유사체(Krämer W., ed., *Modern Crop Protection Compounds, 2nd Ed., Vol 1: Herbicides*, (2012) Wiley-VCH, Weinheim, Germany)를 포함하는, 여러 상이한 구조 클래스의 분자를 포함한다. 이들 화합물 중 다수는 명백하게 기질 유사체로

작용하여, 효소에 의해 촉매되는 일반 반응을 경쟁적으로 억제한다.

[0007] 그러나 유해 식물에 대한 이러한 알려진 화합물의 제초 특성이 항상 완전히 만족스러운 것은 아니다. 제초제 저항성 잡초는 이러한 저항성 잡초가 점점 더 널리 퍼지고 이에 따라 제초제 적용에 의한 잡초 제어가 더 이상 효과적이지 않아 농부들에게 큰 문제를 유발하기 때문에 효율적인 잡초 제어에 심각한 문제를 제시한다. PPO 제초제에 대한 저항성은 진화 속도가 느리며(첫 번째 상용화로부터 약 40년) 지금까지 13개 잡초 종에서 확인되었다[Heap I, *The International Survey of Herbicide Resistant Weeds*. 온라인으로 이용 가능: <http://www.weedscience.org/> (October 2019)]. PPO 제초제에 대한 저항성을 진화시킨 최초의 잡초는 2001년의 큰키 물대마(아마란투스 투베르쿨라투스(*Amaranthus tuberculatus*))였다[Shoup D.E., et al., Common waterhemp (*Amaranthus rudis*) resistance to protoporphyrinogen oxidase-inhibiting herbicides *Weed Sci.* (2003) 51:145-150]. 잡초 종의 PPO 제초제에 대한 저항성은 *PPX2* 유전자의 표적 부위 돌연변이에 기인하였다. 예를 들어, 독특한 표적 부위 아미노산 결실(Gly₂₁₀) 및 Arg₉₈Leu 치환이 각각 큰키 물대마[Patzoldt W.L., et al., A codon deletion confers resistance to herbicides inhibiting protoporphyrinogen oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2006) 103:12329-12334] 및 돼지풀[Rousonelos, et al., Characterization of a common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) population resistant to ALS- and PPO-inhibiting herbicides, *Weed Sci.* (2012) 60:335-344]에서 PPO 저항성을 부여한다.

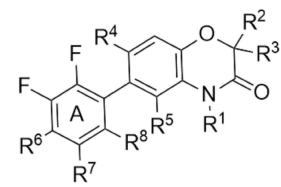
[0008] 따라서 제초제 저항성 잡초, 특히 PPO 저항성 잡초를 포함하는 잡초를 효과적으로 제어하는 동시에 유용한 해당 식물(작물)에 의해 관용되는 신규한 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 일부 측면에서, 낮은 적용률에서도 높은 제초 활성을 갖는 신규한 PPO 억제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 개선된 잎 및 뿌리 침투, 개선된 전좌, 개선된 스펙트럼 및 선택성이 아래에 정의된 본 발명의 벤족사지논, 및 이의 농업적으로 적합한 염 및 제형물에 의해 달성된다.

[0010] 따라서, 한 측면에서, 화학식 I을 갖는 벤족사지논 또는 이의 염이 제공된다:

[0011] [화학식 I]

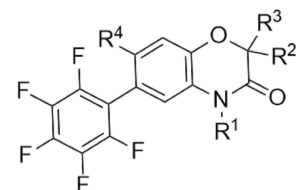


[0012] ,

[0013] 식 중, 고리 A 및 R¹-R⁸은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 고리 A는 적어도 4개의 F 원자 치환기를 함유한다.

[0014] 특정 구현예에서, 화학식 II를 갖는 벤족사지논 또는 이의 염이 제공된다:

[0015] [화학식 II]

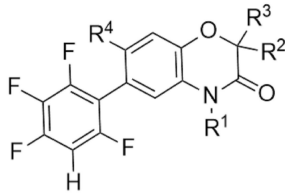


[0016] ,

[0017] 식 중, R¹-R⁴는 본원에 정의된 바와 같다.

[0018] 특정 구현예에서, 화학식 III을 갖는 벤족사지논 또는 이의 염이 제공된다:

[0019] [화학식 III]

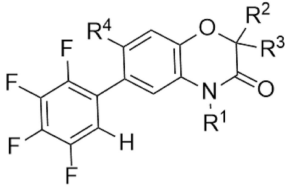


[0020]

[0021] 식 중, R^1-R^4 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0022] 특정 구현예에서, 화학식 IV를 갖는 벤조사지논 또는 이의 염이 제공된다:

[0023] [화학식 IV]



[0024]

[0025] 식 중, R^1-R^4 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0026] 다른 측면에서, 제초 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 염 및 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 희석제(예를 들어, 제형물)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 구성요소를 포함하는 농업용 조성물(일부 변형에서는 제초 조성물 포함)이 또한 제공된다. 일부 변형에서, 염은 농업적으로 적합한 염이다. 일부 구현예에서, 조성물은 임의로 적어도 하나의 추가 활성 성분을 추가로 포함한다. 한 변형에서, 추가 활성 성분은 제초제 및/또는 제초제 약해 완화제일 수 있다.

[0027] 또 다른 측면에서, 상기 확인된 화합물, 염 및 조성물을 제조하는 방법이 또한 제공된다.

[0028] 특정 측면에서, 표 1의 하나 이상의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 제조하기 위한 중간체인 화합물이 제공된다.

[0029] 또 다른 측면에서, 식생 또는 그 환경을 제초 유효량의 본 발명의 화합물, 그 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 요망되지 않는 식물의 성장을 제어하는 방법이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0030] 본 출원은 첨부된 도면과 함께 하기 설명을 참조하여 이해될 수 있다.

도 1a 및 **1b**는 알려진 화합물에 비해 본 발명의 화합물에 대한 성장 억제%, 적용 시 괴사, 목관부 및 체관부 이동성을 나타낸다. **도 1a**에서, 각 화합물에 대해 2개의 6개 식물 트레이가 표시된다. 트레이의 왼쪽 식물은 침투제(COC)와 함께 처리되었고 오른쪽 식물은 COC 없이 처리되었다. **도 1b**에서, 화합물 **2**, 화합물 920-4 및 화합물 920-6에 있어서 출현된 세타리아 이탈리아(Setaria Italica) 잎의 축 표면 상에 침투제 없이 3 x 2 μ L 방울의 효과.

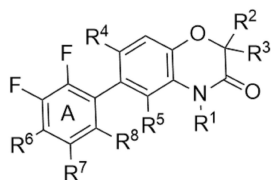
도 2a는 화합물 **2**(60 g ai/ha) PPO dG210 돌연변이체 큰키 물대마(아마란투스 투베르쿨라투스) 잔류 제어를 나타내는 사진이다. **도 2b**는 플루미옥사진(70 g ai/ha) PPO dG210 저항성 큰키 물대마(아마란투스 투베르쿨라투스) 잔류 제어를 나타내는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 벤조사지논 화합물

[0032] 한 측면에서, 화학식 I을 갖는 벤조사지논 또는 이의 적합한 염이 제공된다:

[0033] [화학식 I]



[0034]

[0035]

[0036]

[0037]

[0038]

[0039]

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

[0054]

식 중,

R^1 은 H 또는 R^{1a} 로 임의로 치환된 알킬, 페닐 또는 벤질이고, 각각의 상기 알킬, 페닐 또는 벤질은 최대 3개의 할로 원자, OH기, 또는 O-알킬기로 임의로 치환되고;

R^{1a} 는 $\text{---}\equiv\text{---}R^{1b}$ 또는 $\text{---}\text{C}(\text{R}^{1b})=\text{C}(\text{R}^{1b})\text{---}$ 이고;

각각의 R^{1b} 는 독립적으로 H, 알킬 또는 사이클로프로필이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, Cl, F, 알킬이거나, R^2 및 R^3 은 개재 탄소와 함께 사이클로프로필이고;

R^4 는 H 또는 F이고;

R^5 는 H 또는 F이고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 할로, H, 알킬, 알케닐, OH, O-알킬, O-사이클로프로필, OCH_2CCH , NHCH_2Ph , $\text{N(R}^x)_2$, 또는 S-(알킬)이고,

알킬은 적어도 하나의 -OH로 임의로 치환되고;

R^8 은 H 또는 할로이고;

각각의 R^x 는 독립적으로 H, 알킬 또는 C(O)알킬이고;

고리 A는 적어도 4개의 할로 치환기를 함유한다.

전술한 내용의 일부 변형에서,

R^1 은 H 또는 R^{1a} 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 벤질이고, 각각의 상기 알킬, 페닐 또는 벤질은 최대 3개의 F 원자, OH기 또는 OC_{1-4} 알킬기로 임의로 치환되고;

R^{1a} 는 $\text{---}\equiv\text{---}R^{1b}$ 또는 $\text{---}\text{C}(\text{R}^{1b})=\text{C}(\text{R}^{1b})\text{---}$ 이고;

각각의 R^{1b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 사이클로프로필이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, Cl, F, CH_3 이거나, R^2 및 R^3 은 개재 탄소와 함께 사이클로프로필이고;

R^4 는 H, Cl 또는 F이고;

R^5 는 H 또는 F이고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 F, H, C_{1-2} 알킬, 알케닐, OH, OC_{1-2} 알킬, O-사이클로프로필, OCH_2CCH , NHCH_2Ph , $\text{N(R}^x)_2$ 또는 SCH_3 이고,

[0055] C₁₋₂ 알킬은 적어도 하나의 -OH로 임의로 치환되고;

[0056] R⁸은 H 또는 F이고;

[0057] 각각의 R^x는 독립적으로 H, CH₃ 또는 C(O)CH₃이고;

[0058] 고리 A는 적어도 4개의 F 원자 치환기를 함유한다.

[0059] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 각각의 R², R³, 및 R⁴는 F이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 각각의 R², R³, 및 R⁴는 F이고, R¹은 CH₂CCH이다(즉, R^{1a}로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고, R^{1a}는 $\text{---}\equiv\text{---R}^{1b}$ 이고, R^{1b}는 H임).

[0060] 일부 변형에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, F, CH₃이거나, R² 및 R³은 개재 탄소와 함께 사이클로프로필이다.

[0061] 일부 변형에서, 각각의 R⁴ 및 R⁵은 독립적으로 H 또는 F이다.

[0062] 또 다른 추가 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서 각각의 R² 및 R³은 H이고 R⁴는 F이다.

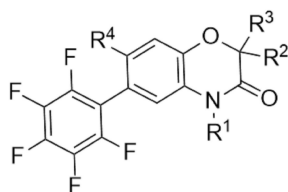
[0063] 한 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서 각각의 R² 및 R³은 F이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 H이다.

[0064] 특정 변형에서, 각각의 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 F, H, OH로 임의로 치환된 C₁₋₂ 알킬, 알케닐, OH, OC₁₋₂ 알킬, O-사이클로 프로필, OCH₂CCH, NHCH₂Ph, N(R^x)₂ 또는 SCH₃이다. 한 변형에서, 각각의 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 F, H, C₁₋₂ 알킬, 알케닐, OH, OC₁₋₂ 알킬, N(R^x)₂, N(R^x)C(O)CH₃ 또는 SCH₃이다.

[0065] 일부 변형에서, 각각의 R^x는 독립적으로 H 또는 CH₃이다.

[0066] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 II를 갖는 벤족사지논 또는 이의 염을 특징으로 한다:

[0067] [화학식 II]



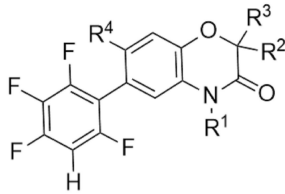
[0068]

[0069] 추가 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서 각각의 R², R³ 및 R⁴는 F이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 각각의 R², R³ 및 R⁴는 F이고, R¹은 CH₂CCH이다(즉, R^{1a}로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고, R^{1a}는 $\text{---}\equiv\text{---R}^{1b}$ 이고, R^{1b}는 H임).

[0070] 또 다른 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서 각각의 R² 및 R³은 H이고 R⁴는 F이다.

[0071] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 II를 갖는 벤족사지논 또는 이의 염을 특징으로 한다:

[0072] [화학식 III]



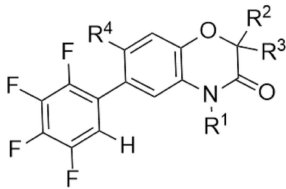
[0073]

[0074] 추가 구현예에서, 화학식 III의 화합물의 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 는 F이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 III의 화합물의 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 는 F이고, R^1 은 CH_2CCH 이다(즉, R^{1a} 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^{1a} 는 $\text{---}R^{1b}$ 이고, R^{1b} 는 H임).

[0075] 또 다른 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서 각각의 R^2 및 R^3 은 H이고 R^4 는 F이다.

[0076] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 IV를 갖는 벤족사지논 또는 이의 염을 특징으로 한다:

[0077] [화학식 IV]



[0078]

[0079] 추가 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 는 F이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 는 F이고, R^1 은 CH_2CCH 이다(즉, R^{1a} 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^{1a} 는 $\text{---}R^{1b}$ 이고, R^{1b} 는 H임).

[0080] 또 다른 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 각각의 R^2 및 R^3 은 H이고 R^4 는 F이다.

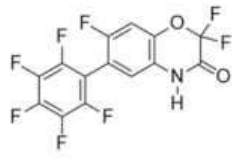
[0081] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 6-펜타플루오로페닐 벤족사지논이다.

[0082] 상기의 일부 변형에서, 염은 농업적으로 적합한 염일 수 있다. 특정 변형에서, 농업적으로 적합한 염은 제초 활성을 나타내거나, 식물, 물 또는 토양에서 제초 활성을 갖는 화합물 또는 염으로 전환되거나 전환될 수 있는 염이다.

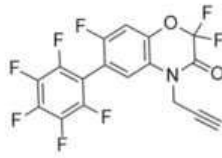
[0083] 일부 측면에서, 아래 표 1에 나열된 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다.

표 1

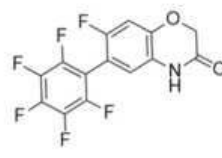
예시적 화합물



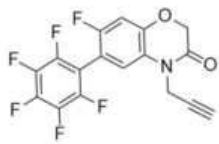
1



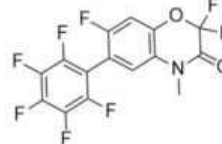
2



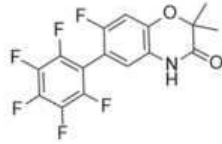
3



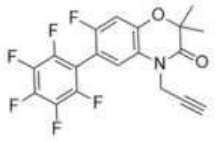
4



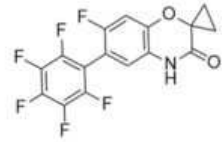
5



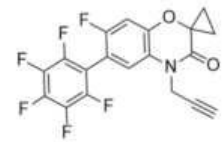
6



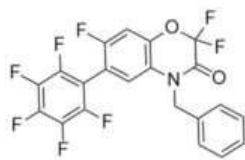
7



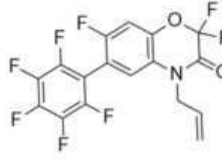
8



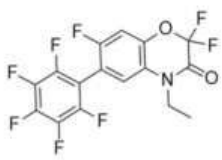
9



10

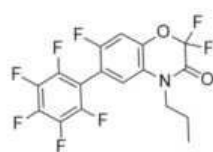


11

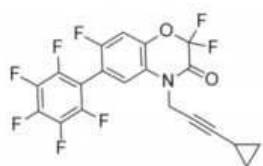


12

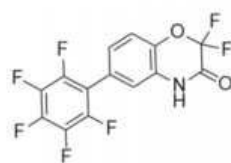
[0084]



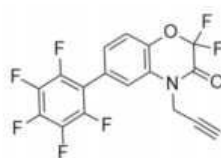
13



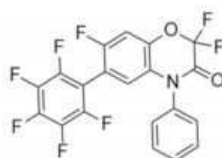
14



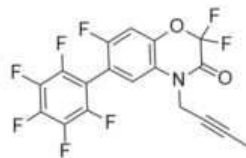
15



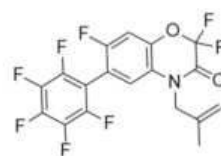
16



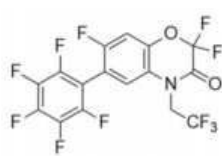
17



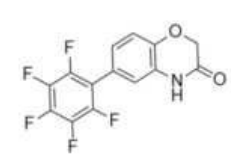
18



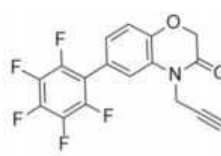
19



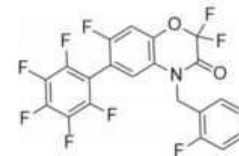
20



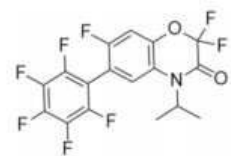
21



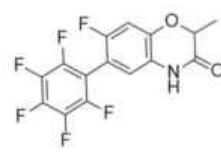
22



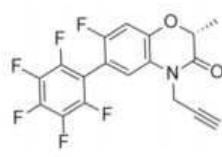
23



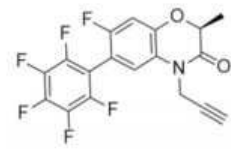
24



25

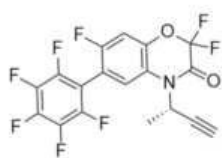


26

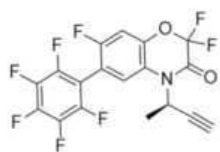


27

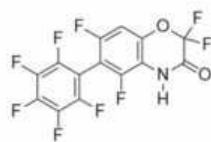
[0085]



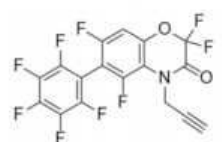
28



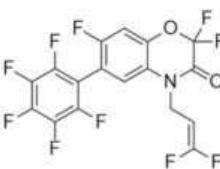
29



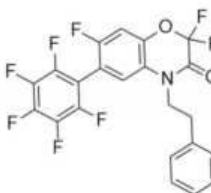
30



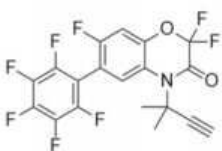
31



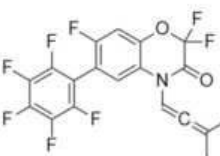
32



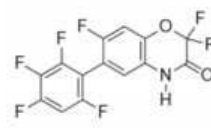
33



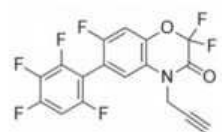
34



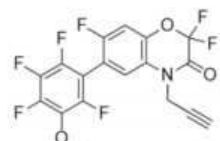
35



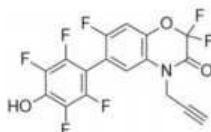
36



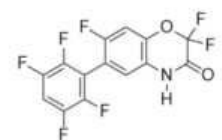
37



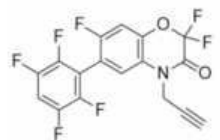
38



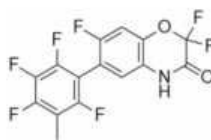
39



40

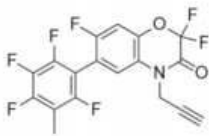


41

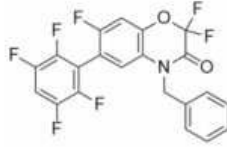


42

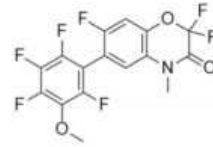
[0086]



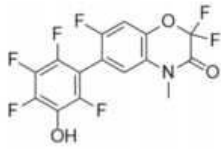
43



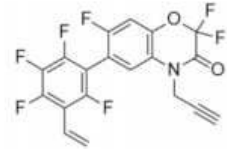
44



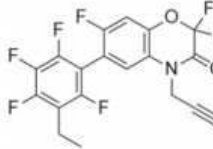
45



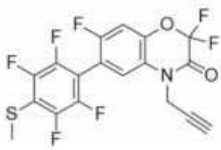
46



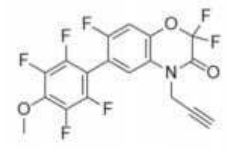
47



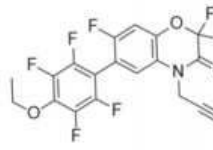
48



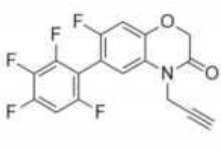
49



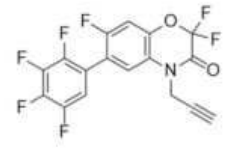
50



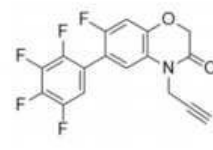
51



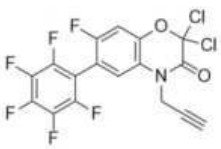
52



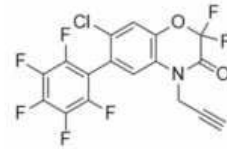
53



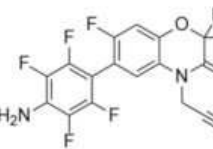
54



55

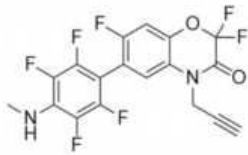


56

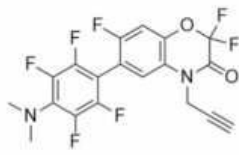


57

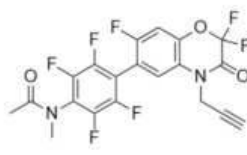
[0087]



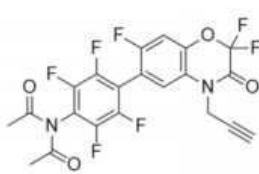
58



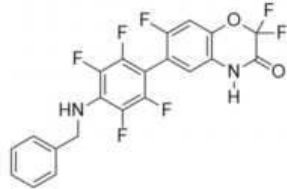
59



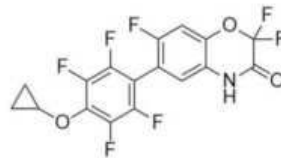
60



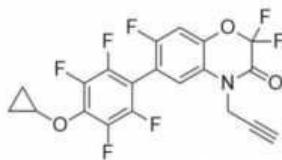
61



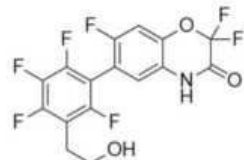
62



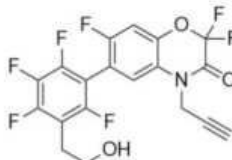
63



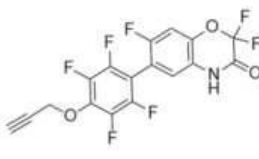
64



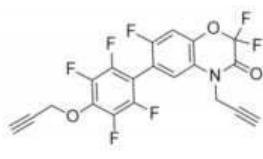
65



66



67



68

[0088]

[0089]

일부 변형에서, 화합물 1-53 또는 56-68, 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다. 일부 변형에서, 화합물 1-29 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다. 일부 변형에서, 화합물 1-62 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다. 한 변형에서, 화합물 2 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다. 또 다른 변형에서, 화합물 37 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다. 또 다른 변형에서는, 화합물 52 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)이 제공된다.

[0090]

정의

[0091]

본원에 사용된 용어 "포함하다", "포함한다", "포함하는", "포함된다", "포함되는", "갖는다", "갖는", "함유한다", "함유하는", "~을 특징을 하는" 또는 이의 임의의 다른 변형은 명시적으로 표시된 임의의 제한에 따라, 비배타적 포함을 포괄하도록 의도된다. 예를 들어, 요소 목록이 포함되거나 이를 포함하는 조성물, 혼합물, 공정 또는 방법은 반드시 이들 요소로만 제한되는 것은 아니며, 이러한 조성물, 혼합물, 공정 또는 방법에 명시적으로 나열되지 않거나 고유하지 않은 다른 요소를 포함할 수 있다.

[0092]

전환 문구 "~로 구성된"은 지정되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외한다. 청구항에 있는 경우, 이는 청구항을 일반적으로 이와 관련된 불순물을 제외하고 언급된 물질 이외의 물질을 포함하는 것을 막을 것이다. 문구 "~로 구성된"이 전문 바로 다음이 아니라 청구항 본문의 조항에 나타날 때, 이는 해당 조항에 명시된 요소로만 제한한다; 다른 요소는 이 청구항으로부터 전체적으로 제외되지 않는다.

[0093]

또한, 명시적으로 달리 언급되지 않는 한, "또는"은 배타적인 '또는'이 아닌 포괄적인 '또는'을 지칭한다. 예를 들어 조건 A 또는 B는 하기: A는 참(또는 존재함) 및 B는 거짓(또는 존재하지 않음), A는 거짓(또는 존재하지 않음) 및 B는 참(또는 존재함), 그리고 A 및 B 둘 모두 참(또는 존재함) 중 임의의 하나에 의해 충족된다.

[0094]

또한 본 발명의 요소 또는 구성요소 앞의 부정관사("a" 또는 "an")는 요소 또는 구성요소의 경우(즉, 발생)의 수와 관련하여 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서 "a" 또는 "an"은 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로

읽혀야 하며, 요소 또는 구성요소의 단수형은 그 수가 뚜렷하게 단수임을 의미하지 않는 한 복수형을 또한 포함한다.

- [0095] 본원에 언급된 바와 같이, 단독으로 또는 단어의 조합으로 사용되는 용어 "묘목"은 종자의 배로부터 발생하는 어린 식물을 의미한다.
- [0096] 본원에 언급된 바와 같이, 단독으로 또는 "활엽 잡초"와 같은 용어에서 사용되는 용어 "활엽"은 2개의 자엽을 갖는 배아를 특징으로 하는 속씨식물 군을 설명하기 위해 사용되는 용어인 쌍떡엽 또는 쌍자엽을 의미한다.
- [0097] 상기 언급에서, 단독으로 또는 "알킬티오" 또는 "할로알킬"과 같은 복합 단어에서 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, 또는 상이한 부틸, 펜틸 또는 헥실 이성질체를 포함한다. "알케닐"은 직쇄 또는 분지형 알켄, 예컨대 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 상이한 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐 이성질체를 포함한다. "알케닐"은 또한 폴리엔, 예컨대 1,2-프로파디에닐 및 2,4-헥사디에닐을 포함한다. "알키닐"은 직쇄 또는 분지형 알킨, 예컨대 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 및 상이한 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐 이성질체를 포함한다. "알키닐"은 또한 다중 삼중 결합으로 이루어진 모이어티, 예컨대 2,5-헥사디에닐을 포함할 수 있다.
- [0098] "알콕시"는 예를 들어 메톡시, 에톡시, *n*-프로필옥시, 이소프로필옥시 및 상이한 부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시 이성질체를 포함한다.
- [0099] "사이클로알킬"은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0100] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 단독으로 또는 "할로알킬"과 같은 복합 단어에서 또는 "할로젠으로 치환된 알킬"과 같은 기재에서 사용될 때 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 포함한다.
- [0101] 치환기의 총 탄소 원자 수는 " C_1-C_j " 또는 " C_{i-j} " 접두사로 표시되며, *i* 및 *j*는 1 내지 10의 수이다. 예를 들어 C_{1-4} 알킬실포닐은 메틸실포닐 내지 부틸실포닐을 지정하고; C_2 알콕시알킬은 CH_3OCH_2- 를 지정하고; C_3 알콕시알킬은 예를 들어 $CH_3CH(OCH_3)-$, $CH_3OCH_2CH_2-$ 또는 $CH_3CH_2OCH_2-$ 를 지정하고; C_4 알콕시알킬은 총 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시기로 치환된 알킬기의 다양한 이성질체를 지정하며, 예는 $CH_3CH_2CH_2OCH_2-$ 및 $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$ 를 포함한다.
- [0102] 화합물이 상기 치환기의 수가 1을 초과할 수 있음을 표시하는 아래첨자를 보유하는 치환기로 치환될 때, 치환기는 이들이 1을 초과할 때 정의된 치환기 그룹, 예를 들어 $(R^1)_m$ 으로부터 독립적으로 선택되며, *m*은 0, 1, 2 또는 3이다. 또한, 아래 첨자가 범위, 예를 들어, $(R)_{i-j}$ 를 표시할 때, 치환기의 수는 '*i*' 내지 '*j*'(경계 포함)의 정수로부터 선택될 수 있다. 기가 예를 들어 수소(H)일 수 있는 치환기를 함유할 때, 이 치환기를 수소로 간주하면 이는 치환되지 않은 기와 동등한 것으로 인식된다. 가변기가 한 위치에 임의로 부착되는 것으로 나타난 경우, 가변기의 정의에 언급되지 않은 경우에도 수소가 해당 위치에 있을 수 있다. 기 상의 하나 이상의 위치가 "치환되지 않는" 또는 "비치환된" 것으로 언급될 때, 수소 원자가 부착되어 임의의 자유 원자를 차지한다.
- [0103] 달리 표시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 구성요소로서의 "고리" 또는 "고리 시스템"은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭이다.
- [0104] "방향족"은 각 고리 원자가 본질적으로 동일한 평면에 있고 고리 평면에 수직인 *p* 궤도를 가지며 $(4n + 2) \pi$ 전자(*n*은 양의 정수)가 Hückel의 규칙을 준수하여 고리와 회합됨을 표시한다. 용어 "방향족 고리 시스템"은 고리 시스템 중 적어도 하나의 고리가 방향족인 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 표시한다.
- [0105] 용어 "비방향족 고리 시스템"은 완전 포화될 수 있을 뿐만 아니라 부분 또는 완전 불포화될 수 있는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 표시하며, 단, 고리 시스템의 고리 중 어느 것도 방향족이 아니다.
- [0106] 헤테로사이클릭 고리와 관련하여 용어 "임의로 치환된"은 치환되지 않거나 치환되지 않은 유사체가 보유하는 생물학적 활성을 소멸시키지 않는 적어도 하나의 비수소 치환기를 갖는 기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한 하기 정의가 적용된다. 용어 "임의로 치환된"은 문구 "치환되거나 치환되지 않은" 또는 용어 "(비)치환된"과 상호교환적으로 사용된다. 달리 표시되지 않는 한, 임의로 치환된 기는 기의 각 치환 가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 각 치환은 서로 독립적이다.
- [0107] 본 발명의 화합물과 관련하여 용어 "허용 가능한 염" 또는 "염"은 양이온 또는 음이온을 포함한다. 바람직한 양

이온은 알칼리 금속, 바람직하게는 리튬, 나트륨 및 칼륨, 알칼리 토금속, 바람직하게는 칼슘 및 마그네슘, 그리고 전이 금속, 바람직하게는 망간, 구리, 아연 및 철, 추가로 암모늄 및 1 내지 4개의 수소 원자가 C₁-C₄-알킬, 하이드록시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, 하이드록시-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, 페닐 또는 벤질로 대체된 치환 암모늄 - 바람직하게는 암모늄, 메틸암모늄, 이소프로필암모늄, 디메틸암모늄, 디에틸암모늄, 디이소프로필암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 트리스(이소프로필)암모늄, 헵틸암모늄, 도데실암모늄, 테트라데실암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 테트라부틸암모늄, 2-하이드록시에틸암모늄(올라민염), 2-(2-하이드록시에트-1-옥시)에트-1-일암모늄(디글리콜아민염), 디(2-하이드록시에트-1-일)암모늄(디올아민염), 트리스(2-하이드록시에틸)암모늄(트올라민염), 트리스(2-하이드록시프로필)암모늄, 벤질메틸암모늄, 벤질트리메틸암모늄, *N,N,N*-트리메틸에탄올암모늄(콜린염)의 이온, 추가로 포스포늄 이온, 셀포늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)셀포늄, 예컨대 트리메틸셀포늄 및 술포소늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)술포소늄, 그리고 마지막으로 다염기성 아민, 예컨대 *N,N*-비스-(3-아미노프로필)메틸아민 및 디에틸렌트리아민의 염이다.

[0108] 유용한 산 부가염의 음이온은 주로 클로라이드, 브로마이드, 플루오라이드, 요오다이드, 하이드로겐설페이트, 메틸설페이트, 설페이트, 디하이드로겐포스페이트, 하이드로겐포스페이트, 니트레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 헥사플루오로실리케이트, 헥사플루오로포스페이트, 벤조에이트, 및 또한 C₁-C₄-알칸산의 음이온 - 바람직하게는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트 및 부티레이트이다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "요망되지 않는 식생" 및 "유해 식물"은 동의어이다.

[0110] 본 발명의 화합물의 제조

[0111] 방향족 및 비방향족 카보사이클릭 고리 및 고리 시스템을 제조할 수 있는 매우 다양한 합성 방법이 당분야에 알려져 있다. 광범위한 리뷰에 대해서는 문헌(*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984의 8권 세트 및 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996의 12권 세트)을 참고한다.

[0112] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 다양한 입체이성질체는 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 회전장애이성질체, 및 기하 이성질체를 포함한다. 입체이성질체는 구성은 동일하지만 공간에서의 원자 배열이 상이한 이성질체이며 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스-트랜스 이성질체(기하 이성질체로도 알려짐) 및 회전장애이성질체를 포함한다. 회전장애이성질체는 회전 장벽이 이성질체 종의 단리를 허용할 만큼 충분히 높은 단일 결합에 대한 제한된 회전에 의해 발생한다. 당업자는 하나의 입체이성질체가 다른 입체이성질체(들)에 비해 풍부할 때 또는 다른 입체이성질체(들)로부터 분리될 때 더 활성이 클 수 있고/있거나 유익한 효과를 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 상기 입체이성질체를 분리, 농축 및/또는 선택적으로 제조하는 방법을 알고 있다. 본 발명의 화합물은 입체이성질체의 혼합물, 개별 입체이성질체 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체의 모든 측면에 대한 포괄적인 논의에 대해서는 문헌(Ernest L. Eliel and Samuel H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994)를 참고한다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 하나 초과와 형태로 존재하며, 본 발명의 화학식은 이들이 표시하는 화합물의 모든 결정질 및 비결정질 형태를 포함한다. 비결정성 형태는 고체, 예컨대 왁스 및 검은 구현예뿐만 아니라 액체, 예컨대 용액 및 용융물인 구현예를 포함한다. 결정질 형태는 본질적으로 단일 결정 유형을 표시하는 구현예 및 다형체의 혼합물(즉, 상이한 결정질 유형)을 표시하는 구현예를 포함한다. 용어 "다형체"는 상이한 결정질 형태로 결정화할 수 있는 화학적 화합물의 특정 결정질 형태를 지칭하며, 이러한 형태는 결정 격자 내 분자의 배열 및/또는 형태가 상이하다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 가질 수 있지만, 또한 격자에 약하거나 강하게 결합될 수 있는 공결정화된 물 또는 다른 분자의 존재 또는 부재로 인해 조성이 상이할 수 있다. 다형체는 결정 모양, 밀도, 경도, 색상, 화학적 안정성, 용융점, 흡습성, 현탁성, 용해 속도 및 생물학적 이용 가능성과 같은 화학적, 물리적 및 생물학적 특성이 상이할 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물의 다형체가 또 다른 다형체 또는 동일한 화합물의 다형체의 혼합물에 비해 유익한 효과(예를 들어, 유용한 제형물의 제조 적합성, 개선된 생물학적 성능)를 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물의 화합물의 특정 다형체의 제조 및 단리는 예를 들어 선택된 용매 및 온도를 사용한 결정화를 포함하는 당업자에게 알려진 방법에 의해 달성될 수 있다. 다형성에 대한 포괄적인 논의는 문헌(R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006)을 참고한다.

[0113]

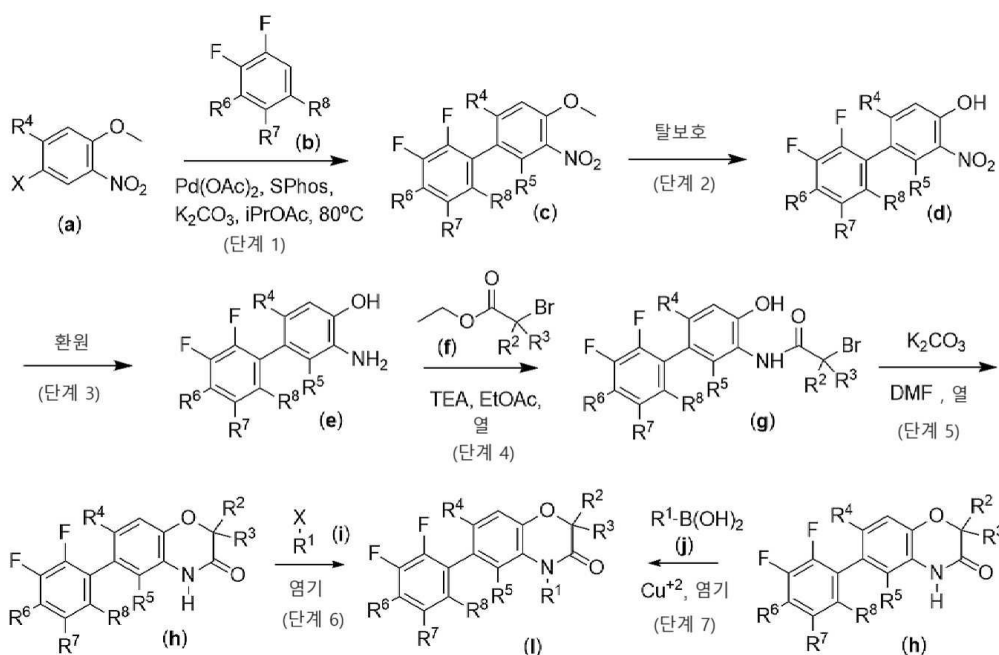
당업자는 환경 및 생리학적 조건 하에 화학적 화합물의 염이 이의 상응하는 비염 형태와 평형을 이루기 때문에, 염이 비염 형태의 생물학적 유용성을 공유함을 인식하고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 매우 다양한 염이 요망되지 않는 식생을 제어하는 데 유용하다(즉, 농업적으로 적합하다). 본 발명의 화합물의 염은 무기 또는 유기산, 예컨대 브롬화수소산, 염산, 질산, 인산, 황산, 아세트산, 부티르산, 푸마르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 프로피온산, 살리실산, 타르타르산, 4-톨루엔설폰산, 또는 발레르산과의 산 부가염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 산성 모이어티, 예컨대 카복실산 또는 페놀을 함유할 때, 염은 유기 또는 무기 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민 또는 암모니아, 또는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘 또는 바륨의 아미드, 하이드리드, 하이드록시드 또는 카보네이트로 형성된 염을 또한 포함한다.

[0114]

더욱이, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 특징으로 한다. 이들 화합물은 합성 유기 화학 분야에 알려진 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응식 1a, 1b, & 2에 기재된 바와 같이 하기 방법 및 변형 중 하나 이상이 사용될 수 있다.

[0115]

하나의 일반적인 예에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1a에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.



[0116]

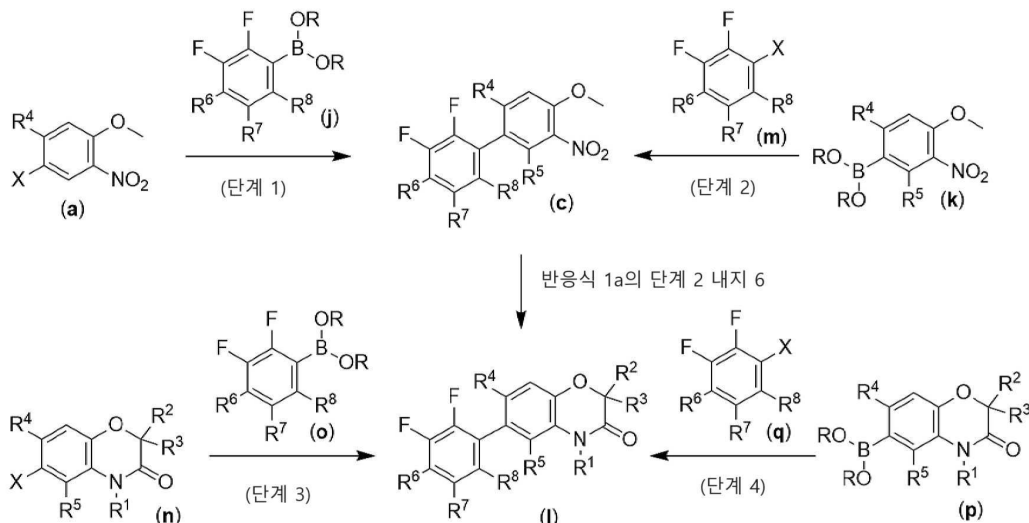
[0117]

반응식 1a

[0118]

따라서, 화학식 c의 화합물은 반응식 1a의 단계 1에 나타난 바와 같이 금속 촉매의 도움으로 교차 커플링 반응 조건을 사용하여 X가 Br 또는 I인 화학식 a의 화합물과 화학식 b의 치환된 페닐의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 촉매는 팔라듐 촉매, 예컨대 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐(SPhos)과 조합된 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 를 포함한다. 반응식 1a의 단계 2에 나타난 바와 같이, 화학식 d의 화합물은 산성 조건 하에 화학식 c의 화합물의 아릴 메틸 에테르의 탈메틸화에 의해 제조될 수 있다. 한 예에서, 루이스산, 예컨대 삼브롬화붕소가 사용될 수 있다. 반응식 1a의 단계 3에 나타난 바와 같이, 화학식 e의 화합물은 화학식 d의 화합물의 니트로기를 환원시켜 제조할 수 있다. 촉매적 수소화, 황화나트륨, 또는 황산수소나트륨의 사용을 포함하는, 이를 위한 몇몇 방법이 당업자에게 알려져 있다. 반응식 1a의 단계 4에 나타난 바와 같이, 화학식 g의 화합물은 유기 용매 중 염기성 조건 하에 화학식 e의 화합물의 아미노기를 화학식 f의 적합한 할로아세테이트로 축합하여 제조될 수 있다. 한 예에서, 염기는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이다. 반응식 1a의 단계 5에 나타난 바와 같이, 화학식 h의 벤족사지논(화학식 I의 화합물로, R^1 은 H임)은 적합한 극성 유기 용매, 예컨대 DMF 또는 DMSO 중 화학식 g의 화합물의 N-아실 할라이드와 페놀계 히드록실기 사이의 분자내 고리 폐쇄를 통해 제조될 수 있다. 반응식 1a의 단계 6에 나타난 바와 같이, 화학식 I의 화합물(R^1 은, 예를 들어 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬임)은 결합 형성에 적합한 조건 하에 화학식 h의 화합물의 벤족사지논 아미노기를 화학식 i의 알킬 또는 아릴 할라이드와 반응시켜 형성될 수 있다. 대안적으로, 화학식 h의 화합물은 Chan-Lam 유형 커플링을 사용하여 화학식 j의 보론산과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다.

[0119] 또 다른 일반적인 예에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1b에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

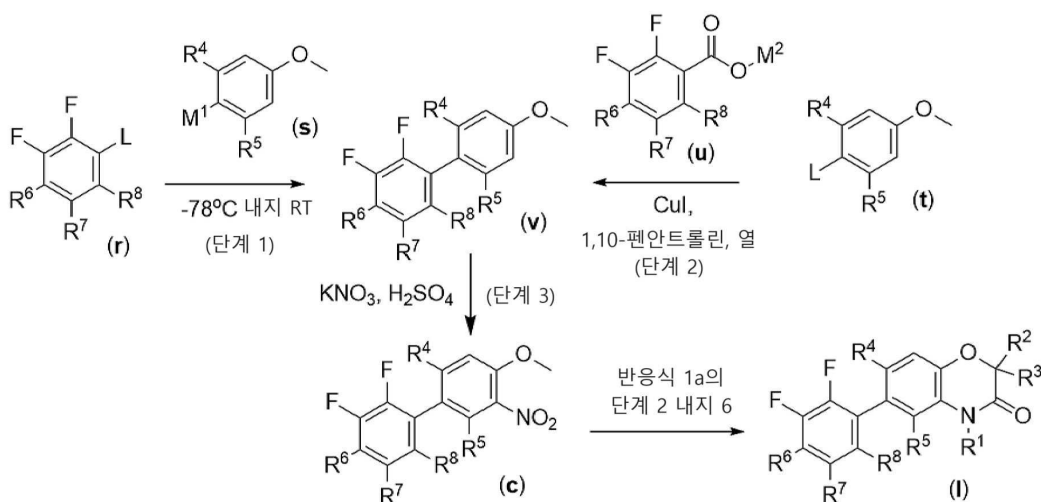


[0120]

[0121] 반응식 1b

[0122] 따라서, 화학식 j의 페닐 보론산(R = H) 또는 페닐 보로네이트(예를 들어, -B(OR)₂는 피나콜 에스테르를 표시함)는 적합한 촉매를 사용하여 스즈키-미야우라 유형 반응에서 적합하게 치환된 페닐 브로마이드 또는 요오다이드에 커플링되어 화학식 c의 화합물을 생성할 수 있다(단계 1). 이는 또한 화학식 k의 화합물을 화합물 m과 반응시킴으로써 유사한 조건 하에 달성될 수 있다(단계 2). 이어서, 반응식 1에 기재된 바와 같이 단계 2 내지 6과 유사한 단계를 사용하여 화학식 c의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환할 수 있다. 대안적으로, 화학식 n의 화합물을 화학식 o의 화합물과 반응시키거나(단계 3), 화학식 p의 화합물을 스즈키 조건 하에 화학식 q의 화합물과 반응시켜(단계 4) 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.

[0123] 또 다른 일반적인 예에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.



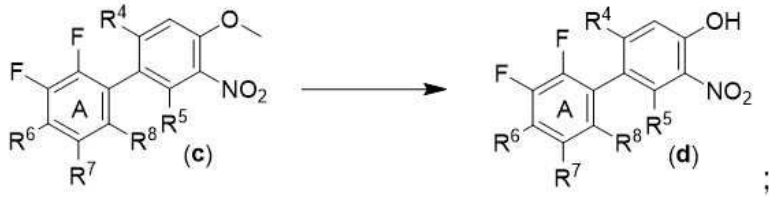
[0124]

[0125] 반응식 2

[0126] 따라서, 반응식 2의 단계 1에 나타난 바와 같이, L이 이탈기, 예컨대 Br, I 또는 OTf(트리플레이트)인 화학식 r의 불소화 페닐 화합물을 M¹이 알칼리 금속, 예컨대 Li 또는 그리나드 시약에서 확인되는 것과 같은 MgBr인 화학식 s의 화합물과 반응시켜 화학식 v의 화합물을 생성한다. 대안적으로, 반응식 2의 단계 2에 나타난 바와 같이, 화학식 v의 화합물은 L이 이탈기, 예컨대 Br 또는 I인 화학식 t의 화합물을 당업자에게 알려진 Cu-매개 아릴-아릴 교차 커플링에 적합한 조건 하에 화학식 u의 화합물과 반응시켜 생성된다. 이어서, 반응식 2의 단계 3에 나타난 바와 같이 화학식 v의 화합물이 니트로화된 후, 반응식 1a의 단계 2 내지 6을 수행하여 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.

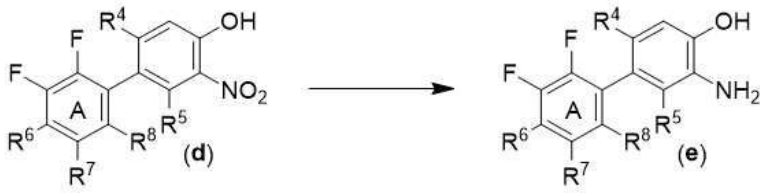
[0127] 한 측면에서, 다음 단계를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 제공된다:

[0128] 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 탈보호하여 화학식 (d)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



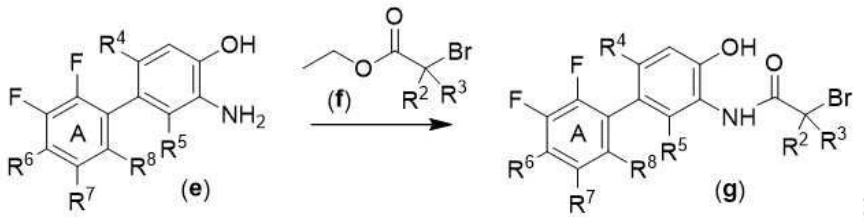
[0129]

[0130] 화학식 (d)의 화합물 또는 이의 염을 환원시켜 화학식 (e)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



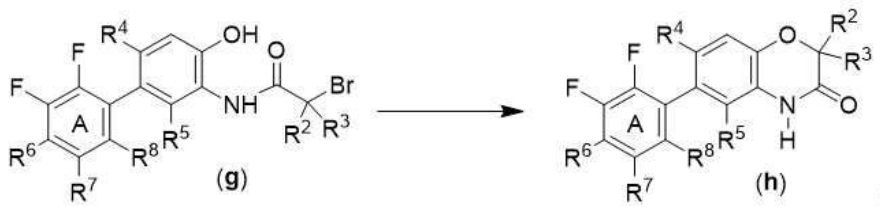
[0131]

[0132] 화학식 (e)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (f)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (g)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



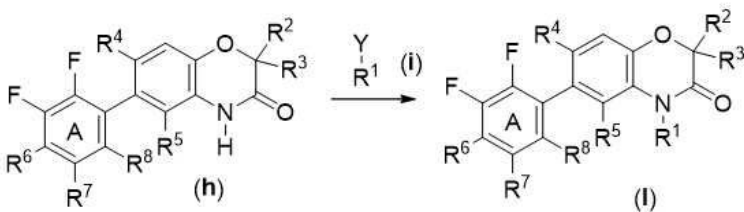
[0133]

[0134] 화학식 (g)의 화합물 또는 이의 염을 고리화하여 화학식 (h)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



[0135]

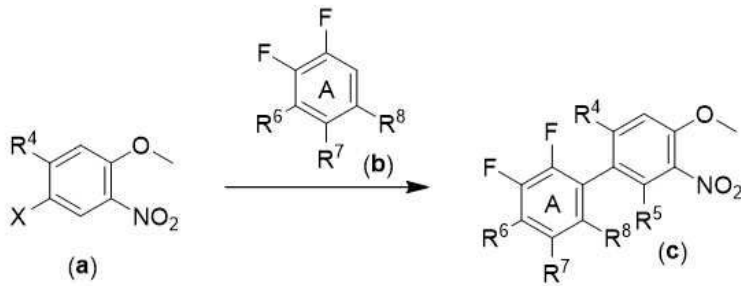
[0136] 화학식 (h)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (i)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계:



[0137]

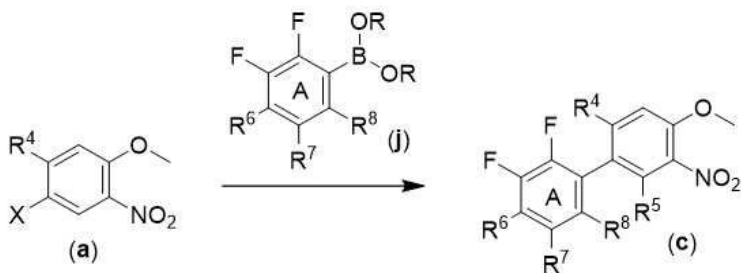
- [0138] 식 중,
- [0139] Y는 X 또는 $B(OH)_2$ 이고;
- [0140] X는 Br 또는 I이고;
- [0141] R^1-R^8 및 고리 A는 본원에서 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0142] 일부 구현예에서, 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (a)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (b)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



[0143]

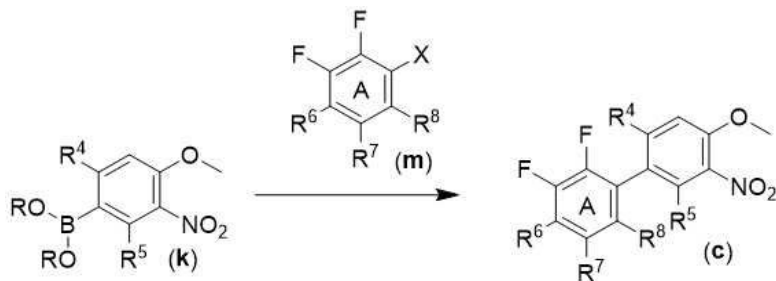
[0144] 일부 구현예에서, 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (a)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (j)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



[0145]

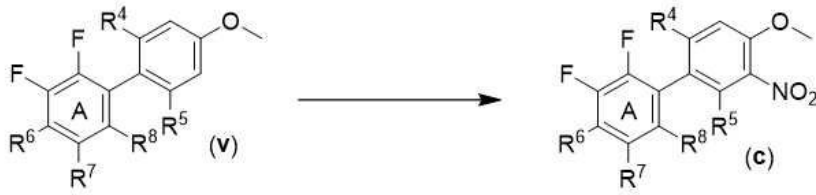
[0146] 식 중, R은 H 또는 페닐이다.

[0147] 일부 구현예에서, 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (k)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (m)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



[0148]

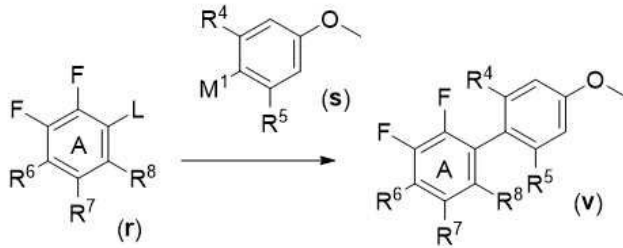
[0149] 일부 구현예에서, 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



[0150]

[0151]

일부 구현예에서, 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (r)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (s)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



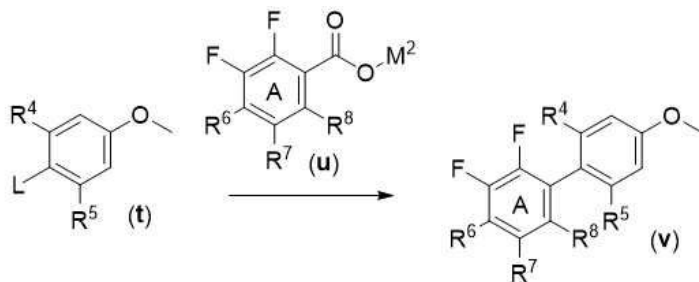
[0152]

[0153]

식 중, L은 Br, I 또는 OTf이고; M^1 은 알칼리 금속이다.

[0154]

일부 구현예에서, 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염은 화학식 (t)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (u)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 따라 제조된다:



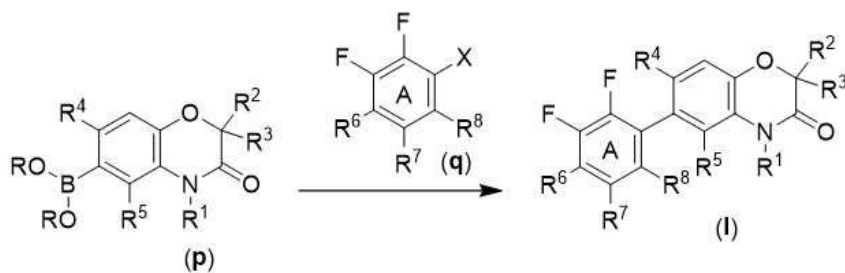
[0155]

[0156]

식 중, L은 Br, I 또는 OTf이고; M^2 은 알칼리 금속이다.

[0157]

한 측면에서, 화학식 (p)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (q)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 제공된다:



[0158]

[0159]

식 중,

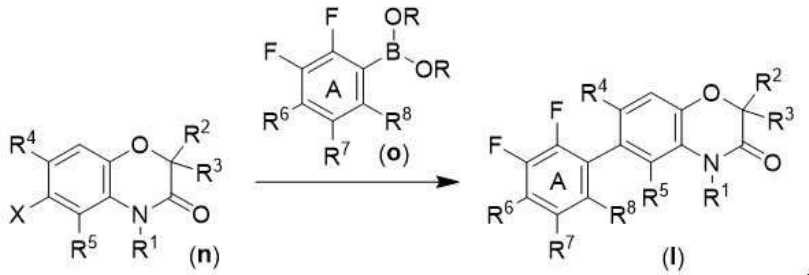
[0160]

R은 H 또는 페닐이고;

[0161] X는 Br 또는 I이고;

[0162] R^1 - R^8 및 고리 A는 본원에서 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0163] 한 측면에서, 화학식 (n)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (o)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 제공된다:



[0164] .

[0165] 식 중,

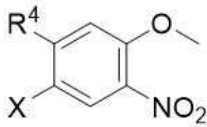
[0166] R은 H 또는 페닐이고;

[0167] X는 Br 또는 I이고;

[0168] R^1 - R^8 및 고리 A는 본원에서 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0169] 또 다른 측면에서, 화학식 (a)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0170] [화학식 (a)]



[0171] .

[0172] 식 중, X는 Br 또는 I이고, R^4 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0173] 또 다른 측면에서, 화학식 (b)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0174] [화학식 (b)]

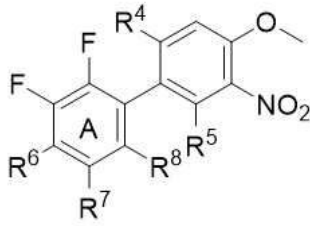


[0175] .

[0176] 식 중, R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

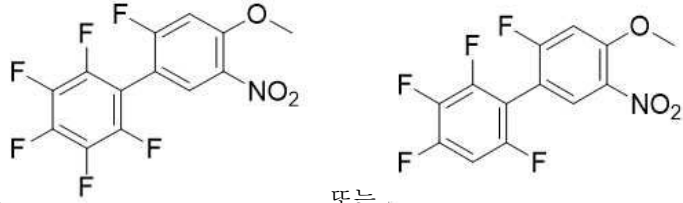
[0177] 또 다른 측면에서, 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0178] [화학식 (c)]



[0179]

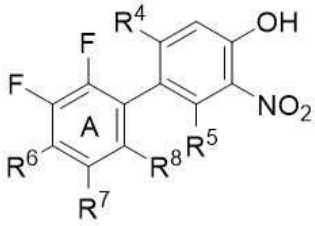
[0180] 식 중, R^4 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.



[0181] 한 구현예에서, 화학식 (c)의 화합물은 . 또는 이다.

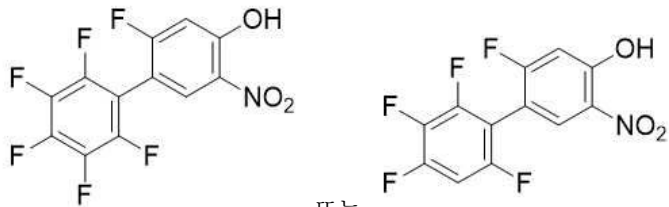
[0182] 또 다른 측면에서, 화학식 (d)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0183] [화학식 (d)]



[0184]

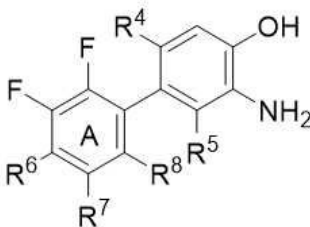
[0185] 식 중, R^4 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.



[0186] 한 구현예에서, 화학식 (d)의 화합물은 . 또는 이다.

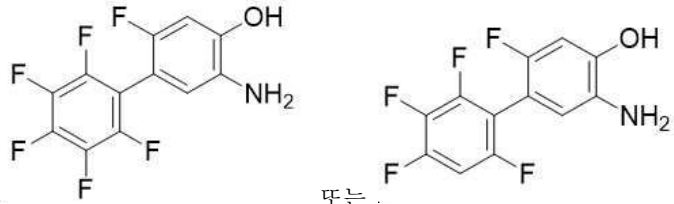
[0187] 또 다른 측면에서, 화학식 (e)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0188] [화학식 (e)]



[0189]

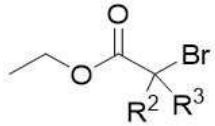
[0190] 식 중, R^4 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.



[0191] 한 구현예에서, 화학식 (e)의 화합물은 또는 이다.

[0192] 또 다른 측면에서, 화학식 (f)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0193] [화학식 (f)]

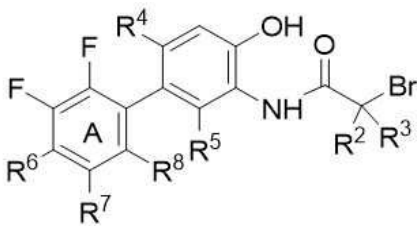


[0194]

[0195] 식 중, R^2 및 R^3 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

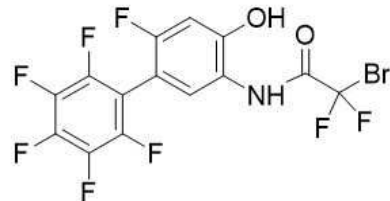
[0196] 또 다른 측면에서, 화학식 (g)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0197] [화학식 (g)]

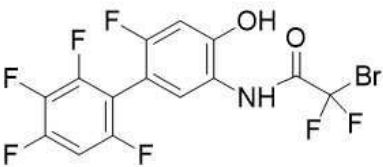


[0198]

[0199] 식 중, R^4 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

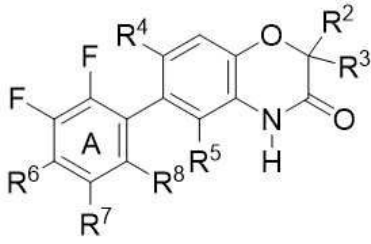


[0200] 한 구현예에서, 화학식 (g)의 화합물은 또는 이다.



[0201] 또 다른 측면에서, 화학식 (h)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0202] [화학식 (h)]



[0203]

[0204] 식 중, R^2 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0205] 또 다른 측면에서, 화학식 (i)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0206] [화학식 (i)]

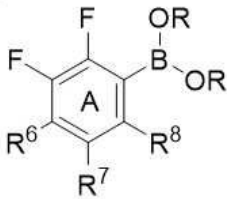


[0207]

[0208] 식 중, Y는 X 또는 $B(OH)_2$ 이고; X는 Br 또는 I이고; R^1 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0209] 또 다른 측면에서, 화학식 (j)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0210] [화학식 (j)]



[0211]

[0212] 식 중, R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0213] 또 다른 측면에서, 화학식 (k)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0214] [화학식 (k)]



[0215]

[0216] 식 중, R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0217] 또 다른 측면에서, 화학식 (m)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0218] [화학식 (m)]



[0219]

[0220] 식 중, R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0221] 또 다른 측면에서, 화학식 (n)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0222] [화학식 (n)]

[0223]

[0224] 식 중, X는 Br 또는 I이고, R^1 - R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0225]

[0226] 또 다른 측면에서, 화학식 (o)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0227] [화학식 (o)]

[0228]

[0229] 식 중, R은 H 또는 페닐이고, R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0230] 또 다른 측면에서, 화학식 (p)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0231] [화학식 (p)]

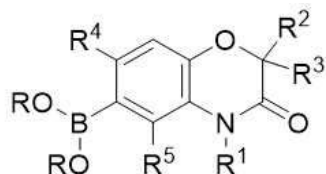
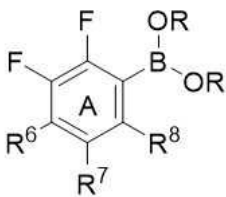
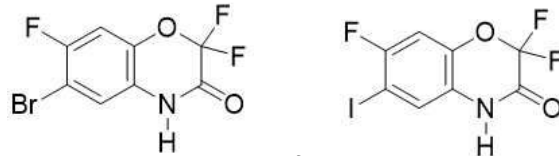
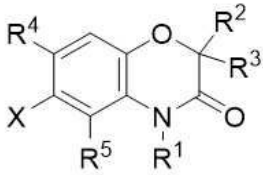
[0232]

[0233] 식 중, R은 H 또는 페닐이고, R^1 - R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0234] 또 다른 측면에서, 화학식 (q)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0235] [화학식 (q)]

[0236]



[0237] 식 중, X는 Br 또는 I이고; R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0238] 또 다른 측면에서, 화학식 (r)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0239] [화학식 (r)]

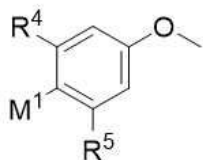


[0240]

[0241] L은 Br, I 또는 OTf이고; R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0242] 또 다른 측면에서, 화학식 (s)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0243] [화학식 (s)]

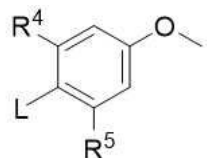


[0244]

[0245] 식 중, M^1 은 알칼리 금속이고, R^1 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0246] 또 다른 측면에서, 화학식 (t)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0247] [화학식 (t)]



[0248]

[0249] 식 중, L은 Br, I 또는 OTf이고; R^4 - R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0250] 또 다른 측면에서, 화학식 (u)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0251] [화학식 (u)]

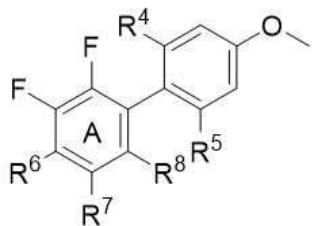


[0252]

[0253] 식 중, M^2 은 알칼리 금속이고; R^6 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0254] 또 다른 측면에서, 화학식 (v)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0255] [화학식 (v)]



[0256]

[0257] 식 중, R^4 - R^8 및 고리 A는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0258] 화학식 (I)에 대해 본원에 기재된 임의의 구현예 및 변형은 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), 또는 (v)의 중간체에도 적용된다.

[0259] 다양한 작용기가 다른 작용기로 전환되어 본 발명의 tkddlgs 화합물을 제공할 수 있음이 당업자에게 인식되어 있다. 간단하고 직접적인 방식으로 작용기의 상호전환을 예시하는 귀중한 자원에 대해서는 문헌(Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Ed., Wiley- VCH, New York, 1999)을 참고한다.

[0260] 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 위에서 기재된 일부 시약 및 반응 조건은 중간체에 존재하는 특정 작용부와 상용성이 아닐 수 있음이 인식된다. 이러한 경우, 보호/탈보호 순서 또는 작용기 상호전환을 합성에 포함시키면 원하는 생성물을 얻는 데 도움이 될 것이다. 보호기의 사용 및 선택은 화학 합성 분야의 숙련자에게 명백할 것이다(예를 들어, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991 참고). 당업자는 일부 경우에 임의의 개별 반응식에 도시된 바와 같이 주어진 시약을 도입한 후 본 발명의 화합물의 합성을 완료하기 위해 상세하게 기재되지 않은 일상적인 추가 합성 단계를 수행하는 것이 필요할 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 제시된 세부사항에 의해 암시된 것과 다른 순서로 상기 반응식에 예시된 단계의 조합을 수행하는 것이 필요할 수 있음을 인식할 것이다.

[0261] 당업자는 또한 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 중간체가 다양한 친전자성, 친핵성, 라디칼, 유기금속, 산화 및 환원 반응을 거쳐 치환기를 부가하거나 기존 치환기를 변형할 수 있음을 인식할 것이다.

[0262] 조성물

[0263] 특정 측면에서, 이의 농업적으로 적합한 염을 포함하는 본 개시의 화합물은 담체로 작용하는, 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 희석제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 구성요소와 함께, 제형물에서 제초 활성 성분으로 사용될 수 있다. 제형물 성분은 활성 성분의 물리적 특성, 적용 방식, 및 환경 요인, 예컨대 토양 유형, 수분 및 온도와 일치하도록 선택된다.

[0264] 일부 변형에서, 본원에 제공된 조성물은 제초제이다. 일부 변형에서, 조성물은 식물의 성장을 제어하거나 변형하는 본 개시의 화합물을 포함한다. 특정 변형에서, 조성물은 이러한 화합물의 양이 식물의 성장에 대한 제어 또는 변형 효과를 생성할 수 있도록 하는, 제초 유효량의 화합물을 포함한다. 제어 또는 변형 효과는 자연 발생에서 벗어난 모든 일탈, 예를 들어 사멸, 지체, 잎 화상, 백색증, 왜소화 등을 포함한다.

[0265] 액체 제형은 용액(유화성 농축액 포함), 현탁액, 에멀전(마이크로에멀전, 수중유 에멀전, 유동성 농축액 및/또는 현탁에멀전 포함) 등을 포함하며, 이는 임의로 겔로 증점될 수 있다. 수성 액체 제형의 일반적인 유형은 가용성 농축액, 현탁 농축액, 캡슐 현탁물, 농축 에멀전, 마이크로에멀전, 수중유 에멀전, 유동성 농축액 및 현탁액이다. 비수성 액체 제형의 일반적인 유형은 유화성 농축액, 미세유화 농축액, 분산성 농축액 및 오일 분산액이다.

[0266] 고체 제형의 일반적인 유형은 분진, 분말, 과립, 펠렛, 프릴, 향정, 정제, 충전 필름(종자 코팅 포함) 등이며, 이는 수분산성("수화성") 또는 수용성일 수 있다. 필름 형성 용액 또는 유동성 현탁액으로부터 형성된 필름 및 코팅이 종자 처리에 특히 유용하다. 활성 성분은 (마이크로)캡슐화되고 현탁액 또는 고체 제형으로 추가로 형성될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분의 전체 제형이 캡슐화(또는 "오버코팅")될 수 있다. 캡슐화는 활성 성분의 방출을 제어하거나 지연시킬 수 있다. 유화성 과립은 유화성 농축액 제형과 건조 과립 제형 둘 모두의 장점을 조합한다. 고강도 제형은 주로 추가 제형을 위한 중간체로 사용된다.

[0267] 분무 가능 제형은 전형적으로 분무하기 전에 적합한 매질 중에 확장된다. 이러한 액체 및 고체 제형은 분무 매질, 일반적으로 물, 그러나 때때로 방향족 또는 파라핀계 탄화수소 또는 식물성 오일과 같은 또 다른 적합한 매질 중 쉽게 희석되도록 제형화된다. 분무 부피는 헥타르당 약 1 내지 수천 리터 범위일 수 있지만, 보다 전형적으로는 헥타르당 약 10 내지 수백 리터 범위이다. 분무 가능 제형은 공기 또는 지상 적용에 의한 엽면 처리를 위해 또는 식물의 성장 배지로의 적용을 위해 물 또는 또 다른 적합한 매질과 혼합된 탱크일 수 있다.

[0268] 액체 및 건조 제형은 점적 관개 시스템으로 직접 계량되거나 식재 동안 고랑으로 계량될 수 있다.

[0269] 제형물은 전형적으로 표 2에 나타낸 하기 대략적인 범위 내에서 유효량의 활성 성분, 희석제 및 계면활성제를 함유하며, 이를 합하면 100중량%가 된다.

표 2

제형물 비

	중량%		
	활성 성분	희석제	계면활성제
수분산성 및 수용성 과립, 정제 및 분말	0.001-90	0-99.999	0-15
오일 분산액, 현탁액, 에멀전 용액(유화성 농축액 포함)	1-50	40-99	0-50
분진	1-25	70-99	0-5
과립 및 펠렛	0.001-99	5-99.999	0-15
고강도 제형	90-99	0-10	0-2

[0270]

[0271] 고체 희석제는 예를 들어 점토, 예컨대 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 아타풀자이트 및 카올린, 석고, 셀룰로스, 이산화티탄, 산화아연, 전분, 텍스트린, 당(예를 들어, 락토스, 수크로스), 실리카, 활석, 운모, 규조토, 요소, 탄산칼슘, 탄산나트륨 및 바이카보네이트, 그리고 황산나트륨을 포함한다. 전형적인 고체 희석제는 문헌(Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey)에 기재되어 있다.

[0272] 액체 희석제는 예를 들어 물; *N,N*-디메틸알칸아미드(예를 들어, *N,N*-디메틸포름아미드); 리모넨; 디메틸 설펝시드; *N*-알킬피롤리돈(예를 들어, *N*-메틸피롤리디논); 알킬 포스페이트(예를 들어, 트리에틸 포스페이트); 에틸렌 글리콜; 트리에틸렌 글리콜; 프로필렌 글리콜; 디프로필렌 글리콜; 폴리프로필렌 글리콜; 프로필렌 카보네이트; 부틸렌 카보네이트; 파라핀(예를 들어, 화이트 미네랄 오일, 노말 파라핀, 이소파라핀); 알킬벤젠; 알킬나프탈렌; 글리세린; 글리세롤 트리아세테이트; 소르비톨; 방향족 탄화수소; 탈방향족화 지방족; 알킬벤젠; 알킬나프탈렌; 케톤, 예컨대 사이클로헥사논, 2-헵타논, 이소프로판, 및 4-하이드록시-4-메틸-2-펜타논; 아세테이트, 예컨대 이소아밀 아세테이트, 헥실 아세테이트, 헵틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 노닐 아세테이트, 트리데실 아세테이트 및 이소보르닐 아세테이트; 기타 에스테르, 예컨대 알킬화 락테이트 에스테르, 이염기성 에스테르, 알킬 및 아릴 벤조에이트, 및 γ -부티로락톤; 및 선형, 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있는 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로필 알코올, *n*-부탄올, 이소부틸 알코올, *n*-헥산올, 2-에틸헥산올, *n*-옥탄올, 데칸올, 이소데실 알코올, 이소옥타데카놀, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 트리데실 알코올, 올레일 알코올, 사이클로헥산올, 테트라하이드로프로필 알코올, 디아세톤 알코올, 크레졸 및 벤질 알코올을 포함한다. 액체 희석제는 또한 포화 및 불포화 지방산(전형적으로 C₆-C₂₂)의 글리세롤 에스테르, 예컨대 식물 종자유 및 과일유(예를 들어, 올리브유, 피마자유, 아마씨유, 참깨유, 옥수수유, 땅콩유, 해바라기유, 포도씨유, 잇꽃유, 면실유,

대두유, 유채유, 코코넛유 및 야자인유), 동물성 지방(예를 들어, 우지, 돼지 기름, 라드, 대구 간유, 어유) 및 이의 혼합물을 포함한다. 액체 희석제는 또한 알킬화 지방산(예를 들어, 메틸화, 에틸화, 부틸화)을 포함하며, 지방산은 식물 및 동물 공급원으로부터 글리세롤 에스테르의 가수분해에 의해 얻어질 수 있고 종류에 의해 정제될 수 있다. 전형적인 액체 희석제는 문헌(C. Marsden & S. Mann, *Solvents Guide*, Cleaver-Hume Press, London, 1963)에 기재되어 있다.

[0273] 본 개시의 고체 및 액체 제형은 종종 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 액체에 첨가될 때, 계면활성제("계면-활성제"로도 알려짐)는 일반적으로 액체의 표면 장력을 변형하거나 가장 종종 감소시킨다. 계면활성제 분자의 친수성 및 친유성 기의 특성에 따라 계면활성제는 수화제, 분산제, 유화제 또는 소포제로 유용할 수 있다.

[0274] 계면활성제는 비이온성, 음이온성, 또는 양이온성으로 분류될 수 있다. 본 발명의 제형물에 유용한 비이온성 계면활성제는 알코올 알콕실레이트, 예컨대 천연 및 합성 알코올(분지형 또는 선형일 수 있음)에 기반하고 알코올 및 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이의 혼합물로부터 제조된 알코올 알콕실레이트; 아민 에톡실레이트, 알칸올아미드 및 에톡실화 알칸올아미드; 알콕실화 트리글리세리드, 예컨대 에톡실화 대두유, 피마자유 및 평지씨유; 알킬페놀 알콕실레이트, 예컨대 옥틸페놀 에톡실레이트, 노닐페놀 에톡실레이트, 디노닐페놀 에톡실레이트, 및 도데실 페놀 에톡실레이트(페놀 및 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이의 혼합물로부터 제조됨); 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드 및 말단 블록이 프로필렌 옥사이드로부터 제조된 역 블록 중합체로부터 제조된 블록 중합체; 에톡실화 지방산; 에톡실화 지방 에스테르 및 오일; 에톡실화 메틸 에스테르; 에톡실화 트리스티릴페놀(에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이의 혼합물로부터 제조된 것들을 포함); 지방산 에스테르, 글리세롤 에스테르, 라놀린계 유도체, 폴리에톡실레이트 에스테르, 예컨대 폴리에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에톡실화 소르비톨 지방산 에스테르, 및 폴리에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르; 기타 소르비탄 유도체, 예컨대 소르비탄 에스테르; 중합체성 계면활성제, 예컨대 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 알키드 PEG(폴리에틸렌 글리콜) 수지, 그래프트 또는 빗형 중합체 및 성상형 중합체; 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르; 실리콘계 계면활성제; 및 당-유도체, 예컨대 수크로스 에스테르, 알킬 폴리글리코사이드 및 알킬 다당류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0275] 유용한 음이온성 계면활성제는 알킬아릴 설포산 및 이의 염; 카복실화 알코올 또는 알킬페놀 에톡실레이트; 디페닐 설포네이트 유도체; 리그닌 및 리그닌 유도체, 예컨대 리그노설포네이트; 말레산 또는 숙신산 또는 이의 무수물; 올레핀 설포네이트; 포스페이트 에스테르, 예컨대 알코올 알콕실레이트의 포스페이트 에스테르, 알킬페놀 알콕실레이트의 포스페이트 에스테르 및 스티릴 페놀 에톡실레이트의 포스페이트 에스테르; 단백질계 계면활성제; 사르코신 유도체; 스티릴 페놀 에테르 설페이트; 오일 및 지방산의 설페이트 및 설포네이트; 에톡실화 알킬페놀의 설페이트 및 설포네이트; 알코올의 설페이트; 에톡실화 알코올의 설페이트; 아민 및 아미드의 설포네이트, 예컨대 *N,N*-알킬타우레이트; 벤젠, 쿠멘, 톨루엔, 자일렌, 도데실 및 트리데실벤젠의 설포네이트; 축합 나프탈렌의 설포네이트; 나프탈렌 및 알킬 나프탈렌의 설포네이트; 분획화된 석유의 설포네이트; 설포숙시나메이트; 및 설포숙시네이트 및 이의 유도체, 예컨대 디알킬 설포숙시네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0276] 유용한 양이온성 계면활성제는 아미드 및 에톡실화 아미드; 아민, 예컨대 *N*-알킬 프로판디아민, 트리프로필렌트리아민 및 디프로필렌테트라민, 및 에톡실화 아민, 에톡실화디아민 및 프로폭실화 아민(아민 및 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이의 혼합물로부터 제조됨); 아민염, 예컨대 아민 아세테이트 및 디아민염; 4차 암모늄염, 예컨대 4차염, 에톡실화 4차염, 디4차염; 아민 옥사이드, 예컨대 알킬디메틸아민 옥사이드, 비스-(2-하이드록시에틸)-알킬아민 옥사이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0277] 또한, 비이온성 및 음이온성 계면활성제의 혼합물 또는 비이온성 및 양이온성 계면활성제의 혼합물이 본 발명의 제형물에 유용하다. 비이온성, 음이온성 및 양이온성 계면활성제 및 이들의 권장 용도는 문헌(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; 및 A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987)을 포함하는 다양한 공개 참고문헌에 개시되어 있다.

[0278] 본 발명의 제형물은 또한 당업자에게 제형 보조물로 알려진 제형 보조제 및 첨가제를 함유할 수 있다(이들 중 일부는 고체 희석제, 액체 희석제 또는 계면활성제로도 기능하는 것으로 간주될 수 있음). 이러한 제형 보조제 및 첨가제는 하기를 제어할 수 있다: pH(완충제), 가공 동안의 거품 발생(폴리오르가노실록산과 같은 소포제), 활성 성분의 침강(현탁제), 점도(요변성 증점제), 용기 내 미생물 성장(항균제), 제품 동결(부동제), 색상(염료

/안료 분산액), 위시오프(필름 형성제 또는 스티커), 증발(증발 지연제) 및 기타 제형물 속성. 필름 형성제는 예를 들어 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 알코올 공중합체 및 왁스를 포함한다. 제형 보조제 및 첨가제의 예는 문헌 (McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; and PCT Publication WO 03/024222)에 나열된 것들을 포함한다.

[0279] 본 발명의 화합물 및 임의의 다른 활성 성분은 전형적으로 활성 성분을 용매 중 용해시키거나 액체 또는 건조 희석제 중 분쇄함으로써 본 발명의 제형물에 포함된다. 유화성 농축액을 포함한 용액은 단순히 성분을 혼합하여 제조될 수 있다. 유화성 농축액으로 사용하기 위한 액체 제형의 용매가 수-비상용성인 경우, 물로 희석 시 활성 함유 용매를 유화시키기 위해 유화제가 전형적으로 첨가된다. 입자 직경이 최대 2,000마이크론인 활성 성분 슬러리는 매질 밀을 사용하여 습식 밀링되어 평균 직경 3마이크론 미만인 입자를 얻을 수 있다. 수성 슬러리는 마 감된 현탁 농축액(예를 들어 U.S. 특허 번호 3,060,084 참고)으로 제조되거나 분무 건조에 의해 추가 가공되어 수분산성 과립을 형성할 수 있다. 건조 제형은 일반적으로 2마이크론 내지 10마이크론 범위의 평균 입자 직경을 생성하는 건식 밀링 공정을 필요로 한다. 분진 및 분말은 배합 및 일반적으로 분쇄에 의해(예컨대 해머 밀 또는 유체 에너지 밀을 사용함) 제조될 수 있다. 과립 및 펠렛은 미리 형성된 과립형 담체에 활성 물질을 분무하거나 응집 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌(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 및 이후, 그리고 PCT 공개 WO 91/13546)을 참고한다. 펠렛은 U.S. 특허 번호 4,172,714에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 수분산성 및 수용성 과립은 U.S. 특허 번호 4,144,050 및 3,920,442 및 독일 특허 번호 3,246,493에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다. 정제는 U.S. 특허 번호 5,180,587, 5,232,701 및 5,208,030에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다. 필름은 영국 특허 번호 2,095,558 및 U.S. 특허 번호 3,299,566에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0280] 제형화 기술에 관한 추가 정보는 문헌(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 the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133)을 참고한다. 또한 문헌(U.S. 특허 번호 3,235,361, 6월, 16줄 내지 7월 19줄 및 실시예 10-41; U.S. 특허 번호 3,309,192, 5월, 43줄 내지 7월, 62줄 및 실시예 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 및 169-182; U.S. 특허 번호 2,891,855, 3월, 66줄 내지 5월, 17줄 및 실시예 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; 및 *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000)을 참고한다.

[0281] 생물학적 활성

[0282] 시험 결과는 본 발명의 화합물이 매우 활성이 높은 출현 전 및/또는 출현 후 제초제 및/또는 식물 성장 조절제임을 표시한다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 출현 후 잡초 제어(예를 들어, 잡초 묘목이 토양으로부터 출현한 후 적용됨) 및 출현 전 잡초 제어(예를 들어, 잡초 묘목이 토양으로부터 출현하기 전에 적용됨)에 대해 가장 높은 활성을 나타낸다. 이들 중 다수는 모든 식생의 완전 제어가 요망되는 영역, 예컨대 연료 저장 탱크, 산업용 저장 구역, 주차장, 자동차 극장, 비행장, 강둑, 관개, 및 광고판, 고속도로 및 철도 구조물 주변의 기타 수로에서 광범위한 스펙트럼의 출현 전 및/또는 출현 후 잡초 제어에 유용성을 갖는다. 본 개시의 화합물 중 다수는 작물 대 잡초에서의 선택적 대사에 의해, 또는 작물 및 잡초에서 생리학적 억제 위치에서의 선택적 활성에 의해, 또는 작물 및 잡초의 혼합 환경 상에서 또는 환경 내에서 선택적 배치에 의해, 작물/잡초 혼합 내에서 풀 및 활엽 잡초의 선택적 제어에 유용하다. 당업자는 화합물 또는 화합물 군 내에서 이들 선택성 인자의 바람직한 조합이 일상적인 생물학적 및/또는 생화학적 검정을 수행함으로써 쉽게 결정될 수 있음을 인식할 것이다.

[0283] 일부 변형에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)을 적용하는 단계를 포함하는, 원치 않는 식생을 제어하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 변형에서, 화합물은 낮은 적용률로 적용된다. 특정 변형에서, 화합물은 10,000 m²/당 1 내지 10,000 g, 10,000 m²/당 2 내지 5,000 g, 10,000 m²/당 5 내지 2,000 g, 10,000 m²/당 1 내지 1000 g, 10,000 m²/당 1 내지 500 g, 10,000 m²/당 1 내지 100 g, 10,000 m²/당 1 내지 75 g, 10,000 m²/당 15 내지 1000 g, 10,000 m²/당 15 내지 100 g, 10,000 m²/당 15 내지 75

g, 또는 10,000 m²당 15 내지 60 g의 비율로 적용된다. 전술한 내용의 특정 변형에서, 전술한 적용물로 화합물을 적용하면 원치 않는 식생의 출현 후 제어 및/또는 원치 않는 식생의 출현 전 제어를 야기한다.

- [0284] 특정 변형에서, 앞서 언급한 적용물을 포함하는 화합물의 적용은 번다운(burndown)을 야기한다. 한 변형에서, 번다운은 처리 시 잡초의 존재를 줄이기 위해 제초제가 사용되는 때를 지칭한다. 토양을 경운하는 것만으로는 잡초가 관리될 수 없기 때문에 번다운은 최소 경운 또는 무경운밭에서 종종 사용된다. 번다운 적용은 수확 후 및/또는 작물 출현 전에 사용될 수 있다. 번다운은 성장기 사이에 출현하는 잡초에 대해 유용할 수 있다.
- [0285] 특정 변형에서, 언급된 적용물을 포함하는 화합물의 적용은 잔류 제어를 부여한다. 본원에 기재된 화합물은 작물 식재 후, 그러나 작물 및/또는 잡초 출현 전에 적용될 수 있는 출현전 제초제로서 사용될 수 있다. 출현 전으로 간주되는 제초제는 "잔류 제어"를 부여하는 것으로도 지칭될 수 있으며 발아 중이거나 새로 출현한 잡초의 확장된 제어를 제공한다.
- [0286] 한 변형에서, 원치 않는 식생은 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 약 100% 제어된다. 전술한 내용의 일부 변형에서, 원치 않는 식생은 잡초이다. 한 변형에서, 원치 않는 식생은 PPO 억제제 저항성 잡초이다.
- [0287] 본 발명의 화합물에 의해 처리되는 작물밭의 예는 식용 작물밭, 예컨대 땅콩밭, 대두밭, 옥수수밭, 및 밀밭, 사료 작물밭, 예컨대 수수밭, 귀리밭, 산업용 작물밭, 예컨대 면화밭 및 유채밭, 및 설탕 작물밭, 예컨대 사탕수수밭 및 사탕무밭을 포함한다. 한 변형에서, 본원의 화합물에 의해 처리되는 작물밭은 옥수수, 대두, 밀 및 면화밭을 포함한다.
- [0288] 본 발명의 화합물에 의해 처리되는 채소밭의 예는 가지과 채소(가지, 토마토, 피망, 고추, 감자 등) 재배밭, 박과 채소(오이, 호박, 애호박, 수박, 멜론 등) 재배밭, 십자화과 채소(무, 순무, 서양고추냉이, 콜라비, 배추, 양배추, 겨자, 브로콜리, 콜리플라워 등) 재배밭, 국화과 채소(우엉, 화환 국화, 아티초크, 상추 등) 재배밭, 백합과 채소(부추, 양파, 마늘, 및 아스파라거스) 재배밭, 파슬리과 채소(당근, 파슬리, 셀러리, 파스닙 등) 재배밭, 명아과 채소(시금치, 근대 등) 재배밭, 꿀풀과 채소(들깨, 민트, 바질, 및 라벤더) 재배밭, 딸기밭, 고구마밭, 마밭, 및 토란밭 등을 포함한다.
- [0289] 본 발명에서 다년생 작물 경작 토지의 예는 과수원, 차밭, 멀베리밭, 커피밭, 바나나밭, 야자밭, 꽃나무밭, 과실나무밭, 식목장, 종묘장, 산림지, 및 정원을 포함한다. 본 발명에서 과수원 나무의 예로는 사과류 과일(사과, 배, 배나무, 중국 모과, 모과 등), 핵과(복숭아, 자두, 천도복숭아, 매화, 체리, 살구, 자두 등), 감귤류 과일(감귤류, 오렌지, 레몬, 라임, 자몽 등), 견과 나무(밤, 호두, 헤이즐넛나무, 아몬드, 피스타치오, 캐슈넛나무, 마카다미아 나무 등), 베리류 과일(포도, 블루베리, 크랜베리, 블랙베리, 라즈베리 등), 일본 감, 올리브 및 비파나무를 포함한다.
- [0290] 본 발명에서 비경작 토지의 예는 운동장, 공터, 선로 가장자리, 공원, 주차장, 도로 가장자리, 마른 하상, 송전선 아래 토지, 주택지, 및 공장 부지를 포함한다.
- [0291] 본 발명에서 작물밭에서 재배되는 작물은 작물이 작물로서 일반적으로 재배되는 품종인 한, 제한되지 않는다.
- [0292] 상기 언급된 품종의 식물은 자연교배에 의해 생성될 수 있는 식물, 돌연변이에 의해 생성될 수 있는 식물, F1 잡종 식물 또는 트랜스제닉 식물(유전적으로 변형된 식물로도 언급됨)일 수 있다. 식물은 일반적으로 제초제에 대한 내성 수득, 해충에 대한 독성 물질의 축적, 질환에 대한 감수성 억제, 잠재적 수확량 증가, 생물학적 및 비생물적 스트레스 요인에 대한 내성 개선, 물질의 축적, 보존성 및 가공성 개선과 같은 특성을 갖는다.
- [0293] F1 잡종 식물은 상이한 두 계통의 품종을 교배하여 얻은 1세대 잡종으로, 일반적으로 어느 한쪽 부모보다 우수한 특성을 갖는 잡종 특성을 갖는다. 트랜스제닉 식물은 또 다른 유기체 등, 예컨대 미생물로부터 도입된 외래 유전자를 가지며, 자연 환경에서 교배 육종, 돌연변이 유발, 자연적 재조합 등에 의해 쉽게 얻을 수 없는 특성을 갖는다.
- [0294] 상기 언급된 식물을 생성하는 기술의 예는 통상적인 육종 기술; 유전 공학 기술; 게놈 육종 기술; 새로운 육종 기술; 및 게놈 편집 기술을 포함한다. 통상적 육종 기술은 돌연변이 또는 교배에 의해 요망되는 특성을 갖는 식물을 얻기 위한 것이다. 유전 공학 기술은 또 다른 유기체(예를 들어, 미생물)로부터 표적 유전자(DNA)를 추출하고, 표적 유기체의 게놈으로 표적 유전자를 도입함으로써 표적 유기체에 새로운 특성을 부여하는 기술을 포함한다. 유전 공학 기술은 식물에 존재하는 또 다른 유전자를 침묵시켜 새롭거나 개선된 특성을 부여하는 안티센

스 기술 또는 RNA 간섭 기술을 또한 포함한다. 게놈 육종 기술은 게놈 정보를 사용하여 육종 효율을 개선하기 위한 것으로, 게놈 육종 기술의 예는 DNA 마커(게놈 마커 또는 유전자 마커라고도 함) 육종 기술 및 게놈 선택을 포함한다. 예를 들어, DNA 마커 육종은 게놈 상에서 특정 유용 형질의 위치 마커로 작용하는 DNA 서열인 DNA 마커를 사용하여 다수의 교배된 자손으로부터 표적 유용 형질 유전자를 갖는 자손이 선택되는 방법이다. 이 방법에서, 교배된 자손은 어린 식물일 때 DNA 마커를 사용하여 분석되어 육종에 소요되는 시간을 효과적으로 단축한다.

[0295] 게놈 선택은 미리 얻은 표현형 및 게놈 정보로부터 예측식이 생성되어 표현형을 평가하지 않고 예측식 및 게놈 정보로부터 특성을 예측하는 기술로, 육종 효율 개선에 기여할 수 있는 기술이다. 용어 "새로운 육종 기술"은 분자 생물학 기술을 조합한 육종 개선(육종) 기술에 대한 일반 용어이다. 새로운 육종 기술의 예는 시스제네시스(cisgenesis)/인트라제네시스(intragenesis), 올리고뉴클레오티드 지정 돌연변이 유발, RNA 의존적 DNA 메틸화, 게놈 편집, GM 근경 또는 접가지에 대한 접목, 역육종, 아그로인필트레이션(agroinfiltration) 및 종자 생산 기술(SPT)을 포함한다. 게놈 편집 기술은 유전 정보를 서열 특이적 방식으로 전환하기 위한 것으로, 이 기술을 사용하여 염기 서열 삭제, 아미노산 서열 치환, 외래 유전자 도입 등이 가능하다. 도구의 예는 서열 특이적 게놈 변형 기술, 예컨대 서열 특이적 DNA 절단이 가능한 징크 핑거 뉴클레아제(징크-핑거, ZFN), TALEN, CRISPR-Cas9, CRISPER-Cpf1, 메가뉴클레아제, 및 CAS9 니카제 그리고 상기 언급된 도구를 변형하여 생성된 표적-AID를 포함한다.

[0296] 상기 언급된 식물의 예는 농업-바이오테크 적용의 획득을 위한 국제 서비스(ISAAA) 전자 정보 사이트(<http://www.isaaa.org/>)의 유전적으로 변형된 작물 등록 데이터베이스(GM 승인 데이터베이스)에 나열된 식물을 포함한다. 보다 구체적인 예는 제초제 내성 식물, 해충 저항성 식물, 질환 저항성 식물, 생성물(예를 들어, 전분, 아미노산, 및 지방산)의 품질이 변형된(예를 들어, 함량의 증가 또는 감소, 또는 조성의 변화를 갖는) 식물, 생식력 형질 변형 식물, 비생물적 스트레스 내성 식물, 및 성장 또는 수확량과 관련된 형질이 변형된 식물을 포함한다.

[0297] 제초제 내성을 얻는 기전은 제제와 그 표적 간의 친화도 감소, 제제를 불활성화시키는 발현된 효소에 의한 제제의 빠른 대사(분해, 변형 등), 또는 식물 본체에서 제제의 혼입 또는 전위 억제에 포함한다. 유전 공학 기술에 의해 제초제 내성이 부여된 식물의 예는, 4-하이드록시페닐피루베이트 디옥시게나제(이하, HPPD로도 약칭됨) 억제제, 예컨대 이속사플루톨 및 메조트리온, 아세트락테이트 신타제(이하, ALS로도 약칭됨) 억제제, 예컨대 이마제타피르를 함유하는 이미다졸리논 제초제 및 티펜실푸론-메틸을 함유하는 설폰닐우레아 제초제, 5-에놀피루빌 시키메이트-3-포스페이트 신타제(이하 EPSP로 약칭됨) 억제제, 예컨대 글리포세이트, 글루타민 신타제 억제제, 예컨대 글루포시네이트, 옥신 제초제, 예컨대 2,4-D 및 디캄바, 그리고 브로모시닐을 함유하는 옥시닐 제초제에 대한 내성이 부여된 식물을 포함한다. 본 발명의 조합물에 의해 처리되는 바람직한 제초제-내성 트랜스제닉 식물은 곡물, 예컨대 밀, 보리, 호밀 및 귀리, 카놀라, 수수, 대두, 벼, 팥, 사탕무, 사탕수수, 포도, 렌즈콩, 해바라기, 자주개자리, 사과류 과일, 핵과, 커피, 차, 딸기, 잔디, 토마토, 감자, 오이 및 야채, 예컨대 상추이며, 더욱 바람직한 제초제 내성 트랜스제닉 식물은 곡물류, 예컨대 밀, 보리, 호밀 및 귀리, 대두, 쌀, 포도나무, 토마토, 감자 및 사과류 과일이다.

[0298] 한 예에서, 글리포세이트 제초제-내성 식물을 얻기 위해 하나 이상의 유전자는 다음으로부터 도입된다: 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*) 균주 CP4 유래의 글리포세이트-내성 EPSPS 유전자(CP4 epsps); 바실러스 리케니포르미스(*Bacillus licheniformis*) 유래의 글리포세이트 대사 효소(글리포세이트 N-아세틸트랜스퍼라제) 유전자의 대사 활성이 서플링 기법에 의해 강화된 글리포세이트 대사 효소 유전자(gat4601, gat4621); 오크로박테리움 안트로피(*Ochrobacterium anthropi*) 균주 LBAA 유래의 글리포세이트 대사 효소(글리포세이트 산화효소 유전자, goxv247); 및 글리포세이트-내성 돌연변이를 갖는 옥수수 유래의 EPSPS 유전자(mepsps, 2mepsps). 식물의 주요 예는 자주개자리(메디카고 사티바(*Medicago sativa*)), 아르헨티나 카놀라(브라시카 나푸스(*Brassica napus*)), 면화(고시피움 히르수툼(*Gossypium hirsutum*) L.), 크리핑 벤트그래스(아그로스티스 스톨로니페라(*Agrostis Stolonifera*)), 옥수수(제아 매이스(*Zea mays*) L.), 폴리쉬 카놀라(브라시카 라파(*Brassica rapa*)), 감자(솔라눔 투베로섬(*Solanum tuberosum*) L.), 대두(글리신 맥스(*Glycine max*) L.), 사탕무(베타 불가리스(*Beta vulgaris*)) 및 밀(트리티쿰 에스티쿰(*Triticum aestivum*))이다. 일부 글리포세이트 내성 트랜스제닉 식물은 시판된다. 예를 들어, 아그로박테리움(*Agrobacterium*) 유래의 글리포세이트 내성 EPSPS가 발현되는 유전적으로 변형된 식물은 Roundup Ready®와 같은 상표명으로 시판되며, 바실러스(*Bacillus*) 유래이고 서플링 기술에 의해 대사 활성이 강화된 글리포세이트 대사 효소가 발현되는 유전적으로 변형된 식물은 "Optimum® GAT® 또는 "Optimum® Gly canola"와 같은 상표명으로 시판되며 옥수수 유래이고 글리포세이트-내

성 돌연변이를 갖는 EPSPS가 발현되는 유전적으로 변형된 식물은 상표명 "GlyTol®"로 시판된다.

[0299] 또 다른 예에서, 글루포시네이트 제초제-내성 식물을 얻기 위해 하나 이상의 유전자가 다음으로부터 도입된다: 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*) 유래의 글루포시네이트 대사 효소인 *N*-아세틸트랜스퍼라제(PAT) 유전자(bar); 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스(*Streptomyces viridochromogenes*) 유래의 글루포시네이트 대사 효소인 포스포노트리신 *N*-아세틸트랜스퍼라제(PAT) 효소 유전자(pat); 및 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스 균주 Tu494 유래의 합성된 pat 유전자(pat syn). 식물의 주요 예는 아르헨티나 카놀라(브라시카 나푸스), 치커리(시코리움 인티부스(*Cichorium intybus*)), 면화(고시피움 히르수툼 L.), 옥수수(제아 매이스 L.), 폴란드 카놀라(브라시카 라파), 쌀(오리자 사티바(*Oryza sativa*) L.), 대두(글리신 맥스 L.), 및 사탕무(베타 불가리스(*Beta vulgaris*))를 포함한다. 일부 글루포시네이트-내성 유전적으로 변형된 식물은 시판된다. 예를 들어, 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스 및 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스 유래의 글루포시네이트 대사 효소(bar)로부터의 유전적으로 변형된 식물은 "LibertyLink®", "InVigor®" 또는 "WideStrike®"와 같은 상표명으로 시판된다.

[0300] 또 다른 예에서, 옥시닐 제초제-내성 식물이 알려져 있다. 예를 들어, 니트릴라제 유전자(bxn)가 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 아종 오재네(*ozaenae*) 유래의 옥시닐 제초제 대사 효소로부터 도입된 브로목시닐-내성 트랜스제닉 식물. 식물의 주요 예는 아르헨티나 카놀라(브라시카 나푸스), 면화(고시피움 히르수툼 L.), 및 담배(니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*) L.)이다. 식물은 "Navigator® canola" 또는 "BXN®"과 같은 상표명으로 시판된다.

[0301] ALS 제초제 내성 식물도 알려져 있다. 예는 담배(니코티아나 타바쿰) 유래의 선택 마커로서 ALS 제초제 내성 ALS 유전자(surB)를 도입하여 얻어지고 상표명 "Moondust®", "Moonshadow®", "Moonshade®", "Moonlite®", "Moonaqua®", "Moonvista®", "Moonique®", "Moonpearl®", "Moonberry®" 및 "Moonvelvet®"로 시판되는 카네이션(디아투스 카리오필러스(*Dianthus caryophyllus*)), 애기장대(아라비도시스 탈리아나(*Arabidopsis thaliana*)) 유래 ALS 제초제 내성 ALS 유전자(als)가 도입되고 상표명 "CDC Triffid Flax"로 시판되는 아마(리눔 우시타티수뭉(*Linum usitatissimum*) L.); 옥수수 유래의 ALS 제초제-내성 ALS 유전자(zm-hra)가 도입되고 상표명 "Optimum® GAT™"으로 시판되는 설포닐우레아 제초제-내성 및 이미다졸리논 제초제-내성 옥수수(제아 매이스 L.); 애기 장대(아라비도시스 탈리아나) 유래의 ALS 제초제-내성 ALS 유전자(csr1-2)가 도입되고 상표명 "Cultivance®"로 시판되는 이미다졸리논 제초제-내성 대두; 및 대두(글리신 맥스) 유래의 ALS 제초제-내성 ALS 유전자(gm-hra)가 도입되고 상표명 "Treus®", "Plenish®" 및 "Optimum® GAT™"으로 시판되는 설포닐우레아 제초제-내성 대두를 포함한다. 담배(니코티아나 타바쿰 cv. 잔티(*Xanthi*) 유래의 ALS 제초제 내성 ALS 유전자(S4-HrA)가 도입된 면화도 있다.

[0302] HPPD 제초제 내성 식물도 알려져 있다. 한 예에서, 귀리(아베나 사티바(*Avena sativa*)) 유래의 메조트리온 내성 HPPD 유전자(avhppd-03) 및 피노트리신 *N*-아세틸트랜스퍼라제(PAT) 효소 유전자(pat)가 동시에 도입된 대두. 또 다른 예로서, 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스 유래의 글루포시네이트 대사 효소가 도입된 메조트리온에 대한 내성 대두가 시판된다.

[0303] 또 다른 예에서, 2,4-D-내성 식물은 스펅고비움 허비시도보란스(*Sphingobium herbicidovorans*) 유래의 2,4-D 대사 효소에 대한 아틸옥시알카노에이트 디옥시게나제 유전자(aad-1)가 도입되고 상표명 "Enlist® Maize"로 시판되는 옥수수; 및 델프트리아 애시도보란스(*Deiftia acidovorans*) 유래의 2,4-D 대사 효소에 대한 아틸옥시알카노에이트 디옥시게나제 유전자(aad-12)가 도입되고 상표명 "Enlist® Soybean"으로 시판되는 대두 및 면화를 포함한다.

[0304] 또 다른 예에서, 디캄바-내성 식물은 스테노트로포모나스 말토폴리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 균주 DI-6 유래의 디캄바 대사 효소를 갖는 디캄바 모노옥시게나제 유전자(dmo)가 도입된 대두 및 면화; 및 상기 언급된 유전자와 동시에 아그로박테리움 투메파시엔스 균주 CP4 유래의 글리포세이트 내성 EPSPS 유전자(CP4epsps)가 도입되고 상표명 "Genuity® Roundup Ready™ 2 Xtend®"로 시판되는 대두(글리신 맥스 L.)를 포함한다.

[0305] 제초제 내성이 부여된 시판되는 트랜스제닉 식물의 추가 예는 글리포세이트 내성 옥수수 "Roundup Ready® Corn", "Roundup Ready® 2", "Agrisure® GT", "Agrisure® GT/CB/LL", "Agrisure® GT/RW", "Agrisure® 3000GT", "YieldGard™ VT™ Rootworm/RR2" 및 "YieldGard™ VT™ Triple"; 글리포세이트 내성 대두 "Roundup Ready® Soybean" 및 "Optimum® GAT"; 글리포세이트 내성 면화 "Roundup Ready® Cotton" 및 "Roundup Ready® Flex"; 글리포세이트 내성 카놀라 "Roundup Ready® Canola"; 글리포세이트 내성 자주개자리 "Roundup Ready® Alfalfa", 글리포세이트 내성 쌀 "Roundup Ready® Rice"; 글루포시네이트 내성 옥수수 "Roundup

Ready® 2", "LibertyLink®", "Herculex® 1", "Herculex® RW", "Herculex® Xtra", "Agrisure® GT/CB/LL", "Agrisure® CB/LL/RW" 및 "Bt10"; 글루포시네이트-내성 면화 "FiberMax™ LibertyLink™"; 글루포시네이트-내성 카놀라 "InVigor®"; 글루포시네이트-내성 쌀 "LibertyLink™ Rice"(Bayer AG 제조); 브로모시닐-내성 면화 "BXN"; 브로모시닐-내성 카놀라 "Navigator®" 및 "Compass®"; 및 글루포시네이트-내성 카놀라 "InVigor®"를 포함한다. 제초제에 관해 변형된 추가 식물이 널리 알려져 있으며, 식물의 예는 글리포세이트에 내성인 자꾸개자리, 사과, 보리, 유칼립투스, 아마, 포도, 렌즈콩, 유채, 완두콩, 감자, 쌀, 사탕무, 해바라기, 담배, 토마토, 잔디 및 밀(예를 들어, U.S. 특허 번호 5,188,642, 4,940,835, 5,633,435, 5,804,425 및 5,627,061 참고); 디캄바에 내성인 콩, 면화, 대두, 완두콩, 감자, 해바라기, 토마토, 담배, 옥수수, 수수 및 사탕수수(예를 들어 W02008051633, U.S. 특허 번호 7,105,724 및 5,670,454 참고); 글루포시네이트에 내성인 대두, 사탕무, 감자, 토마토 및 담배(예를 들어, U.S. 특허 번호 6,376,754, 5,646,024 및 5,561,236 참고); 2,4-D에 내성인 면화, 고추, 사과, 토마토, 해바라기, 담배, 감자, 옥수수, 오이, 밀, 대두, 수수 및 곡물(예를 들어, U.S. 특허 번호 6,153,401, 6,100,446, W02005107437, U.S. 특허 번호 5,608,147, 및 5,670,454 참고); 및 아세트라테이트 신타제(ALS) 억제제 제초제(예를 들어 설펜닐우레아 제초제 및 이미다졸리논 제초제)에 내성인 카놀라, 옥수수, 기장, 보리, 면화, 겨자, 양상추, 렌즈콩, 멜론, 기장, 귀리, 검강낭콩, 감자, 쌀, 호밀, 수수, 대두, 사탕무, 해바라기, 담배, 토마토 및 밀(예를 들어 U.S. 특허 번호 5,013,659, W02006060634, U.S. 특허 번호 4,761,373, 5,304,732, 6,211,438, 6,211,439, 및 6,222,100 참고)을 포함한다. 특히, 이미다졸리논 제초제에 내성인 쌀이 알려져 있으며, 쌀의 예는 아세트라테이트 신타제 유전자(아세트하이드록시산 신타제 유전자)에 특정 돌연변이(예를 들어 S653N, S654K, A122T, S653(At)N, S654(At)K, 및 A122(At)T)를 갖는 쌀을 포함하고(예를 들어 US 2003/0217381 및 W0200520673 참고); 예는 HPPD 억제제 제초제(예를 들어, 이속사졸 제초제, 예컨대 이속사플루톨, 트리케톤 제초제, 예컨대 설펜코트리온 또는 메조트리온, 피라졸 제초제, 예컨대 피라졸리네이트 또는 이속사플루톨의 분해 생성물인 디케토니트릴)에 내성인 보리, 사탕수수, 쌀, 옥수수, 담배, 대두, 면화, 유채, 사탕무, 밀 및 감자를 포함한다(예를 들어 W02004/055191, W0199638567, W01997049816 및 U.S. 특허 번호 6,791,014 참고).

[0306] 전통적 기술 또는 게놈 육종 기술에 의해 제초제 내성이 부여된 식물의 예는 이미다졸리논계 ALS 억제제 제초제, 예컨대 이마제타피르 또는 이마자목스에 내성인 쌀 "Clearfield® Rice", 밀 "Clearfield® Wheat", 해바라기 "Clearfield® Sunflower", 렌즈콩 "Clearfield® lentils" 및 카놀라 "Clearfield® canola"(BASF SE 제조); 설펜닐계 ALS 억제제 제초제, 예컨대 디펜설푸론-메틸에 내성인 대두 "STS® soybean"; 아세틸-CoA 카복실라제 억제제, 예컨대 트리옥소심 제초제 또는 아릴옥시 페녹시프로피온산 제초제에 내성인 세특시덤-내성 옥수수 "SR® corn" 및 "Poast Protected® corn"; 설펜닐우레아 제초제, 예컨대 트리베누론에 내성인 해바라기 "ExpressSun®"; 아세틸-CoA 카복실라제 억제제, 예컨대 퀴잘로포프에 내성인 쌀 "Provisia™ Rice"; 및 PSII 억제제에 내성인 카놀라 "트리아진 내성 카놀라"를 포함한다.

[0307] 게놈 편집 기술에 의해 제초제 내성이 부여된 식물의 예는 신속 형질 개발 기술(Rapid Trait Development System, RTDS®)이 사용되는 설펜닐우레아 제초제에 내성인 카놀라 "SU Canola®"를 포함한다. RTDS®는 게놈 편집 기술의 올리고뉴클레오티드 지정 돌연변이 유발에 상응하며, RTDS에 의해, 유전자 복구 올리고뉴클레오티드(GRON), 즉 DNA와 RNA의 키메라 올리고뉴클레오티드를 통해 DNA를 절단하지 않고 식물의 DNA에 돌연변이를 도입하는 것이 가능하다. 또한, 식물의 예는 징크 핑거 뉴클레아제를 사용하여 내인성 유전자 IPK1을 결실시켜 제초제 내성 및 피트산 함량이 감소된 옥수수(예를 들어 Nature 459, 437-441 2009 참고); 및 CRISPR-Cas9를 사용하여 제초제 내성이 부여된 쌀(예를 들어 Rice, 7, 5 2014 참고)을 포함한다.

[0308] 본 발명에서, 특정 PPO 억제제에 대한 내성 작물의 예는 억제제에 대해 감소된 친화도를 갖는 PPO가 유전 공학 기술에 의해 부여되는 작물을 포함한다. 대안적으로, 작물은 시토크롬 P450 모노옥시게나제 단독으로 또는 상기 언급된 PPO와 조합하여 PPO 억제제를 해독하고 분해하는 물질을 가질 수 있다. 내성 작물은 예를 들어 특허 문헌, 예컨대 W02011085221, W02012080975, W02014030090, W02015022640, W02015022636, W02015022639, W02015092706, W02016203377, W02017198859, W02018019860, W02018022777, W02017112589, W02017087672, W02017039969, and W02017023778 및 비특허문헌(Li & Nicholl in Pest Management Science (2005), Vol. 61, pgs. 277-285)에 기재되어 있다.

[0309] 접목이 사용된 육종 기술에 의해 접가지에 GM 근경의 특성이 부여되는 새로운 육종 기술에 의해 제초제 내성이 부여된 식물의 예는 글리포세이트 내성 대두 Roundup Ready®를 근경으로 사용하여 글리포세이트 내성이 부여되는 비-트랜스제닉 대두 접가지를 포함한다(Jiang, et al., in Weed Technology (2013) Vol. 27, pgs. 412-416 참고).

- [0310] 상기 언급된 식물은 유전 공학 기술, 전통적 육종 기술, 계능 육종 기술, 새로운 육종 기술, 계능 편집 기술 등을 사용하여 상기 기재된 바와 같은 비생물적 스트레스 내성, 질환 저항성, 제초제 내성, 해충 저항성, 성장 형질, 수확량 형질, 영양 흡수, 생성물 품질, 번식력 형질 등 중 2개 이상의 형질이 부여되는 계통, 및 동일하거나 상이한 특성을 갖는 식물을 교배하여 모 계통의 특성 중 2개 이상이 부여되는 계통을 포함한다.
- [0311] 2개 이상의 제초제에 대한 내성이 부여되는 시판 식물의 예는 글리포세이트 및 글루포시네이트에 내성인 면화 "GlyTol™ LibertyLink™" 및 "GlyTol™ LibertyLink™"; 글리포세이트 및 글루포시네이트에 내성인 옥수수 "Roundup Ready™ LibertyLink™ Maize"; 글루포시네이트 및 2,4-D에 내성인 대두 "Enlist™ Soybean"; 글리포세이트 및 디카바에 내성인 대두 "Genuity® Roundup Ready(상표명) 2 Xtend(상표명)"; 글리포세이트 및 ALS 억제제에 내성인 옥수수 및 대두 "OptimumGAT™"; 글리포세이트, 글루포시네이트 및 2,4-D의 3개 제초제에 내성인 유전적으로 변형된 대두 "Enlist E3™" 및 "Enlist™ Roundup Ready® 2 Yield"; 글리포세이트, 2,4-D 및 아릴옥시페녹시프로피오네이트(FOPs) 제초제에 내성인 유전적으로 변형된 옥수수 "Enlist™ Roundup Ready® Corn 2"; 글리포세이트, 2,4-D 및 아릴옥시페녹시프로피오네이트(FOPs) 제초제에 내성인 유전적으로 변형된 옥수수 "Enlist™ Roundup Ready® Corn 2"; 디카바, 글리포세이트 및 글루포시네이트에 내성인 유전적으로 변형된 면화 "Boltgard II® XtendFlex™ Cotton"; 및 글리포세이트, 글루포시네이트, 및 2,4-D의 3개 제초제에 내성인 유전적으로 변형된 면화 "Enlist™ Cotton"을 포함한다. 또한, 글루포시네이트 및 2,4-D에 내성인 면화, 글루포시네이트 및 디카바 둘 모두에 내성인 면화, 글리포세이트 및 2,4-D 둘 모두에 내성인 옥수수, 글리포세이트 및 HPPD 제초제 둘 모두에 내성인 대두, 및 글리포세이트, 글루포시네이트, 2,4-D, 아릴옥시페녹시프로피오네이트(FOP) 제초제 및 사이클로헥산디온(DIMs) 제초제에 내성인 유전적으로 변형된 옥수수도 개발되었다.
- [0312] 제초제 내성 및 해충 저항성이 부여되는 시판 식물의 예는 글리포세이트에 내성이고 옥수수 천공충에 저항성인 옥수수 "YieldGard Roundup Ready®" 및 "YieldGard Roundup Ready® 2"; 글루포시네이트에 내성이고 옥수수 천공충에 저항성인 옥수수 "Agrisure® CB/LL"; 글리포세이트에 내성이고 옥수수 뿌리벌레에 저항성인 옥수수 "Yield Gard® VT Root worm/RR2"; 글리포세이트에 내성이고 옥수수 뿌리벌레 및 옥수수 천공충에 저항성인 옥수수 "Yield Gard® VT Triple"; 글루포시네이트에 내성이고 나비목 옥수수 해충(Cry1F)에 저항성(예를 들어, 서부 콩 거세미, 옥수수 천공충, 검은 거세미 및 가을 거엄벌레에 대한 저항성)인 옥수수 "Herculex® I"; 글리포세이트에 내성이고 옥수수 뿌리벌레에 저항성인 옥수수 "YieldGard® Corn Rootworm/Roundup Ready® 2"; 글루포시네이트에 내성이고 딱정벌레목 옥수수 해충(Cry3A)에 저항성(예를 들어 서부 옥수수 뿌리벌레, 북부 옥수수 뿌리벌레 및 멕시코 옥수수 뿌리벌레에 저항성)인 옥수수 "Agrisure® GT/RW"; 글루포시네이트에 내성이고 딱정벌레목 옥수수 해충(Cry34/35Ab1)에 저항성(예를 들어 서부 옥수수 뿌리벌레, 북부 옥수수 뿌리벌레 및 멕시코 옥수수 뿌리벌레에 저항성)인 옥수수 "Herculex® RW"; 글리포세이트에 내성이고 옥수수 뿌리벌레에 저항성인 옥수수 "Yield Gard® VT Root worm/RR2"; 및 디카바, 글리포세이트 및 글루포시네이트에 내성이고 나비목 면화 해충에 저항성(예를 들어 목화다래벌레(bollworm), 담배 나방 및 거엄벌레에 저항성)인 면화 "Boltgard 3® XtendFlex®"를 포함한다.
- [0313] 본 발명에서는 본 발명의 조성물은 잡초가 자라고 있거나 자랄 가능성이 있는 장소에 적용된다. 본 발명의 조성물을 적용하는 방법의 예는 본 발명의 조성물을 토양에 분무하는 방법, 및 본 발명의 조성물을 잡초에 분무하는 방법을 포함한다.
- [0314] 일부 변형에서, 본 발명의 조성물의 적용률은 일반적으로 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 염(이의 농업적으로 적합한 염 포함)의 총량 기준으로 10,000 m²당 1 내지 10,000 g, 10,000 m²당 2 내지 5,000 g, 10,000 m²당 5 내지 2,000 g, 10,000 m²당 1 내지 1000 g, 10,000 m²당 1 내지 500 g, 10,000 m²당 1 내지 100 g, 10,000 m²당 1 내지 75 g, 10,000 m²당 15 내지 1000 g, 10,000 m²당 15 내지 100 g, 10,000 m²당 15 내지 75 g, 또는 10,000 m²당 15 내지 60 g이다.
- [0315] 한 변형에서, 본 발명의 조성물의 적용률은 일반적으로 화학식 I의 화합물 및 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 총량 기준으로 10,000 m²당 1 내지 10,000 g, 10,000 m²당 2 내지 5,000 g, 10,000 m²당 5 내지 2,000 g, 10,000 m²당 1 내지 1000 g, 10,000 m²당 1 내지 500 g, 10,000 m²당 1 내지 100 g, 10,000 m²당 1 내지 75 g, 10,000 m²당 15 내지 1000 g, 10,000 m²당 15 내지 100 g, 10,000 m²당 15 내지 75 g, 또는 10,000 m²당 15 내지 60 g이다.

- [0316] 본 발명의 방법에서, 아주반트가 본 발명의 조성물에 혼합된 후 적용될 수 있다. 상기 아주반트의 유형은 특별히 제한되지 않으며, 아주반트의 예는 오일 기반 아주반트, 예컨대 Agri-Dex® 및 메틸화 종자유(MSO), 비이온(폴리옥시에틸렌의 에스테르 또는 에테르), 예컨대 Induce, 음이온(치환된 설포네이트), 예컨대 그라민 S, 양이온(폴리옥시에틸렌 아민), 예컨대 Genamin® T 200BM 및 유기 실리콘, 예컨대 Silwet® L77을 포함한다.
- [0317] 본 발명의 조성물이 적용될 때 제조되는 분무액의 pH 및 경도는 특별히 제한되지 않으며, pH는 일반적으로 5 내지 9 범위이고, 경도는 일반적으로 0 내지 500 범위이다.
- [0318] 본 발명의 조성물을 적용하기 위한 시기는 특별히 제한되지 않으며, 일반적으로 오전 5시 내지 오후 9시 범위이고, 광자 플럭스 밀도는 일반적으로 10 내지 2,500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ 이다.
- [0319] 본 발명의 조성물이 작물밭에 적용될 때, 이는 작물 종자를 파종하기 전에, 작물 종자를 파종하는 것과 동시에 및/또는 작물 종자를 파종한 후에 적용될 수 있다. 즉, 본 발명의 조성물의 적용 빈도는 작물 종자의 파종 전에, 이와 동시에 또는 후에 1회, 파종 전을 제외하고, 파종과 동시를 제외하고 또는 파종 후를 제외하고 2회, 또는 모든 시점에 3회이다.
- [0320] 본 발명의 조성물이 작물 종자 파종 전에 적용될 때, 이는 파종 50일 전부터 직전까지, 바람직하게는 파종 30일 전부터 직전까지, 보다 바람직하게는 파종 20일 전부터 직전까지, 더욱 바람직하게는 파종 10일 전부터 직전까지 적용된다.
- [0321] 본 발명의 조성물을 작물 종자 파종 후에 적용될 때, 이는 일반적으로 파종 직후부터 개화 전까지 적용된다. 본 발명의 조성물은 보다 바람직하게는 파종 직후부터 출현, 또는 작물의 1엽 내지 6엽 단계 전에 적용된다. 본 발명의 조성물이 작물 종자 파종과 동시에 적용되는 경우는 파종기 및 분무기가 서로 통합되는 경우이다.
- [0322] 제배 영역에 본 발명의 조성물을 적용하는 단계에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 및 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 화합물은 일반적으로 담체, 예컨대 고체 담체 또는 액체 담체와 혼합되고, 필요한 경우, 제형 보조제, 예컨대 계면 활성제가 첨가되어 혼합하여 제형물을 제조한다. 바람직한 제형 유형은 수성 액상 현탁 제형, 오일 기반 현탁 제형, 수화성 분말, 수분산성 과립, 과립, 수계 에멀전, 오일 기반 에멀전, 및 유화성 농축액이고, 보다 바람직한 제형 유형은 유화성 농축액이다. 또한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을 단독으로 함유하는 제형물 및 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 활성 성분으로 함유하는 제형물이 조합하여 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물을 활성 성분으로 함유하는 제형물 및 또 다른 제초제를 활성 성분으로 함유하는 제형물이 조합하여 사용될 수 있다.
- [0323] 본 발명의 조성물을 제배 영역에 적용하는 방법의 예는 이를 제배 영역의 토양에 분무하는 방법, 및 본 발명의 조성물을 성장하는 잡초에 분무하는 방법을 포함한다. 일반적으로 조성물은 물로 희석된 후 분무한다. 분무 부피는 특별히 제한되지 않지만, 일반적으로 50 내지 1,000 L/ha, 바람직하게는 100 내지 500 L/ha, 보다 바람직하게는 140 내지 300 L/ha이다.
- [0324] 본 발명의 조성물에 의해 제어될 잡초 종의 구체적인 예는 아래 기재된 잡초 종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0325] 제어될 췌기풀과(Urticaceae) 잡초는 얼티카 우렌스(*Urtica urens*)를 포함한다.
- [0326] 제어될 마디풀과(Polygonaceae) 잡초는 폴리고눔 콘볼볼루스(*Polygonum convolvulus*), 폴리고눔 라파티폴리움(*Polygonum lapathifolium*), 폴리고눔 펜실바니쿰(*Polygonum pensylvanicum*), 폴리고눔 페르시카리아(*Polygonum persicaria*), 폴리고눔 롱기세툼(*Polygonum longisetum*), 폴리고눔 아비쿨라레(*Polygonum aviculare*), 폴리고눔 아레나스트룸(*Polygonum arenastrum*), 폴리고눔 쿠스피다툼(*Polygonum cuspidatum*), 루멕스 자포니쿠스(*Rumex japonicus*), 루멕스 크리스푸스(*Rumex crispus*), 루멕스 옵투스폴리우스(*Rumex obtusifolius*), 및 루멕스 아세토사(*Rumex acetosa*)를 포함한다.
- [0327] 제어될 쇠비름과(Portulacaceae) 잡초는 포르툴라카 올레라세아(*Portulaca oleracea*)를 포함한다.
- [0328] 제어될 석죽과(Caryophyllaceae) 잡초는 스텔라리아 메디아(*Stellaria media*), 스텔라리아 아쿠아티카(*Stellaria aquatica*), 세라스티움 홀로스테오이데스(*Cerastium holosteoides*), 세라스티움 글로메라툼(*Cerastium glomeratum*), 스펜굴라 아르벤시스(*Spergula arvensis*), 및 실레네 갈리카(*Silene gallica*)를 포함한다.

- [0329] 제어될 석류폴과(Molluginaceae) 잡초는 물루고 베르티실라테(*Mollugo verticillate*)를 포함한다.
- [0330] 제어될 명아주아과(Chenopodiaceae) 잡초는 케노포디움 알BUM(*Chenopodium album*), 케노포디움 암브로시오이데스(*Chenopodium ambrosioides*), 코치아 스크파리아(*Kochia scoparia*), 살솔라 칼리(*Salsola kali*), 및 아트립플렉스(*Atriplex*) 종들을 포함한다.
- [0331] 제어될 비름과(Amaranthaceae) 잡초는 아마란투스 레트로플렉서스(*Amaranthus retroflexus*), 아마란투스 비리디스(*Amaranthus viridis*), 아마란투스 리비두스(*Amaranthus lividus*), 아마란투스 스피노수스(*Amaranthus spinosus*), 아마란투스 하이브리두스(*Amaranthus hybridus*), 아마란투스 팔메리(*Amaranthus palmeri*), 아마란투스 파툴러스(*Amaranthus patulus*), 큰키 물대마(아마란투스 투베르쿨라투스(*Amaranthus tuberculatus*), 아마란투스 루디스(*Amaranthus rudis*), 또는 아마란투스 타마리시누스(*Amaranthus tamariscinus*)), 아마란투스 블리토이데스(*Amaranthus blitoides*), 아마란투스 데플렉서스(*Amaranthus deflexus*), 아마란투스 퀴텐시스(*Amaranthus quitensis*), 알테르난테라 필록세로이데스(*Alternanthera philoxeroides*), 알테르난테라 세실리스(*Alternanthera sessilis*), 및 알테르난테라 테넬라(*Alternanthera tenella*)를 포함한다.
- [0332] 제어될 양귀비과(Papaveraceae) 잡초는 파파베르 로에아스(*Papaver rhoeas*), 파파베르 두비움(*Papaver dubium*), 및 아르게모네 멕시코나(*Argemone Mexicana*)를 포함한다.
- [0333] 제어될 배추과(Brassicaceae) 잡초는 라파누스 라파니스트룸(*Raphanus raphanistrum*), 라파누스 사티부스(*Raphanus sativus*), 시나피스 아르벤시스(*Sinapis arvensis*), 캡셀라 부르사-파스토리스(*Capsella bursa-pastoris*), 브라시카 준세아(*Brassica juncea*), 브라시카 나푸스(*Brassica napus*), 데스쿠라이니아 핀나타(*Descurainia pinnata*), 로리파 아일랜드리카(*Rorippa islandica*), 로리파 실베스트리스(*Rorippa sylvestris*), 틀라스피 아르벤세(*Thlaspi arvense*), 미아그룸 루고섬(*Myagrum rugosum*), 레피디움 버지니쿰(*Lepidium virginicum*), 및 कोरो노пус 디다이무스(*Coronopus didymus*)를 포함한다.
- [0334] 제어될 카파리스과(Capparaceae) 잡초는 클레오메 아피니스(*Cleome affinis*)를 포함한다.
- [0335] 제어될 콩과(Fabaceae) 잡초는 에스키노메네 인디카(*Aeschynomene indica*), 에스키노메네 루디스(*Aeschynomene rudis*), 세스바니아 엑살타타(*Sesbania exaltata*), 카시아 옵투스폴리아(*Cassia obtusifolia*), 카시아 옥시덴탈리스(*Cassia occidentalis*), 데스모디움 토르투오섬(*Desmodium tortuosum*), 데스모디움 아드센덴스(*Desmodium adscendens*), 데스모디움 일리노엔세(*Desmodium illinoense*), 트리폴리움 레펜스(*Trifolium repens*), 푸에라리아 로바타(*Pueraria lobata*), 비시아 앙구스티폴리아(*Vicia angustifolia*), 인디고페라 히르수타(*Indigofera hirsuta*), 인디고페라 트룩실렌시스(*Indigofera truxillensis*), 및 비그나 시넨시스(*Vigna sinensis*)를 포함한다.
- [0336] 제어될 팽이밥과(Oxalidaceae) 잡초는 옥살리스 코리니쿨라타(*Oxalis corniculata*), 옥살리스 스트리카(*Oxalis stricta*), 및 옥살리스 옥시프테라(*Oxalis oxyptera*)를 포함한다.
- [0337] 제어될 쥐손이풀과(Geraniaceae) 잡초는 제라니움 카롤리넨세(*Geranium carolinense*) 및 에로디움 시쿠타리움(*Erodium cicutarium*)을 포함한다.
- [0338] 제어될 대극과(Euphorbiaceae) 잡초는 유포르비아 헬리오스코피아(*Euphorbia helioscopia*), 유포르비아 마쿨라타(*Euphorbia maculata*), 유포르비아 휴미스트라타(*Euphorbia humistrata*), 유포르비아 에술라(*Euphorbia esula*), 유포르비아 헤테로필라(*Euphorbia heterophylla*), 유포르비아 브라질리엔시스(*Euphorbia brasiliensis*), 아칼리파 오스트랄리스(*Acalypha australis*), 크로톤 글란둘로수스(*Croton glandulosus*), 크로톤 로바투스(*Croton lobatus*), 필란투스 코르코바덴시스(*Phyllanthus corcovadensis*), 및 리시누스 콤무니스(*Ricinus communis*)를 포함한다.
- [0339] 제어될 아욱과(Malvaceae) 잡초는 아부틸론 테오프라스티(*Abutilon theophrasti*), 시다 롬비포리아(*Sida rhombifolia*), 시다 코르디폴리아(*Sida cordifolia*), 시다 스피노사(*Sida spinosa*), 시다 글라지오비이(*Sida glaziovii*), 시다 산타렘멘시스(*Sida santaremmensis*), 히비스쿠스 트리온움(*Hibiscus trionum*), 아노다 크리스타타(*Anoda cristata*), 및 말바스트룸 코로만델리아눔(*Malvastrum coromandelianum*)을 포함한다.
- [0340] 제어될 바늘꽃과(Onagraceae) 잡초는 루드비기아 에필로바이오이데스(*Ludwigia epilobioides*), 루드비기아 옥토발비스(*Ludwigia octovalvis*), 루드비기아 데쿠레(*Ludwigia decurre*), 오에노테라 비엔니스(*Oenothera biennis*), 및 오에노테라 라시니아타(*Oenothera laciniata*)를 포함한다.

- [0341] 제어될 벽오동과(Sterculiaceae) 잡초는 왈테리아 인디카(*Waltheria indica*)를 포함한다.
- [0342] 제어될 제비꽃과(Violaceae) 잡초는 비올라 아르벤시스(*Viola arvensis*) 및 비올라 트리컬러(*Viola tricolor*)를 포함한다.
- [0343] 제어될 박과(Cucurbitaceae) 잡초는 시시오스 앵굴라투스(*Sicyos angulatus*), 에키노시스티스 로바타(*Echinocystis lobata*), 및 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*)를 포함한다.
- [0344] 제어될 부처꽃과(Lythraceae) 잡초는 암만니아 멀티플로라(*Ammannia multiflora*), 암만니아 아우리쿨라타(*Ammannia auriculata*), 암만니아 코키네아(*Ammannia coccinea*), 리트럼 살리카리아(*Lythrum salicaria*), 및 로탈라 인디카(*Rotala indica*)를 포함한다.
- [0345] 제어될 물별과(Elatinaceae) 잡초는 알라티네 트리안드라(*Elatine triandra*) 및 엘라티네 캘리포르니카(*Elatine californica*)를 포함한다.
- [0346] 제어될 미나리과(Apiaceae) 잡초는 오에난테 자바니카(*Oenanthe javanica*), 다우쿠스 카로타(*Daucus carota*), 및 코니움 마쿨라툼(*Conium maculatum*)를 포함한다.
- [0347] 제어될 두릅나무과(Araliaceae) 잡초는 하이드로코틸레 시브토르피오이데스(*Hydrocotyle sibthorpioides*) 및 하이드로코틸레 라누쿨로이데스(*Hydrocotyle ranunculoides*)를 포함한다.
- [0348] 제어될 붕어마름과(Ceratophyllaceae) 잡초는 세라토피illum 데메르썸(*Ceratophyllum demersum*)를 포함한다.
- [0349] 제어될 어항마름과(Cabombaceae) 잡초는 카봄바 카롤리니아나(*Cabomba caroliniana*)를 포함한다.
- [0350] 제어될 개미탑과(Haloragaceae) 잡초는 미리오필럼 아쿠아티쿰(*Myriophyllum aquaticum*), 미리오필럼 베르티실라툼(*Myriophyllum verticillatum*), 미리오필럼 스피카툼(*Myriophyllum spicatum*), 및 미리오필럼 헤테로필럼(*Myriophyllum heterophyllum*)을 포함한다.
- [0351] 제어될 무환자나무과(Sapindaceae) 잡초는 카디오스페르뎀 할리카카뎀(*Cardiospermum halicacabum*)을 포함한다.
- [0352] 제어될 앵초과(Primulaceae) 잡초는 아나갈리스 아르벤시스(*Anagallis arvensis*)를 포함한다.
- [0353] 제어될 박주가리아과(Asclepiadaceae) 잡초는 아스클레피아스 시리아카(*Asclepias syriaca*), 및 암펠라무스 알비두스(*Ampelamus albidus*)를 포함한다.
- [0354] 제어될 꼭두서니과(Rubiaceae) 잡초는 갈리움 아파리네(*Galium aparine*), 갈리움 스푸리움(*Galium spurium*) 변종 에키노스페르몬(*echinospermon*), 스페르마코세 라티폴리아(*Spermacoce latifolia*), 리차르디아 브라질리엔시스(*Richardia brasiliensis*), 및 보렐리아 알라타(*Borreria alata*)를 포함한다.
- [0355] 제어될 메꽃과(Convolvulaceae) 잡초는 이포모에아 닐(*Ipomoea nil*), 이포모에아 헤데라세아(*Ipomoea hederacea*), 이포모에아 푸르푸레아(*Ipomoea purpurea*), 이포모에아 헤데라세아 변종 인테그리우스쿨라(*integriuscula*), 이포모에아 라쿠노사(*Ipomoea lacunosa*), 이포모에아 트릴로바(*Ipomoea triloba*), 이포모에아 아쿠미나타(*Ipomoea acuminata*), 이포모에아 헤데리폴리아(*Ipomoea hederifolia*), 이포모에아 코키네아(*Ipomoea coccinea*), 이포모에아 콰모클리트(*Ipomoea quamoclit*), 이포모에아 그란디폴리아(*Ipomoea grandifolia*), 이포모에아 아리스톨로키아폴리아(*Ipomoea aristolochiafolia*), 이포모에아 카이리카(*Ipomoea cairica*), 콘볼불루스 아르벤시스(*Convolvulus arvensis*), 칼리스테기아 헤데라세아(*Calystegia hederacea*), 칼리스테기아 자포니카(*Calystegia japonica*), 메레미아 헤데라세아(*Merremia hedeacea*), 메레미아 애집티아(*Merremia aegyptia*), 메레미아 시소이데스(*Merremia cissoides*), 및 작퀘몬티아 탐니폴리아(*Jacquemontia tannifolia*)를 포함한다.
- [0356] 제어될 지치과(Boraginaceae) 잡초는 미오소티스 아르벤시스(*Myosotis arvensis*)를 포함한다.
- [0357] 제어될 꿀풀과(Lamiaceae) 잡초는 라미움 푸르푸레움(*Lamium purpureum*), 라미움 암플렉시카울레(*Lamium amplexicaule*), 레오노티스 네페타폴리아(*Leonotis nepetaefolia*), 하입티스 수아베올렌스(*Hyptis suaveolens*), 하입티스 로판타(*Hyptis lophanta*), 레오누루스 시비리쿠스(*Leonurus sibiricus*), 및 스타키스 아르벤시스(*Stachys arvensis*)를 포함한다.
- [0358] 제어될 가지과(Solanaceae) 잡초는 다투라 스트라모니움(*Datura stramonium*), 솔라눔 니그럼(*Solanum nigrum*), 솔라눔 아메리카눔(*Solanum americanum*), 솔라눔 프티칸툼(*Solanum ptycanthum*), 솔라눔 사라코이데스(*Solanum*

sarrachoides), 솔라눔 로스트라툼(*Solanum rostratum*), 솔라눔 아쿨레아티시뮴(*Solanum aculeatissimum*), 솔라눔 시심브리이폴리움(*Solanum sisymbriifolium*), 솔라눔 카롤리넨세(*Solanum carolinense*), 피살리스 앙굴라타(*Physalis angulata*), 피살리스 서브글라브라타(*Physalis subglabrata*), 및 니칸드라 피살로이데스(*Nicandra physaloides*)를 포함한다.

[0359] 제어될 현삼과(Scrophulariaceae) 잡초는 베로니카 헤데라폴리아(*Veronica hederifolia*), 베로니카 페르시카(*Veronica persica*), 베로니카 아르벤시스(*Veronica arvensis*), 린데르니아 프로쿰벤스(*Lindernia procumbens*), 린데르니아 두비아(*Lindernia dubia*), 린데르니아 앙구스티폴리아(*Lindernia angustifolia*), 바코파 로툰디폴리아(*Bacopa rotundifolia*), 도파트리움 준세움(*Dopatrium junceum*), 및 그라티올라 자포니카(*Gratiola japonica*)를 포함한다.

[0360] 제어될 질경이과(Plantaginaceae) 잡초는 플란타고 아시아티카(*Plantago asiatica*), 플란타고 란세올라타(*Plantago lanceolata*), 플란타고 메이저(*Plantago major*), 및 칼리트리케 팔루스트리스(*Callitriche palustris*)를 포함한다.

[0361] 제어될 국화과(Asteraceae) 잡초는 잔티움 펜실바티쿰(*Xanthium pensylvanicum*), 잔티움 옥시덴탈레(*Xanthium occidentale*), 잔티움 이탈리아(*Xanthium italicum*), 헬리안투스 안누우스(*Helianthus annuus*), 매트리카리아 카모밀라(*Matricaria chamomilla*), 매트리카리아 페르포라타(*Matricaria perforata*), 크리스안테뮴 세게툼(*Chrysanthemum segetum*), 매트리카리아 매트리카리오이데스(*Matricaria matricarioides*), 아르테미시아 프린셉스(*Artemisia princeps*), 아르테미시아 불가리스(*Artemisia vulgaris*), 아르테미시아 베를로토룸(*Artemisia verlotorum*), 솔리다고 알티시마(*Solidago altissima*), 타락사쿰 오피시날레(*Taraxacum officinale*), 갈린소가 실리아타(*Galinsoga ciliata*), 갈린소가 파르비플로라(*Galinsoga parviflora*), 세네시오 불가리스(*Senecio vulgaris*), 세네시오 브라질리엔시스(*Senecio brasiliensis*), 세네시오 그리세바치이(*Senecio grisebachii*), 코니자 보나리엔시스(*Conyza bonariensis*), 코니자 스마트렌시스(*Conyza smatrensis*), 코니자 카나덴시스(*Conyza canadensis*), 암브로시아 아르테미시아폴리아(*Ambrosia artemisiaefolia*), 암브로시아 트리피다(*Ambrosia trifida*), 비덴스 트리파르티타(*Bidens tripartita*), 비덴스 필로사(*Bidens pilosa*), 비덴스 프론도사(*Bidens frondosa*), 비덴스 서브알테르난스(*Bidens subalternans*), 세르시움 아르벤세(*Cirsium arvense*), 세르시움 불가레(*Cirsium vulgare*), 실리붐 마리아눔(*Silybum marianum*), 카르두우스 누탄스(*Carduus nutans*), 락투카 세리올라(*Lactuca serriola*), 손쿠스 올레라세우스(*Sonchus oleraceus*), 손쿠스 아스페르(*Sonchus asper*), 베델리아 글라우카(*Wedelia glauca*), 멜람포디움 페르폴리아툼(*Melampodium perfoliatum*), 에밀리아 손키폴리아(*Emilia sonchifolia*), 타게테스 미누타(*Tagetes minuta*), 블라인빌레아 라티폴리아(*Blainvillea latifolia*), 트리닥스 프로쿰벤스(*Tridax procumbens*), 포로필럼 루데랄레(*Porophyllum ruderale*), 아칸소스페르뮴 오스트랄레(*Acanthospermum australe*), 아칸소스페르뮴 히스피둠(*Acanthospermum hispidum*), 카르디오스페르뮴 할리카카뮴(*Cardiospermum halicacabum*), 아게라툼 코니조이데스(*Ageratum conyzoides*), 유파토리움 페르폴리아툼(*Eupatorium perfoliatum*), 에클립타 알바(*Eclipta alba*), 에레크티테스 히에라시폴리아(*Erechtites hieracifolia*), 가모캐타 스피카타(*Gamochaeta spicata*), 그나팔리움 스피카툼(*Gnaphalium spicatum*), 재게리아 히르타(*Jaegeria hirta*), 파르테니움 히스테로포러스(*Parthenium hysterophorus*), 시에게스베키아 오리엔탈리스(*Siegesbeckia orientalis*), 솔리바 세실리스(*Soliva sessilis*), 에클립타 프로스트라타(*Eclipta prostrata*), 에클립타 알바(*Eclipta alba*), 및 센티페다 미니마(*Centipeda minima*)를 포함한다.

[0362] 제어될 택사과(Alismataceae) 잡초는 사지타리아 피그마아(*Sagittaria pygmaea*), 사지타리아 트리폴리아(*Sagittaria trifolia*), 사지타리아 사지티폴리아(*Sagittaria sagittifolia*), 사지타리아 몬테비덴시스(*Sagittaria montevidensis*), 사지타리아 아가나시(*Sagittaria aginashi*), 알리스마 카날리쿨라툼(*Alisma canaliculatum*), 및 알리스마 플란타고-아쿠아티카(*Alisma plantago-aquatica*)를 포함한다.

[0363] 제어될 림노카리스과(Limnocharitaceae) 잡초는 림노카리스 플라바(*Limnocharis flava*)를 포함한다.

[0364] 제어될 자라풀과(Hydrocharitaceae) 잡초는 림노비움 스펀지아(*Limnobium spongia*), 하이드릴라 베르티실라타(*Hydrilla verticillata*), 및 나자스 구아달루펜시스(*Najas guadalupensis*)를 포함한다.

[0365] 제어될 천남성과(Araceae) 잡초는 피스티아 스트라티오테스(*Pistia stratiotes*)를 포함한다.

[0366] 제어될 개구리밥아과(Lemnaceae) 잡초는 램나 아오우키쿠사(*Lemna aoukikusa*), 스피로델라 폴리자(*Spirodela polyrhiza*), 및 볼피아(*Wolffia*) 종들을 포함한다.

[0367] 제어될 가래과(Potamogetonaceae)는 포타모게톤 디스팅투스(*Potamogeton distinctus*), 포타모게톤 크리스푸스

(*Potamogeton crispus*), 포타모게톤 일리노엔시스(*Potamogeton illinoensis*), 및 스투케니아 펙티나타(*Stuckenia pectinata*)를 포함한다.

[0368] 제어될 백합과(Liliaceae) 잡초는 알리움 카나덴세(*Allium canadense*), 알리움 비네알레(*Allium vineale*), 및 알리움 마크로스테몬(*Allium macrostemon*)을 포함한다.

[0369] 제어될 물옥잠과(Pontederiaceae) 잡초는 에이코르니아 크라시페스(*Eichhornia crassipes*), 헤테란테라 리모사(*Heteranthera limosa*), 모노코리아 코르사코위이(*Monochoria korsakowii*), 및 모노코리아 바지날리스(*Monochoria vaginalis*)를 포함한다.

[0370] 제어될 닭의장풀과(Commelinaceae) 잡초는 콤멜리나 콤무니스(*Commelina communis*), 콤멜리나 벤가렌시스(*Commelina bengharensis*), 콤멜리나 에렉타(*Commelina erecta*), 및 무르단니아 케이삭(*Murdannia keisak*)을 포함한다.

[0371] 제어될 벼과(Poaceae) 잡초는 에키노클로아 그루스-갈리(*Echinochloa crus-galli*), 에키노클로아 오리지콜라(*Echinochloa oryzicola*), 에키노클로아 그루스-갈리 변종 포르모센시스(*formosensis*), 에키노클로아 오리조이데스(*Echinochloa oryzoides*), 에키노클로아 콜로나(*Echinochloa colona*), 에키노클로아 크루스-파보니스(*Echinochloa crus-pavonis*), 세타리아 비리디스(*Setaria viridis*), 세타리아 파베리(*Setaria faberi*), 세타리아 글라우카(*Setaria glauca*), 세타리아 게니쿨라타(*Setaria geniculata*), 디지털리아 실리아리스(*Digitaria ciliaris*), 디지털리아 상귀날리스(*Digitaria sanguinalis*), 디지털리아 호리존탈리스(*Digitaria horizontalis*), 디지털리아 인슐라리스(*Digitaria insularis*), 엘류신 인디카(*Eleusine indica*), 포아 안누아(*Poa annua*), 포아 트리발리스(*Poa trivialis*), 포아 프라텐시스(*Poa pratensis*), 알로스페쿠루스 애쿠알리스(*Alopecurus aequalis*), 알로스페쿠루스 미오수로이데스(*Alopecurus myosuroides*), 아베나 파투아(*Avena fatua*), 소르검 할레펜세(*Sorghum halepense*), 소르검 불가레(*Sorghum vulgare*), 아그로피론 레펜스(*Agropyron repens*), 롤리움 멀티플로룸(*Lolium multiflorum*), 롤리움 페렌네(*Lolium perenne*), 롤리움 리지둠(*Lolium rigidum*), 브로무스 카타르티쿠스(*Bromus catharticus*), 브로무스 스테릴리스(*Bromus sterilis*), 브로무스 자포니쿠스(*Bromus japonicus*), 브로무스 세칼리누스(*Bromus secalinus*), 브로무스 텍토룸(*Bromus tectorum*), 호르데움 주바툼(*Hordeum jubatum*), 애질롭스 실린드리카(*Aegilops cylindrica*), 팔라리스 아룬디나세아(*Phalaris arundinacea*), 팔라리스 마이너(*Phalaris minor*), 에페라 스피카-벤티(*Apera spica-venti*), 파니쿰 디코토미플로룸(*Panicum dichotomiflorum*), 파니쿰 텍사눔(*Panicum texanum*), 파니쿰 맥시뮴(*Panicum maximum*), 브라키아리아 플라티필라(*Brachiaria platyphylla*), 브라키아리아 루지지엔시스(*Brachiaria ruziziensis*), 브라키아리아 플란타기네아(*Brachiaria plantaginea*), 브라키아리아 데쿰벤스(*Brachiaria decumbens*), 브라키아리아 브리잔타(*Brachiaria brizantha*), 브라키아리아 휴미디콜라(*Brachiaria humidicola*), 센크루스 에키나투스(*Cenchrus echinatus*), 센크루스 파우시플로루스(*Cenchrus pauciflorus*), 에리오클로아 빌로사(*Eriochloa villosa*), 펜니세툼 세토쑈(*Pennisetum setosum*), 클로리스 가야나(*Chloris gayana*), 클로리스비르가타(*Chlorisvirgata*), 에라그로스티스 필로사(*Eragrostis pilosa*), 린켈리트럼 레펜스(*Rhynchelitrum repens*), 닥틸록테니움 애집티움(*Dactyloctenium aegyptium*), 이스캐뮴 루고섬(*Ischaemum rugosum*), 이사크네 글로보사(*Isachne globosa*), 오리자 사티바(*Oryza sativa*), 파스팔럼 노트툼(*Paspalum notatum*), 파스팔럼 마리티뮴(*Paspalum maritimum*), 파스팔럼 디스티쿰(*Paspalum distichum*), 펜니세툼 클란데스티눔(*Pennisetum clandestinum*), 펜니세툼 세토쑈(*Pennisetum setosum*), 로트보엘리아 코킨킨엔시스(*Rottboellia cochinchinensis*), 랩토클로아 시넨시스(*Leptochloa chinensis*), 랩토클로아 파시쿨라리스(*Leptochloa fascicularis*), 랩토클로아 필리포르미스(*Leptochloa filiformis*), 랩토클로아 파니코이데스(*Leptochloa panicoides*), 레에르시아 자포니카(*Leersia japonica*), 레에르시아 사야누카(*Leersia sayanuka*), 레에르시아 오리조이데스(*Leersia oryzoides*), 글리세리아 랩토리자(*Glyceria leptorrhiza*), 글리세리아 아쿠티플로라(*Glyceria acutiflora*), 글리세리아 맥시마(*Glyceria maxima*), 아그로스티스 기간테아(*Agrostis gigantea*), 아그로스티스 스톨로니페라(*Agrostis stolonifera*), 시노돈 닥틸론(*Cynodon dactylon*), 닥틸리스 글로메라타(*Dactylis glomerata*), 에레모클로아 오피우로이데스(*Eremochloa ophiuroides*), 페스투카 아룬디나세아(*Festuca arundinacea*), 페스투카 루브라(*Festuca rubra*), 임페라타 실린드리카(*Imperata cylindrica*), 미스칸투스 시넨시스(*Miscanthus sinensis*), 파니쿰 비르가툼(*Panicum virgatum*) 및 조이시아 자포니카(*Zoysia japonica*)를 포함한다.

[0372] 제어될 사초과(Cyperaceae) 잡초는 사이페루스 마이크로이리아(*Cyperus microiria*), 사이페루스 이리아(*Cyperus iria*), 사이페루스 콤프레스스(*Cyperus compressus*), 사이페루스 디포르미스(*Cyperus difformis*), 사이페루스 플라시두스(*Cyperus flaccidus*), 사이페루스 글로보수스(*Cyperus globosus*), 사이페루스 니포닉스

(*Cyperus nipponicus*), 사이페루스 오도라투스(*Cyperus odoratus*), 사이페루스 세로티누스(*Cyperus serotinus*), 사이페루스 로툰두스(*Cyperus rotundus*), 사이페루스 에스쿨렌투스(*Cyperus esculentus*), 킬링가 그라실리마(*Kyllinga gracillima*), 킬링가 브레비폴리아(*Kyllinga brevifolia*), 펴브리스틸리스 밀리아세아(*Fimbristylis miliacea*), 펴브리스틸리스 디코토마(*Fimbristylis dichotoma*), 엘레오카리스 아시쿨라리스(*Eleocharis acicularis*), 엘레오카리스 쿠로구와이(*Eleocharis kuroguwai*), 스코에노플렉티엘라 호타루이(*Schoenoplectiella hotarui*), 스코에노플렉티엘라 준코이데스(*Schoenoplectiella juncooides*), 스코에노플렉티엘라 왈리치이(*Schoenoplectiella wallichii*), 스코에노플렉티엘라 무크로나투스(*Schoenoplectiella mucronatus*), 스코에노플렉티엘라 트리앵굴라투스(*Schoenoplectiella triangulatus*), 스코에노플렉티엘라 니포니쿠스(*Schoenoplectiella nipponicus*), 스코에노플렉티엘라 트리퀘테르(*Schoenoplectiella triqueter*), 볼보스토에누스 코셰브니코비이(*Bolboschoenus koshevnikovii*), 및 볼보스코에누스 플루비아틸리스(*Bolboschoenus fluviatilis*)를 포함한다.

- [0373] 제어될 속새과(Equisetaceae) 잡초는 에퀴세툼 아르벤세(*Equisetum arvense*), 및 에퀴세툼 팔루스트레(*Equisetum palustre*)를 포함한다.
- [0374] 제어될 생이가래과(Salviniaceae) 잡초는 살비니아 나탄스(*Salvinia natans*)를 포함한다.
- [0375] 제어될 물개구리밥속(Azollaceae) 잡초는 아졸라 자포니카(*Azolla japonica*) 및 아졸라 임브리카타(*Azolla imbricata*)를 포함한다.
- [0376] 제어될 네가래과(Marsileaceae) 잡초는 마르실레아 콰드리폴리아(*Marsilea quadrifolia*)를 포함한다.
- [0377] 제어될 다른 잡초는 조류(*Pithophora*), 대마디말속(*Cladophora*), 선태식물(*Bryophyta*), 우산이끼문(*Marchantiophyta*), 빨이끼류(*Anthocerotophyta*), 남세균(*Cyanobacteria*), 양치식물(*Pteridophyta*), 다년생 작물(사과류 과일, 견과 나무, 감귤류, 후물루스 루폴러스(*Humulus lupulus*), 포도 등)의 흡근을 포함한다.
- [0378] 제어될 상기 언급된 잡초에서, 종 내의 돌연변이는 특별히 제한되지 않는다. 즉, 잡초는 특정 제조제에 대해 감소된 민감성을 갖는 잡초를 포함한다. 감소된 민감성은 표적 부위의 돌연변이(표적 부위 돌연변이)에 기인할 수도 있고 표적 부위 돌연변이 이외의 다른 요인(비표적 부위 돌연변이)에 기인할 수도 있다. 비표적 부위 돌연변이로 인한 감소된 민감성 요인의 예는 증가된 대사, 흡수장애, 전위 기능장애, 계 외부로의 배출을 포함한다. 증가된 대사 요인의 예는 강화된 활성의 대사 효소, 예컨대 시토크롬 P450 모노옥시게나제, 아틸 아실아미다제, 에스터라제 또는 글루타치온 S-트랜스퍼라제를 포함한다. 계 외부로의 배출의 예는 ABC 수송체에 의한 액포로의 수송을 포함한다. 표적 부위 돌연변이로 인해 감소된 민감성을 갖는 잡초의 예는 ALS 유전자에 하기 아미노산 치환 중 어느 하나 또는 둘 이상을 갖는 잡초를 포함한다: Ala122Thr, Ala122Val, Ala122Tyr, Pro197Ser, Pro197His, Pro197Thr, Pro197Arg, Pro197Leu, Pro197Gln, Pro197Ala, Pro197Ile, Ala205Val, Ala205Phe, Asp376Glu, Arg377His, Trp574Leu, Trp574Gly, Trp574Met, Ser653Thr, Ser653Thr, Ser653Asn, Ser635Ile, Gly654Glu, 및 Gly645Asp. 유사하게, 표적 부위 돌연변이로 인해 감소된 민감성을 갖는 잡초의 예는 ACC아제 유전자에 하기 아미노산 치환 중 어느 하나 또는 둘 이상을 갖는 잡초를 포함한다: Ile1781Leu, Ile1781Val, Ile1781Thr, Trp1999Cys, Trp1999Leu, Ala2004Val, Trp2027Cys, Ile2041Asn, Ile2041Val, Asp2078Gly, Cys2088Arg, Gly2096Ala, 및 Gly2096Ser.
- [0379] 유사하게, 표적 부위 돌연변이로 인해 감소된 민감성을 갖는 잡초의 예로서 PPO에서 Arg128Leu 돌연변이, Arg128Met 돌연변이, Arg128Gly 돌연변이, Arg128His 돌연변이, Gly210 결실 돌연변이 및 Gly399Ala 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 PPO 억제제 저항성 잡초. 단어 "PPO"는 프로토포르피리도겐 산화효소를 의미한다. 잡초는 일반적으로 PPO에서 PPO1 및 PPO2를 가지며, 상기 언급된 돌연변이는 PPO1 또는 PPO2 중 하나 또는 둘 모두에 존재할 수 있다. 잡초가 PPO2에 돌연변이를 갖는 경우가 바람직하다. 예를 들어, 단어 "Arg128Met"은 128번째(숫자는 아마란투스 팔메리(*Amaranthus palmeri*)의 PPO2로 표준화됨) 아미노산에 돌연변이가 존재함을 의미한다. 암브로시아 아르테미시아에폴리아(*Ambrosia artemisiaefolia*)의 PPO2에서 돌연변이는 98번째 아미노산의 돌연변이에 상응하며(Rousonelos, et al., Weed Science (2012) Vol. 60, pgs. 335-344) Arg98Leu로 알려져 있다. 이 경우 Arg98은 본 발명에 따른 Arg128과 동등하다. 본 발명에서 제어될 잡초의 PPO에서 Arg128Met 돌연변이 및 Arg128Gly 돌연변이가 아마란투스 팔메리에서 알려져 있으며(Giacomini, et al., Pest Management Science (2017) Vol. 73, pgs. 1559-1563) Arg128His 돌연변이가 물리움 리지둠(*Lolium rigidum*)에서 알려져 있고(Fernandez-Moreno, et al., Weed Science Society of America (WSSA) annual meeting, 2018), Gly399Ala 돌연변이가 아마란투스 팔메리에서 알려져 있다(Rangani, et al., WSSA annual meeting, 2018). 본 발명에서, 상기 언급된 저항성 잡초가 특히 효과적으로 제어되지만, 특히 효과적으로 제어

되는 잡초는 이에 제한되지 않는다. 즉, 아미노산 돌연변이를 갖는 다른 잡초도 유사하게 제어된다. Arg128Leu 돌연변이, Arg128Met 돌연변이, Arg128Gly 돌연변이, Arg128His 돌연변이, Gly210 결실 돌연변이 또는 Gly399Ala 돌연변이를 갖는 아마란투스 팔메리뿐만 아니라, 예를 들어 상기 언급된 돌연변이를 갖는 큰키 물대마, 상기 돌연변이를 갖는 암브로시아 아르테미시오폴리아, 상기 언급된 돌연변이를 갖는 폴리움 리지둠, 상기 언급된 돌연변이를 갖는 폴리움 멀티플로룸(*Lolium multiflorum*) 및 상기 언급된 돌연변이를 갖는 유포르비아 헤테로필라(*Euphorbia heterophylla*)가 효과적으로 제어된다.

[0380] 유사하게, 표적 부위 돌연변이로 인해 감소된 민감성을 갖는 잡초의 예는 EPSP 유전자에서 아미노산 치환, 예컨대 Thr102Ile, Pro106Ser, Pro106Ala, Pro106Leu을 갖는 잡초를 포함한다. 특히, 글리포세이트에 저항성이고 돌연변이 중 하나 또는 둘 모두를 갖는 엘레우신 인디카(*Eleusine indica*), 폴리움 멀티플로룸, 폴리움 리지둠, 디지털리아 인슐라리스(*Digitalia insularis*), 큰키 물대마, 에키노클로아 콜로나(*Echinochloa colona*) 등이 효과적으로 제어된다. 유사하게, 표적 부위로 인해 감소된 민감성을 갖는 잡초의 예는 EPSP 유전자에서 증가된 카피를 갖는 잡초를 포함하며, 글리포세이트에 저항성이고 돌연변이를 갖는 아마란투스 팔메리, 큰키 물대마, 코치아 스코파리아(*Kochia scoparia*) 등이 특히 효과적으로 제어된다. ABC 수송체가 관여되는 글리포세이트에 저항성인 코니자 카나덴시스(*Conyza canadensis*), 코니자 스마트렌시스(*Conyza smatrensis*), 코니자 보나리엔시스(*Conyza bonariensis*)도 효과적으로 제어된다.

[0381] 본 발명에 따른 작물의 재배에서, 작물 재배 전반에 걸친 식물 영양 관리가 수행될 수 있다. 비료 시스템은 정밀 농업에 기반할 수도 있고 통상적으로 균일한 시스템일 수도 있다. 또한, 종자 처리와 조합하여 질소 고정균 또는 균근 진균이 접종될 수도 있다.

[0382] 조합

[0383] 특정 측면에서, 잡초에 대한 제어 효과는 화학식 I의 화합물 및 특정 화합물을 조합하여 사용함으로써 나타난다.

[0384] 따라서, 본 발명은 - [1] 화학식 I의 화합물 및 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제초 조성물로서, 화학식 I의 화합물 대 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 중량비가 1:0.1 내지 1:50이고, 제초제 화합물 군 B가 하기 B-1 내지 B-12로 구성된 군인, 제초 조성물을 특징으로 한다:

[0385] B-1 아세트락테이트 신타제 억제제;

[0386] B-2 아세틸-CoA 카복실라제 억제제;

[0387] B-3 프로토포르피리노겐 IX 산화효소 억제제;

[0388] B-4 4-하이드로페닐피루베이트 디옥시게나제 억제제;

[0389] B-5 피토크놀 불포화효소 억제제;

[0390] B-6 광계 II 억제제;

[0391] B-7 긴 장쇄 지방산 합성 억제제;

[0392] B-8 미세스관 형성 억제제;

[0393] B-9 옥신 제초제;

[0394] B-10 에놀피루빌시킴에이트 3-포스페이트 신타제 억제제;

[0395] B-11 글루타민 신타제 억제제; 및

[0396] B-12 기타 제초제(각각의 B-1 내지 B-12에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 포함).

[0397] 본 발명은 또한, [2] [1]에 있어서, B-1이 피리티오박, 피리티오박-나트륨염, 피리미노박, 피리미노박-메틸, 비스피리박, 비스피리박-나트륨염, 피리벤조심, 피리미설판, 피리프탈리드, 트리아파몬, 아미도설판, 아짐설판, 벤설판, 벤설판-메틸, 클로리무론, 클로리무론-에틸, 사이클로설판무론, 에톡시설판무론, 플라자설판무론, 플루세토설판무론, 플루피르설판무론, 플루피르설판무론-메틸-나트륨, 포람설판무론, 할로설판무론, 할로설판무론-메틸, 이마조설판무론, 메조설판무론, 메조설판무론-메틸, 메타조설판무론, 니코설판무론, 오르소설판무론, 옥사설판무론, 프리미설판무론, 프리미설판무론-메틸, 프로피리설판무론, 피라조설판무론, 피라조설판무론-에틸, 림설판무론, 설포메투론, 설포메투

론-메틸, 설포설푸론, 트리플록시설푸론, 트리플록시설푸론-나트륨염, 클로르설푸론, 시노설푸론, 에타메트설푸론, 에타메트설푸론-메틸, 요오도설푸론, 요오도설푸론-메틸-나트륨, 요오펜설푸론, 요오펜설푸론-나트륨, 메트설푸론, 메트설푸론-메틸, 프로설푸론, 티펜설푸론, 티펜설푸론-메틸, 트리아설푸론, 트리베누론, 트리베누론-메틸, 트리플루설푸론, 트리플루설푸론-메틸, 트리토설푸론, 벤카바존, 플루카바존, 플루카바존-나트륨염, 프로폭시카바존, 프로폭시카바존 -나트륨염, 티엔카바존, 티엔카바존-메틸, 클로란실람, 클로란실람-메틸, 디클로실람, 플로라실람, 플루메트실람, 메토실람, 페녹실람, 피록스실람, 이마자메타벤즈, 이마자메타벤즈-메틸, 이마자목스, 이마자목스-암모늄염, 이마자픽, 이마자픽-암모늄염, 이마자피르, 이마자피르-이소프로필암모늄염, 이마자퀸, 이마자퀸-암모늄, 이마제타피르 및 이마제타피르-암모늄염(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0398] B-2가 클로디나포프, 클로디나포프-프로파길, 사이할로포프, 사이할로포프-부틸, 디클로포프, 디클로포프-메틸, 페녹사프로프, 페녹사프로프-에틸, 페녹사프로프-P, 페녹사프로프-P-에틸, 플루아지포프, 플루아지포프-부틸, 플루아지포프-P, 플루아지포프 -P-부틸, 할록시포프, 할록시포프-메틸, 할록시포프-P, 할록시포프-P-메틸, 메타미포프, 프로파퀴자포프, 퀴잘로포프, 퀴잘로포프-에틸, 퀴잘로포프-P, 퀴잘로포프-P-에틸, 알록시딤, 클레토딤, 세톡시딤, 테프랄록시딤, 트랄콕시딤 및 피녹사텐(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0399] B-3이 아자페니딘, 옥사디아존, 옥사디아르길, 카펜트라존, 카펜트라존-에틸, 사플루페나실, 시니돈, 시니돈-에틸, 셀렌트라존, 피라클로닐, 피라플루펜, 피라플루펜-에틸, 부타페나실, 플루아졸레이트, 플루티아세트, 플루티아세트-메틸, 플루펜피르, 플루펜피르-에틸, 플루미클로락, 플루미클로락-펜틸, 플루미옥사진, 펜톡사존, 옥시플루오르펜, 아시플루오르펜, 아시플루오르펜-나트륨염, 아클로니펜, 클로르메톡시닐, 클로르니트로펜, 니트로펜, 비페녹스, 플루오로글리코펜, 플루오로글리코펜-에틸, 포메사펜, 포메사펜-나트륨염, 락토펴, 티아페나실 및 에틸 [3-[2-클로로-4-플루오로-5-(1-메틸-6-트리플루오로메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-3-일)페녹시]-2-피리딜옥시]아세테이트(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군이고;

[0400] B-4가 벤조비사이클론, 비사이클로피론, 메조트리온, 설코트리온, 테푸릴트리온, 템보트리온, 이속사클로르톨, 이속사플루톨, 벤조페나프, 피라설포톨, 피라졸리네이트, 피라족시펜, 펜퀴노트리온, 토프라메존, 톨피랄레이트, 란코트리온, 란코트리온-나트륨염, 2-메틸-N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-(메틸설포닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(CAS 등록 번호: 1400904-50-8), 2-클로로-N-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-3-(메틸티오)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(CAS 등록 번호: 1361139-71-0) 및 4-(4-플루오로페닐)-6-[(2-하이드록시-6-옥소-1-사이클로헥센-1-일)카보닐]-2-메틸-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(CAS 등록 번호: 1353870-34-4)(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0401] B-5가 디플루페니칸, 피콜리나펜, 베플루부타미드, 노르플루라존, 플루리돈, 플루로클로리돈 및 플루타몬(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0402] B-6이 이옥시닐, 이옥시닐-옥타노에이트, 벤타존, 피리데이트, 브로목시닐, 브로목시닐-옥타노에이트, 클로로톨루론, 디메푸론, 디우론, 리누론, 플루오메투론, 이소프로투론, 이소우론, 테부티우론, 벤즈티아주론, 메타벤즈티아주론, 프로파닐, 메토브로무론, 메톡수론, 모노리누론, 시두론, 시마진, 아트라진, 프로파진, 시아나진, 아메트린, 시메트린, 디메타메트린, 프로메트린, 테르부메톤, 테르부틸 라진, 테르부트린, 트리에타진, 헥사지논, 메타미트론, 메트리부진, 아미카바존, 브로마실, 레나실, 테르바실, 클로리다존, 테스메디팜 및 펜메디팜(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0403] B-7이 프로파클로르, 메타자클로르, 알라클로르, 아세토클로르, 메톨라클로르, S-메톨라클로르, 부타클로르, 프레틸라클로르, 테닐클로르, 인다노판, 카펜스트롤, 펜트라자미드, 디메테나미드, 디메텐아미드-P, 메페나세트, 피록사설포, 페녹사설포, 나프로아닐리드, 나프로파미드, 아닐로포스, 플루페나세트 및 입펜카바존(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0404] B-8이 트리플루랄린, 펜디메탈린, 에탈플루랄린, 벤플루랄린, 오리잘린, 프로디아민, 부타미포스, 디티오피르 및 티아조피르(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군이고;

[0405] B-9가 2,4-DB [4-(2,4-디클로로페녹시)부티르산] 및 그 염 또는 에스테르(디메틸암모늄염, 이소옥틸 에스테르 및 콜린염), MCPA 및 그 염 또는 에스테르(디메틸암모늄염, 2-에틸헥실 에스테르, 이소옥틸 에스테르, 나트륨염 및 콜린염), MCPB, 메코프로프 및 그 염 또는 에스테르(디메틸암모늄염, 디오라민염, 에타닐 에스테르, 2-에틸

헥실 에스테르, 이소옥틸 에스테르, 메틸 에스테르, 칼륨염, 나트륨염, 트롤라민염 및 콜린염), 메코프로프-P 및 그 염 또는 에스테르(디메틸암모늄염, 2-에틸헥실 에스테르, 이소부틸염, 칼륨염, 및 콜린염), 디클로르프로프 및 그 염 또는 에스테르(부토틸 에스테르, 디메틸암모늄염, 2-에틸헥실에스테르, 이소옥틸 에스테르, 메틸 에스테르, 칼륨염, 나트륨염, 및 콜린염), 디클로르프로프-P, 디클로르프로프-P 디메틸암모늄, 트리클로피르 및 그 염 또는 에스테르(부토틸 에스테르 및 트리에틸암모늄염), 플루록시피르, 플루록시피르-맵틸, 피클로람 및 그 염(칼륨염, 트리스(2-하이드록시프로필)암모늄염, 및 콜린염), 퀴클로락, 퀴메락, 아미노피랄리드 및 그 염(칼륨염, 트리스(2-하이드록시프로필)암모늄염, 및 콜린염), 클로피랄리드 및 그 염(올라민염, 칼륨염, 트리에틸암모늄염, 및 콜린염), 클로메프로프, 아미노사이클로피라클로르, 할라옥시펜, 할라옥시펜-메틸, 플로르피라 옥시펜 및 플로르피라옥시펜-벤질(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군이고;

[0406] B-10이 글리포세이트, 글리포세이트-이소프로필암모늄염, 글리포세이트-트리메슘염, 글리포세이트-암모늄염, 글리포세이트-디아모늄염, 글리포세이트-디메틸암모늄염, 글리포세이트-모노에탄올아민염, 글리포세이트-나트륨염, 글리포세이트-칼륨염 및 글리포세이트-구아니딘염(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군이고;

[0407] B-11이 글루포시네이트, 글루포시네이트-암모늄염, 글루포시네이트-P, 글루포시네이트-P-나트륨염 및 비알라포스(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군이고;

[0408] B-12가 이속사벤, 디클로베닐, 메티오졸린, 디알레이트, 부틸레이트, 트리알레이트, 클로르프로팜, 아설람, 페니소팜, 벤티오카브, 폴리네이트, 에스프로카브, 피리부티카브, 프로설포카브, 오르벤카브, EPTC, 디메피페레이트, 스웱, 디페녹수론, 메틸딤론, 브로모부티드, 다이무론, 쿠밀루론, 디플루펜조피르, 디플루펜조피르-나트륨염, 에토벤자니드, 트리디관, 아미트룰, 클로마존, 2-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-4,4-디메틸이속사졸리딘-3-온(CAS 등록 번호: 81777-95-9), (3S,4S)-N-(2-플루오로페닐)-1-메틸-2-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피롤리딘카복사미드(CAS 등록 번호: 2053901-33-8), 말레산 하이드라지드, 옥사지클로메폰, 신메틸린, 벤푸레세이트, ACN, 달라폰, 클로르티아미드, 플루폭삼, 벤셀리드, 파라콰트, 파라콰트-디클로라이드, 디콰트, 디콰트-디브로마이드, MSMA, 인다지플람 및 트리아지플람(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 특징으로 한다.

[0409] 본 발명은 또한, [3] [1] 또는 [2]에 있어서, 약해 완화제 군 C가 베녹사코르, 클로퀸토세트, 시오메트리닐, 사이프로살파미드, 디클로르미드, 디사이클로노, 디에톨레이트, 펜클로라졸, 펜클로림, 플루라졸, 플루소페닐, 푸릴라졸, 이속사디펜, 메펜피르, 메페네이트, 나프탈산 무수물, 옥사베트리닐, 4-(디클로로아세틸)-1-옥사-4-아자스피로[4.5]데칸, 2,2,5-트리메틸-3-(디클로로아세틸)-1,3-옥사졸리딘 및 N-(2-메톡시벤조일)-4-[(메틸아미노카보닐)아미노]벤젠설폰-아미드로 구성된 군인, 제조 조성물을 특징으로 한다.

[0410] 일 구현예에서, 본 발명은 - [4] [1]에 있어서, B-1이 피리티오박, 피리티오박-나트륨염, 클로리무론-에틸, 포람설푸론, 할로설푸론-메틸, 니코설푸론, 프리미설푸론-메틸, 림설푸론, 트리플록시설푸론-나트륨염, 클로르설푸론, 요오도설푸론-메틸-나트륨, 요오펜설푸론 나트륨, 메트설푸론-메틸, 프로설푸론, 티펜설푸론-메틸, 트리베누론-메틸, 티엔카바존-메틸, 클로란설람-메틸, 플루메트설람, 이마자메타벤즈-메틸, 이마자목스-암모늄염, 이마자픽-암모늄염, 이마자피르-이소프로필암모늄, 이마자퀸-암모늄염 및 이마제타피르-암모늄염(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0411] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [5] [1]에 있어서, B-2가 페녹사프로프-에틸, 페녹사프로프-P-에틸, 플루아지포프-부틸, 플루아지포프-P-부틸, 퀴잘로포프-에틸, 퀴잘로포프-P-에틸, 클레토딤 및 세톡시딤(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0412] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [6] [1]에 있어서, B-3이 카펜트라존-에틸, 사플루페나실, 셀펜트라존, 피라플루펜-에틸, 플루티아세트-메틸, 플루펜피르-에틸, 플루미클로락-펜틸, 플루미옥사진, 옥시플루오르펜, 아시플루오르펜-나트륨염, 포메사펜-나트륨염, 락토펜, 티아페나실 및 에틸 [(3-{2-클로로-4-플루오로-5-[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-1-일]페녹시}피리딘-2-일)옥시]아세테이트(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0413] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [7] [1]에 있어서, B-4가 바이사이클로피론, 메조트리온, 템보트리온, 이속사플루톨, 펜퀴노트리온, 토프라메존, 톨피랄레이트, 란코트리온-나트륨염, 2-메틸-N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-(메틸설포닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(CAS 등록 번호 1400904-50-8), 2-클로로-N-(1-메틸-1H-

테트라졸-5-일)-3-(메틸티오)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(CAS 등록 번호 1361139-71-0) 및 4-(4-플루오로페닐)-6-[(2-하이드록시-6-옥소-1-사이클로헥센-1-일)카보닐]-2-메틸-1,2,4-트리아진-3,5-(2*H*,4*H*)-디온(CAS 등록 번호 1353870-34-4)(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0414] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [8] [1]에 있어서, B-5가 노르플루라존 및 플루리돈(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0415] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [9] [1]에 있어서, B-6이 벤타존, 브로목시닐 옥타노에이트, 디우론, 리누론, 플루오메투론, 시마진, 아트라진, 아메트린, 프로메트린, 및 메트리부진(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0416] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [10] [1]에 있어서, B-7이 알라클로르, 아세토클로르, 메톨라클로르, S-메톨라클로르, 디메텐아미드, 디메텐아미드-P, 피록사셀폰 및 플루페나세트(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0417] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [11] [1]에 있어서, B-8이 트리플루랄린, 펜디메탈린 및 에탈플루랄린(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0418] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 - [12] [1]에 있어서, B-9가 2,4-DB, 플루록시피르, 플루록시피르-맵틸, 클로피랄리드-올라민염, 클로피랄리드-칼륨염, 클로피랄리드-트리에틸암모늄염, 할라옥시펜, 할라옥시펜-메틸, 플로르피라옥시펜 및 플로르피라옥시펜-벤질(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0419] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 [13] [1]에 있어서, B-10이 글리포세이트, 글리포세이트-이소프로필암모늄염, 글리포세이트-암모늄염, 글리포세이트-디메틸아민염, 글리포세이트-모노에탄올아민염, 글리포세이트-칼륨염 및 글리포세이트-구아니딘염(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함) 중 둘 이상의 조합으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0420] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 [14] [1]에 있어서, B-11이 글루포시네이트, 글루포시네이트-암모늄염, 글루포시네이트-P 및 글루포시네이트-P-나트륨염(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)으로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0421] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 [15] [1]에 있어서, B-12가 EPTC, 디플루펜조피르, 디플루펜조피르-나트륨염, 클로마존, 2-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-4,4-디메틸이속사졸리딘-3-온(CAS 등록 번호: 81777-95-9), (3*S*,4*S*)-*N*-(2-플루오로페닐)-1-메틸-2-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피롤리딘카복사미드(CAS 등록 번호: 2053901-33-8), 신메틸린, MSMA, 파라콰트, 파라콰트 디클로라이드, 디콰트 및 디콰트 디브로마이드(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0422] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 [16] [1]에 있어서, 약해 완화제 군 C가 베녹사코르, 사이프로설파미드 및 이속사디펜-에틸(각각에 대한 농업적으로 허용 가능한 염 및 이의 유도체 포함)로 구성된 군인, 제조 조성물을 포함한다.

[0423] 본 발명은 또한 [18] 화학식 I의 화합물 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 잡초가 자라고 있거나 자랄 장소에 동시에 또는 순차적으로 적용하는 단계를 포함하는, 잡초를 제어하는 방법을 특징으로 한다.

[0424] 한 구현예에서, 본 발명은 [19] [18]에 있어서, 화학식 I의 화합물, 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물이 1:0.1 내지 1:50의 중량비로 사용되는, 방법을 포함한다.

[0425] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 [20] [18] 또는 [19]에 있어서, 잡초가 자라고 있거나 자랄 장소가 작물밭인, 방법을 포함한다.

[0426] 본 발명은 또한, [21] 잡초 제어를 위한, [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 따른 제초 조성물의 용도를 특징으로 한다.

[0427] 본 발명에 따른 제초 조성물은 또한 화학식 I의 화합물, 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함한다.

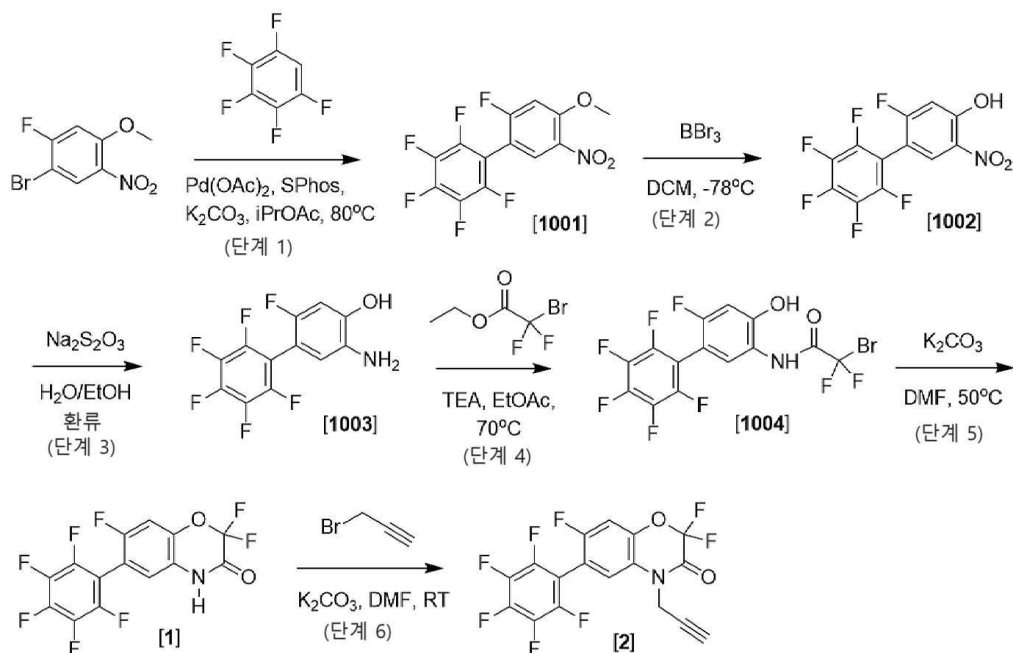
- [0428] 본 발명에 따른 잡초를 제어하는 방법(이하, "본 발명의 방법"으로 언급됨)은 작물밭, 채소밭, 다년생 작물 토지, 비작물 토지 등에서 잡초가 자라고 있거나 자랄 가능성이 있는 장소에 본 발명의 조성물을 적용하는 단계를 포함한다. 작물밭 및 채소밭에서, 본 발명의 조성물은 작물 종자 파종 전에, 이와 동시에 및/또는 후에 적용될 수 있다.
- [0429] 본 발명의 방법은 잡초가 자라고 있거나 자랄 가능성이 있는 장소에 화학식 I의 화합물 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 경감제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 동시에 또는 순차적으로 적용하는 단계를 포함한다. 순차 적용의 경우 적용 순서는 특별히 제한되지 않는다.
- [0430] 본 발명의 조성물은 일반적으로 화학식 I의 화합물 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 담체, 예컨대 고체 담체 또는 액체 담체와 혼합하고, 필요에 따라 제형 보조제, 예컨대 계면활성제를 첨가하여 제조되는 제형물이다. 이러한 제형물의 바람직한 제형 유형은 수성 액체 현탁 농축액, 수화성 분말, 수분산성 과립, 과립 및 유화성 농축액이다. 본 발명의 조성물은 또 다른 제초제를 활성 성분으로 함유하는 제형물과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0431] 본 발명의 조성물에서 화학식 I의 화합물 및 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 총 함량은 0.01 내지 90중량%, 바람직하게는 1 내지 80중량% 범위 내이다.
- [0432] 이하, 제초제 화합물 군 B로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물이 염(예를 들어, 글리포세이트-칼륨염)일 때, 적어도 하나의 화합물의 중량은 산 당량으로 표시된다.
- [0433] 본 발명의 조성물에서 화학식 I의 화합물 대 제초제 화합물 군 B 및 약해 경감제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 혼합 비는 1:0.05 내지 1:100, 바람직하게는 1:0.1 내지 1:50 중량비 범위 내이다.
- [0434] 본 발명의 방법에서 화학식 I의 화합물 대 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 적용물의 비는 1:0.05 내지 1:100, 바람직하게는 1:0.1 내지 1:50 중량비 범위 내이다.
- [0435] 일부 변형에서, 본 발명의 조성물에서 화학식 I의 화합물 대 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 혼합 비는 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.5, 약 1:0.7, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:5, 약 1:7, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 및 약 1:50 중량비를 포함한다.
- [0436] 일부 변형에서, 본 발명의 방법에서 화학식 I의 화합물 대 제초제 화합물 군 B 및 약해 완화제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 적용물의 비는 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.5, 약 1:0.6, 약 1:0.7, 약 1:0.8, 약 1:1, 약 1:1.2, 약 1:1.4, 약 1:1.6, 약 1:1.8, 약 1:2, 약 1:2.2, 약 1:2.4, 약 1:2.6, 약 1:2.8, 약 1:3, 약 1:5, 약 1:7, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 및 약 1:50 중량비를 포함한다.
- [0437] 앞 단락에서 단어 "약"은 지정된 비가 지정된 비에 비해 10중량%만큼 증가되거나 감소된 범위의 비를 포함함을 의미한다. 예를 들어 약 1:2의 비는 1:1.8 내지 1:2.2의 범위를 포함한다.
- [0438] 본 발명의 조성물 및 본 발명의 방법에서, 화학식 I의 화합물 그리고 제초제 화합물 군 B 및 약해 경감제 군 C로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 조합 및 이의 중량비 범위의 특히 바람직한 예는 하기 조합 및 범위를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:
- [0439] 화학식 I의 화합물 및 피리티오박의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0440] 화학식 I의 화합물 및 피리티오박-나트륨염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0441] 화학식 I의 화합물 및 클로리무론-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0442] 화학식 I의 화합물 및 포람설푸론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0443] 화학식 I의 화합물 및 할로설푸론-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0444] 화학식 I의 화합물 및 니코설푸론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0445] 화학식 I의 화합물 및 프리미설푸론-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);

- [0446] 화학식 I의 화합물 및 림셀푸론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0447] 화학식 I의 화합물 및 트리플록시설푸론-나트륨염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0448] 화학식 I의 화합물 및 클로르셀푸론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0449] 화학식 I의 화합물 및 요오도설푸론-메틸-나트륨의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0450] 화학식 I의 화합물 및 요오펜셀푸론-나트륨의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0451] 화학식 I의 화합물 및 메트설푸론-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0452] 화학식 I의 화합물 및 프로설푸론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0453] 화학식 I의 화합물 및 티펜셀푸론-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0454] 화학식 I의 화합물 및 트리베누론-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0455] 화학식 I의 화합물 및 티엔카바존-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0456] 화학식 I의 화합물 및 클로란설람-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0457] 화학식 I의 화합물 및 플루메트설람의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0458] 화학식 I의 화합물 및 이마자메타벤즈-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0459] 화학식 I의 화합물 및 이마자목스-암모늄염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0460] 화학식 I의 화합물 및 이마자픽-암모늄염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0461] 화학식 I의 화합물 및 이마자피르-이소프로필암모늄염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0462] 화학식 I의 화합물 및 이마자퀸-암모늄염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0463] 화학식 I의 화합물 및 이마제타피르-암모늄염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0464] 화학식 I의 화합물 및 페녹사프로프-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0465] 화학식 I의 화합물 및 페녹사프로프-P-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0466] 화학식 I의 화합물 및 플루아지포프-부틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0467] 화학식 I의 화합물 및 플루아지포프-P-부틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0468] 화학식 I의 화합물 및 퀴잘로포프-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0469] 화학식 I의 화합물 및 퀴잘로포프-P-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0470] 화학식 I의 화합물 및 클레토딤의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0471] 화학식 I의 화합물 및 세톡시딤의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0472] 화학식 I의 화합물 및 카펜트라존-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0473] 화학식 I의 화합물 및 사플루페나실의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0474] 화학식 I의 화합물 및 셀펜트라존의 조합(1:0.1 내지 1:30);
- [0475] 화학식 I의 화합물 및 피라플루펜-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:30);
- [0476] 화학식 I의 화합물 및 플루티아세트-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0477] 화학식 I의 화합물 및 플루펜피르-에틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0478] 화학식 I의 화합물 및 플루미클로락-펜틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0479] 화학식 I의 화합물 및 플루미옥사진의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0480] 화학식 I의 화합물 및 옥시플루오르펜의 조합(1:0.1 내지 1:30);
- [0481] 화학식 I의 화합물 및 아시플루오르펜-나트륨염의 조합(1:0.1 내지 1:30);

- [0482] 화학식 I의 화합물 및 포메사펜-나트륨염의 조합(1:0.1 내지 1:30);
- [0483] 화학식 I의 화합물 및 락토펜의 조합(1:0.1 내지 1:30);
- [0484] 화학식 I의 화합물 및 티아페나실의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0485] 화학식 I의 화합물 및 에틸 [(3-{2-클로로-4-플루오로-5-[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-1-일]페녹시}피리딘-2-일)옥시]아세테이트의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0486] 화학식 I의 화합물 및 바이사이클로피론의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0487] 화학식 I의 화합물 및 메조트리온의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0488] 화학식 I의 화합물 및 템보트리온의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0489] 화학식 I의 화합물 및 이속사플루톨의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0490] 화학식 I의 화합물 및 펜퀴노트리온의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0491] 화학식 I의 화합물 및 토프라메존의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0492] 화학식 I의 화합물 및 톨피랄레이트의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0493] 화학식 I의 화합물 및 코트리온-나트륨염의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0494] 화학식 I의 화합물 및 2-메틸-N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-(메틸설포닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(CAS 등록 번호: 1400904-50-8)의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0495] 화학식 I의 화합물 및 2-클로로-N-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-3-(메틸티오)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(CAS 등록 번호: 1361139-71-0)의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0496] 화학식 I의 화합물 및 4-(4-플루오로페닐)-6-[(2-하이드록시-6-옥소-1-사이클로헥센-1-일)카보닐]-2-메틸-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(CAS 등록 번호: 1353870-34-4)의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0497] 화학식 I의 화합물 및 노르플루라존의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0498] 화학식 I의 화합물 및 플루리돈의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0499] 화학식 I의 화합물 및 벤타존의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0500] 화학식 I의 화합물 및 브로목시닐 옥타노에이트의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0501] 화학식 I의 화합물 및 디우론의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0502] 화학식 I의 화합물 및 리누론의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0503] 화학식 I의 화합물 및 플루오메투론의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0504] 화학식 I의 화합물 및 시마진의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0505] 화학식 I의 화합물 및 아트라진의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0506] 화학식 I의 화합물 및 아메트린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0507] 화학식 I의 화합물 및 프로메트린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0508] 화학식 I의 화합물 및 메트리부진의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0509] 화학식 I의 화합물 및 알라클로르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0510] 화학식 I의 화합물 및 아세토클로르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0511] 화학식 I의 화합물 및 메톨라클로르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0512] 화학식 I의 화합물 및 S-메톨라클로르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0513] 화학식 I의 화합물 및 디메텐아미드의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0514] 화학식 I의 화합물 및 디메텐아미드-P의 조합(1:1 내지 1:50);

- [0515] 화학식 I의 화합물 및 피록사실폰의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0516] 화학식 I의 화합물 및 플루페나세트의 조합;(1:0.1 내지 1:20);
- [0517] 화학식 I의 화합물 및 트리플루랄린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0518] 화학식 I의 화합물 및 펜디메탈린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0519] 화학식 I의 화합물 및 에탈플루랄린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0520] 화학식 I의 화합물 및 2,4-DB의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0521] 화학식 I의 화합물 및 플루록시피르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0522] 화학식 I의 화합물 및 플루록시피르-맵틸의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0523] 화학식 I의 화합물 및 클로피랄리드-올아민염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0524] 화학식 I의 화합물 및 클로피랄리드-칼륨염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0525] 화학식 I의 화합물 및 클로피랄리드-트리에틸암모늄염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0526] 화학식 I의 화합물 및 할라옥시펜의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0527] 화학식 I의 화합물 및 할라옥시펜-메틸의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0528] 화학식 I의 화합물 및 플로르피라우시펜의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0529] 화학식 I의 화합물 및 플로르피라우시펜-벤질의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0530] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0531] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-이소프로필암모늄염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0532] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-암모늄염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0533] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-디메틸아민염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0534] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-모노에탄올아민염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0535] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-칼륨염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0536] 화학식 I의 화합물 및 글리포세이트-구아니딘염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0537] 화학식 I의 화합물 및 글루포시네이트의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0538] 화학식 I의 화합물 및 글루포시네이트-암모늄염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0539] 화학식 I의 화합물 및 글루포시네이트-P의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0540] 화학식 I의 화합물 및 글루포시네이트-P-나트륨염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0541] 화학식 I의 화합물 및 EPTC의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0542] 화학식 I의 화합물 및 디플루펜조피르의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0543] 화학식 I의 화합물 및 디플루펜조피르-나트륨염의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0544] 화학식 I의 화합물 및 클로마존의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0545] 화학식 I의 화합물 및 2-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-4,4-디메틸이속사졸리딘-3-온(CAS 등록 번호: 81777-95-9)의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0546] 화학식 I의 화합물 및 (3S,4S)--N-(2-플루오로페닐)-1-메틸-2-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]--3-피롤리딘 카복사미드(CAS 등록 번호: 2053901-33-8)의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0547] 화학식 I의 화합물 및 신메틸린의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0548] 화학식 I의 화합물 및 MSMA의 조합(1:1 내지 1:50);

- [0549] 화학식 I의 화합물 및 파라콰트의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0550] 화학식 I의 화합물 및 파라콰트-디클로라이드의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0551] 화학식 I의 화합물 및 디콰트의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0552] 화학식 I의 화합물 및 디콰트-디브로마이드의 조합(1:1 내지 1:50);
- [0553] 화학식 I의 화합물 및 베녹사코르의 조합(1:0.1 내지 1:20);
- [0554] 화학식 I의 화합물 및 사이프로설파미드의 조합(1:0.1 내지 1:20); 또는
- [0555] 화학식 I의 화합물 및 이속사디펜-에틸(1:0.1 내지 1:20)의 조합.
- [0556] 살충제 화합물, 살선충제 화합물, 살진균제 화합물 등으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물로 처리된 작물 종자를 파종하기 전에, 이와 동시에 및/또는 후에, 본 발명의 조성물이 작물 종자가 파종되었거나 파종될 밭에 적용될 수 있다.
- [0557] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 또 다른 살해충 활성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물과 조합하여 사용될 수 있는 살충제 화합물, 살선충제 화합물 및 살진균제 화합물의 예는 네오니코티노이드 화합물, 디아미드 화합물, 카바메이트 화합물, 유기인 화합물, 생물학적 살선충제 화합물, 기타 살충제 화합물 및 살선충제 화합물, 아졸 화합물, 스트로빌루린 화합물, 메탈락실 화합물, SDHI 화합물 및 기타 살진균제 화합물 및 식물 성장 조절제를 포함한다.
- [0558] 실시예
- [0559] 현재 개시된 요지 사안은 본 발명의 예시로서 제공되고 제한으로서 제공되지 않는 하기 실시예를 참조함으로써 더 잘 이해될 것이다.
- [0560] **화합물 합성 및 특성규명**
- [0561] 하기 실시예의 단계는 전체 합성 변환에 있어서 각 단계의 절차를 예시하며, 각 단계의 출발 물질이 반드시 다른 실시예 또는 단계에 기재된 절차에 의해 제조되지 않았을 수도 있다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 테트라메틸실란으로부터 다운필드(ppm) 단위로 보고되며; "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "dd"는 이중 이중선, "dt"는 이중 삼중선, 및 "br s"는 넓은 단일선을 의미한다. 질량 스펙트럼(MS)은 대기압 화학 이온화(AP+)(^+amu 는 통합 원자량 단위를 나타냄) 또는 전기분무 이온화(ES^+)를 사용하여 질량분석기와 결합된 액체 크로마토그래피(LCMS)를 사용하여 관찰된, 분자에 H^+ (분자량 1)를 첨가하여 형성된 가장 높은 동위원소 존재비 모 이온($\text{M}+1$)의 분자량, 또는 분자로부터 H^+ (분자량 1)의 손실에 의해 형성된 ($\text{M}-1$)로 보고된다.
- [0562] 실시예 1. 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1) 및 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 2)의 제조



[0563]

[0564] 반응식 3

[0565]

반응식 3의 단계 1에 나타난 바와 같이, 이소프로필 아세테이트(50 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(3.0 g, 12.0 mmol)의 탈기 혼합물에 Pd(OAc)₂(269 mg, 1.2 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐(Sphos, 985 mg, 2.4 mmol) 및 K₂CO₃(3.3 g, 24.0 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 이소프로필 아세테이트(10 mL) 중 펜타플루오로벤젠(4.0 g, 24.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2',3,4,5,6-헥사플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1001**, 2.6 g, 64% 수율)을 붉은색 고체로 얻었다: GCMS (C₁₃H₅F₆NO₃)에 대한 산출치, 337.0; 실측치, 337.0.

[0566]

반응식 3의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(50 mL) 중 2,2',3,4,5,6-헥사플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(2.6 g, 7.71)의 교반 혼합물에 삼브롬화붕소(7.7 g, 30.84 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 16시간에 걸쳐 천천히 실온으로 승온시켰다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,2',3,4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1002**, 2.4 g, 조정제물)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₃F₆NO₃) [M-1]⁻에 대한 산출치, 322.0; 실측치, 322.1. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0567]

반응식 3의 단계 3에 나타난 바와 같이, EtOH(20 mL) 중 2,2',3,4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(2.4 g, 7.42 mmol)의 교반 용액에 물(20 mL) 중 차아황산나트륨(6.4 g, 37.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류한 후 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 5-아미노-2,2',3,4',5',6'-헥사플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1003**, 2.0 g, 조정제물)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₅F₆NO) [M-1]⁻에 대한 산출치, 292.1; 실측치, 292.1. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0568]

반응식 3의 단계 4에 나타난 바와 같이, EtOAc(10 mL) 중 5-아미노-2,2',3,4',5',6'-헥사플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1.0 g, 3.41 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(690 mg, 3.41 mmol) 및 트리ethyl아민(345 mg, 3.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-

브로모-2,2-디플루오로-*N*-(2',3',4',5',6,6'-헥사플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드 (화합물 **1004**, 800 mg, 52% 수율)를 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4BrF_8NO_2$) $[M+1]^+$ 에 대한 산출치, 450.1; 실측치, 450.1.

[0569] 반응식 3의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(6 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-*N*-(2',3',4',5',6,6'-헥사플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(600 mg, 1.33 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **1**, 320 mg, 64% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_3F_8NO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 368.1; 실측치, 368.1

[0570] 반응식 3의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(200 mg, 0.54 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (74 mg, 0.54 mmol) 및 3-브로모프로프-1-인(70 mg, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **2**, 120 mg, 54% 수율)을 회백색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{17}H_5F_8NO_2$)에 대한 산출치, 407.0; 실측치, 407.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 - 7.67 (m, 2 H), 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.

[0571] 화합물 **1**을 적절한 알킬 할라이드 또는 알킬 트리플레이트와 반응시켜 반응식 3의 단계 6과 유사한 절차에 의해 하기 화합물을 생성하였다:

[0572] 흰색 고체로 2,2,7-트리플루오로-4-메틸-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **5**, 24 mg, 23% 수율). GCMS ($C_{15}H_5F_8NO_2$)에 대한 산출치, 383.0, 실측치, 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;

[0573] 흰색 고체로 4-벤질-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **10**, 26.3 mg, 30% 수율): GCMS ($C_{21}H_9F_8NO_2$)에 대한 산출치, 459.1; 실측치, 459.0; 1H -NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 5.33 (s, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -78.80, -116.83, -142.52, -155.24 -164.83;

[0574] 흰색 고체로 4-알릴-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **11**, 29.6 mg, 44% 수율). GCMS ($C_{17}H_7F_8NO_2$)에 대한 산출치, 409.0; 실측치, 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;

[0575] 흰색 고체로 4-에틸-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **12**, 28.0 mg, 43% 수율): GCMS ($C_{16}H_7F_8NO_2$)에 대한 산출치, 397.0; 실측치, 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;

[0576] 흰색 고체로 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-프로필-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **13**, 25 mg, 32% 수율): GCMS ($C_{17}H_9F_8NO_2$)에 대한 산출치, 411.1; 실측치, 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-d₆) δ -74.70, -116.40, -140.10, -153.46, -162.12;

[0577] 흰색 고체로 4-(3-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **14**, 28 mg, 33% 수율): GCMS (C₂₀H₉F₈NO₂)에 대한 산출치, 447.1; 실측치, 447.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.72, -115.70, -140.77, -153.12, -162.06;

[0578] 흰색 고체로 4-(부트-2-인-1-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **18**, 31.0 mg, 37% 수율): GCMS (C₁₈H₇F₈NO₂)에 대한 산출치, 421.0; 실측치, 421.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 - 7.73 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 2H), 1.78 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.68, -115.65, -140.58, -153.09, -161.96;

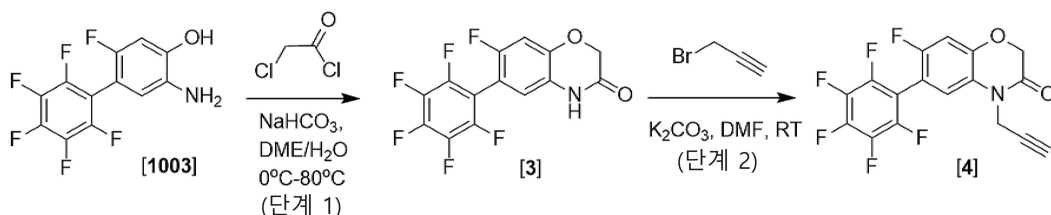
[0579] 흰색 고체로 2,2,7-트리플루오로-4-(2-메틸알릴)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **19**, 250 mg, 72% 수율): GCMS (C₁₈H₉F₈NO₂)에 대한 산출치, 423.0; 실측치, 423.0. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.75 (d, J = 1.2 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.05, -116.00, -140.57, -153.23, -162.01;

[0580] 흰색 고체로 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **20**, 58 mg, 39% 수율): GCMS (C₁₆H₄F₁₁NO₂)에 대한 산출치, 451.0; 실측치, 451.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -67.95, -75.15, -115.30, -140.49, -152.81, -161.86;

[0581] 흰색 고체로 2,2,7-트리플루오로-4-(2-플루오로벤질)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **23**, 89 mg, 66% 수율): MS (ESI) (C₂₁H₈F₉NO₂) [M+1]⁺에 대한 산출치, 478.2; 실측치, 477.9; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -74.91, -115.69, -117.44, -140.68, -153.15, -162.02;

[0582] 연황색 고체로 2,2,7-트리플루오로-4-이소프로필-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **24**, 34.1 mg, 15% 수율): GCMS (C₁₇H₉F₈NO₂)에 대한 산출치, 411.0; 실측치, 411.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 - 7.62 (m, 2H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -67.27, -112.83, -140.84, -153.73, -162.21.

[0583] 실시예 2. 7-플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **3**) 및 7-플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **4**)의 제조



[0584]

[0585] 반응식 4

[0586] 반응식 4의 단계 1에 나타난 바와 같이, 질소 분위기 하에 0°C에서 디메톡시에탄(DME, 2.5 mL) 및 H₂O(2.5 mL)

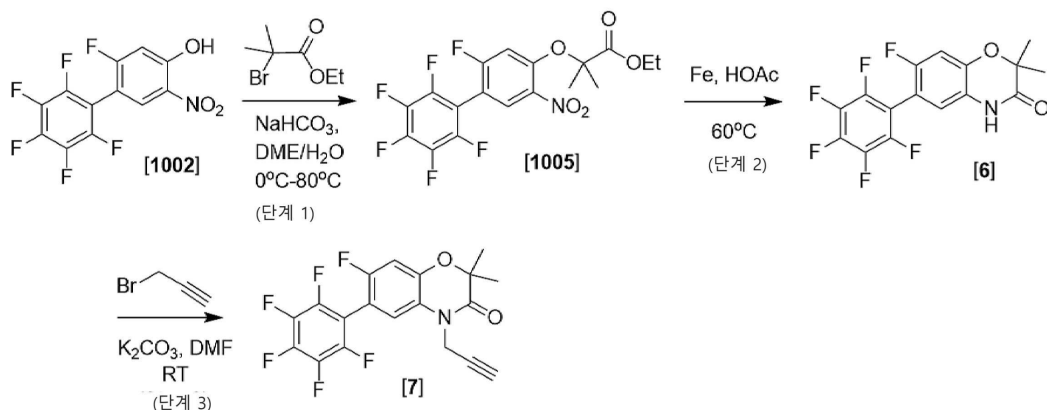
중 5-아미노-2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(500 mg, 1.70 mmol)의 용액에 NaHCO₃(429 mg, 5.11 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드(288 mg, 2.55 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 15℃에서 30분 동안 교반한 다음, 80℃로 12시간 동안 가열했다. 냉각 후, 현탁액을 여과하고 수집된 고체를 물로 세척하고 진공 하에 건조하여 7-플루오로-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **3**, 350 mg, 60% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) C₁₄H₅FO₂ [M-H]⁻에 대한 산출치 = 332.0, 실측치, 332.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -119.20, -141.34, -154.32, -162.26.

[0587]

반응식 4의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 7-플루오로-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(60 mg, 0.18 mmol)의 용액에 K₂CO₃(27 mg, 0.19 mmol) 및 3-브로모프로판-1-인(23 mg, 0.19 mmol)을 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 하기 조건 - 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mM NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 45 B에서 75 B까지를 사용하여 분취용 역상 HPLC로 정제하여 7-플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-(프로판-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **4**, 23 mg, 20% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS (C₁₇H₇F₆NO)에 대한 산출치, 371.0, 실측치, 371.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 1H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -118.25, -140.71, -153.89, -162.21.

[0588]

실시예 3. 7-플루오로-2,2-디메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **6**) 및 7-플루오로-2,2-디메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로판-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **7**)의 제조



[0589]

[0590]

반응식 5

[0591]

반응식 5의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 아세토니트릴(5 mL) 중 2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(500 mg, 1.54 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(362 mg, 1.85 mmol) 및 K₂CO₃(427 mg, 3.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(수층 5-35% 아세토니트릴)로 정제하여 에틸 2-([2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-일]옥시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 **1005**, 390 mg, 52% 수율)를 노란색 고체로 얻었다: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0592]

반응식 5의 단계 2에 나타낸 바와 같이, 아세트산(1 mL) 중 에틸 2-([2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-일]옥시)-2-메틸프로파노에이트(100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 철 분말(63 mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(수층 20-70% 아세토니트릴)로 정제하여 7-플루오로-2,2-디메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **6**, 35 mg, 40% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS

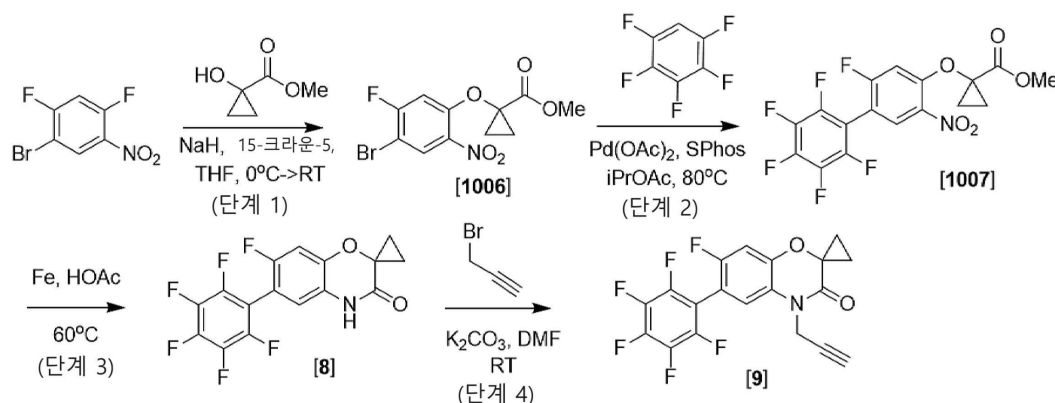
(ESI) $C_{16}H_9F_6NO_2$ $[M-H]^-$ 에 대한 산출치, 360.1; 실측치, 360.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -118.85, -141.24, -154.31, -162.25.

[0593]

반응식 5의 단계 3에 나타낸 바와 같이, DMF(2 mL) 중 7-플루오로-2,2-디메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (42 mg, 0.31 mmol) 및 프로파길 브로마이드(36 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 40% 아세토니트릴)로 정제하여 7-플루오로-2,2-디메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **7**, 35 mg, 30% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{19}H_{11}F_6NO_2$)에 대한 산출치, 399.0; 실측치, 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.

[0594]

실시예 4. 7-플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)스피로[벤조[b][1,4]옥사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온(화합물 **9**)의 제조



[0595]

[0596]

반응식 6

[0597]

반응식 6의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 0°C에서 THF(5 mL) 중 1-브로모-2,4-디플루오로-5-니트로벤젠(102 mg, 4.30 mmol)의 용액에 NaH(60% 오일 분산액, 206 mg, 5.16 mmol)를 질소 분위기 하에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 15-크라운-5(94 mg, 0.43 mmol) 및 메틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카복실레이트(500 mg, 4.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 0°C로 냉각하고, 0°C에서 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-(4-브로모-5-플루오로-2-니트로페녹시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 **1006**, 500 mg, 33% 수율)를 노란색 고체로 얻었다: GCMS $C_{11}H_9BrFNO_5$ 에 대한 산출치, 332.9; 실측치, 332.9.

[0598]

반응식 6의 단계 2에 나타낸 바와 같이, 질소 분위기 하에 이소프로필 아세테이트(5 mL) 중 1,2,3,4,5-펜타플루오로벤젠(503 mg, 2.99 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (413 mg, 2.99 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐(SPhos, 122 mg, 0.29 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 메틸 1-(4-브로모-5-플루오로-2-니트로페녹시)사이클로프로판-1-카복실레이트(500 mg, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-((2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 **1007**, 400 mg, 71% 수율)를 갈색 오일로 얻었다: GCMS $C_{17}H_9F_6NO_5$ 에 대한 산출치 = 421.0, 실측치,

421.0.

[0599]

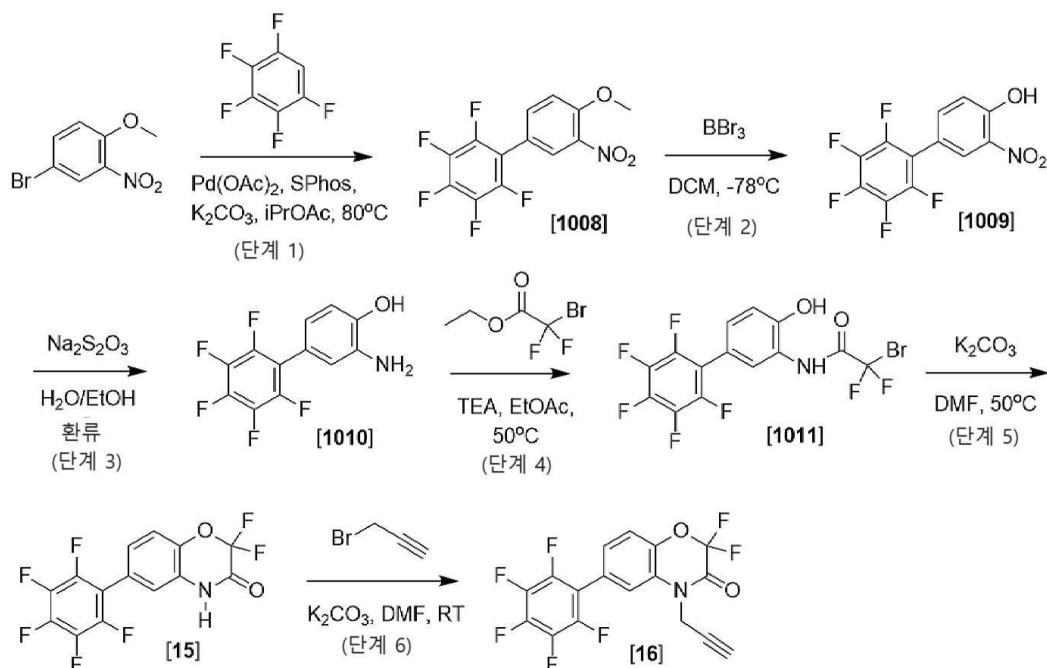
반응식 6의 단계 3에 나타낸 바와 같이, 아세트산(1 mL) 중 메틸 1-((2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(200 mg, 0.47 mmol)의 용액에 철 분말(132 mg, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 하기 조건 - Waters XBridge C18 컬럼(30 mm x 150 mm, 5 um, 130옹스트롬); 이동상 A: 물(10 mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 55%에서 66% B/A까지를 사용하여 분취용 역상 HPLC로 정제하여 7-플루오로-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-4*H*-스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3-온(화합물 **8**, 100 mg, 58% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) C₁₆H₇F₆NO₂ [M-1]⁻에 대한 산출치, 358.0; 실측치, 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.

[0600]

반응식 6의 단계 4에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 7-플루오로-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-4*H*-스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3-온(50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 K₂CO₃(21 mg, 0.15 mmol) 및 프로파길브로마이드(18 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 하기 조건 - Waters SunFire C18 컬럼(30 mm x 150 mm, 5 um); 이동상 A: 물(0.1% TFA); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 50% B/A에서 90% B/A까지를 사용하여 분취용 역상 HPLC로 정제하여 7-플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)스피로[벤조[b][1,4]옥사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4*H*)-온(화합물 **9**, 21 mg, 37% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS C₁₉H₉F₆NO₂에 대한 산출치, 397.0; 실측치, 397.0; ¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-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.

[0601]

실시예 5. 2,2-디플루오로-6-(피플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **15**) 및 2,2-디플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **16**)의 제조



[0602]

[0603]

반응식 7

[0604]

반응식 7의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 이소프로필 아세테이트(10 mL) 중 4-브로모-1-메톡시-2-니트로벤젠(2.0 g, 8.62 mmol)의 탈기 혼합물에 Pd(OAc)₂(190 mg, 0.86 mmol), Sphos(700 mg, 1.72 mmol) 및 K₂CO₃(2.4 g,

17.2 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 이소프로필 아세테이트(10 mL) 중 펜타플루오로벤젠(2.9 g, 17.24 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 45% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,3,4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-3'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1008**, 1.7 g, 54% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{13}H_6F_5NO_3$)에 대한 산출치, 319.0; 실측치, 319.0.

[0605] 반응식 7의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(10 mL) 중 2,3,4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-3'-니트로-1,1'-바이페닐(1.3 g, 4.1 mmol)의 교반 용액에 삼브롬화붕소(5.1 g, 20.4 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하고, 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2',3',4',5',6'-펜타플루오로-3-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1009**, 1.2 g, 조정제물)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_4F_5NO_3$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 304.0; 실측치, 303.8. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0606] 반응식 7의 단계 3에 나타난 바와 같이, EtOH(6 mL) 중 2',3',4',5',6'-펜타플루오로-3-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1.3 g, 4.2 mmol)의 교반 용액에 물(6 mL) 중 차아황산나트륨(3.6 g, 20.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류 교반하고, 실온으로 냉각하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 3-아미노-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1010**, 400 mg, 조정제물)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_6F_5NO$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 274.0; 실측치, 274.1. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

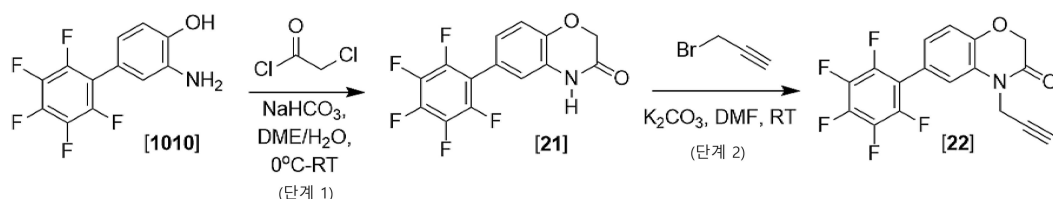
[0607] 반응식 7의 단계 4에 나타난 바와 같이, 에틸 아세테이트(2 mL) 중 3-아미노-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(169 mg, 0.61 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(140 mg, 0.69 mmol) 및 TEA(70 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',5',6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1011**, 350 mg, 조정제물)를 갈색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 429.9; 실측치, 431.9. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0608] 반응식 7의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',5',6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(268 mg, 0.62 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (129 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2-디플루오로-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **15**, 25 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4F_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 350.0; 실측치, 350.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ -75.08, -143.46, -155.67, -162.52.

[0609] 반응식 7의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2-디플루오로-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(78 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 3-브로모프로판-1-인(29 mg, 0.24 mmol) 및 K_2CO_3 (37 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 60% 아세토니트릴)로 정제하여 2,2-디플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-(프로판-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **16**, 30 mg, 35% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: 1H -NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz,

2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -78.89, -145.03, -157.96, -165.12.

[0610] 실시예 6. 6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-2,4-디하이드로-1,4-벤족사진-3-온(화합물 21) 및 6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 22)의 제조



[0611]

[0612] 반응식 8

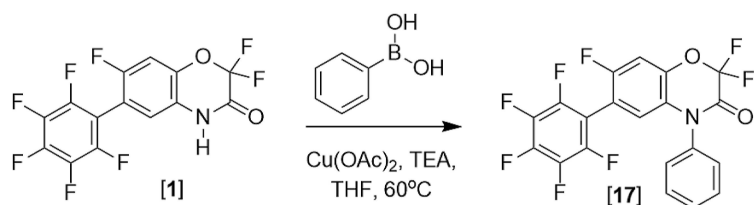
[0613] 반응식 8의 단계 1에 나타난 바와 같이, DME(25 mL) 및 H_2O (25 mL) 중 3-아미노-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(5.0 g, 18.2 mmol) 및 NaHCO_3 (4.5 g, 54.5 mmol)의 교반 용액에 클로로아세틸 클로라이드(3.1 g, 27.25 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 구동하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 10% - 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-2,4-디하이드로-1,4-벤족사진-3-온(화합물 21, 3.4 g, 57% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}_2$) [$\text{M}-1$] $^-$ 에 대한 산출치, 315.2; 실측치, 314.0; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67 (s, 2H); ^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -143.63, -156.62, -162.75.

[0614]

반응식 8의 단계 2에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-2,4-디하이드로-1,4-벤족사진-3-온(100 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (124 mg, 0.38 mmol) 및 프로파길 브로마이드(45 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 하기 조건 - 컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 mm x 250 mm, 10 μm ; 이동상 A: 물(10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 75% B/A에서 80% B/A까지에 이어 80% B/A를 사용하여 분취용 HPLC로 정제하여 6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 22, 39 mg, 34%)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_2$) [$\text{M}+1$] $^+$ 에 대한 산출치, 354.0; 실측치, 354.1; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 4H), 3.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -143.06, -156.10, -162.69.

[0615]

실시예 7. 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-페닐-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 17)의 제조



[0616]

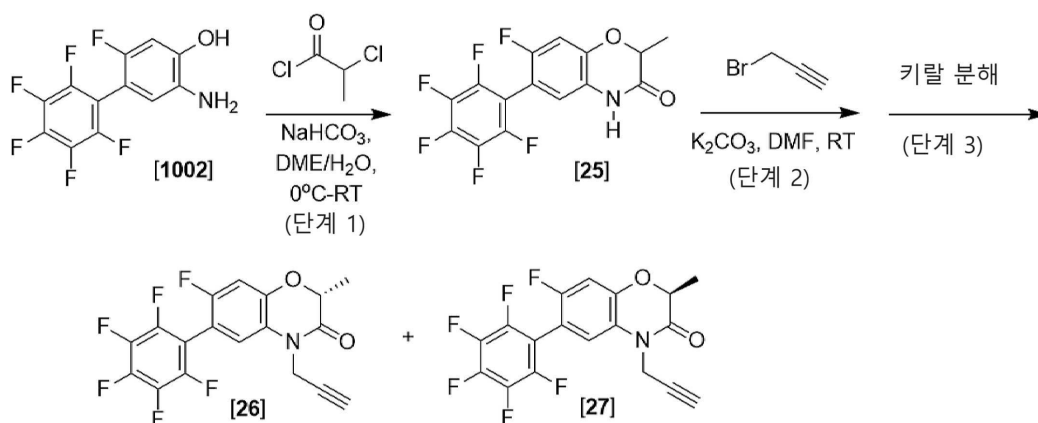
[0617] 반응식 9

[0618] 반응식 9에 나타난 바와 같이, THF(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(300 mg, 0.81 mmol) 및 페닐보론산(594 mg, 4.87 mmol)의 교반 용액에 2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에탄올(986 mg, 9.75 mmol) 및 구리(II) 아세테이트(118 mg, 0.65 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 30% - 80% 아세토니트릴)로 정제한 후, 하기 조건 - 컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD 컬럼,

30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mM NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 51% B/A에서 73% B/A까지에 이어 73% B/A를 사용하여 분취용 역상 HPLC로 추가로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(피플루오로페닐)-4-페닐-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **17**, 23 mg, 35%)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($\text{C}_{20}\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}_2$)에 대한 산출치, 445.0; 실측치, 445.0; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -73.83, -116.15, -141.22, -153.75, -162.19.

[0619]

실시예 8. 7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **25**), (R)-7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **26**) 및 (S)-7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **27**)의 제조



[0620]

[0621]

반응식 10

[0622]

반응식 10의 단계 1에 나타난 바와 같이, DME(1.5 mL) 및 물(1.5 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',5',6'-헥사플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(100 mg, 0.34 mmol) 및 NaHCO_3 (86 mg, 1.02 mmol)의 교반 혼합물에 2-클로로프로판노일 클로라이드(65 mg, 0.51 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DMF(3 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (94 mg, 0.68 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 10% - 60% 아세토니트릴)로 정제하여 7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **25**, 38 mg, 32% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{14}\text{H}_3\text{F}_8\text{NO}_2$) [$\text{M}-1$]에 대한 산출치, 346.2; 실측치, 346.2; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[0623]

반응식 10의 단계 2에 나타난 바와 같이, DMF(4 mL) 중 7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(390 mg, 1.12 mmol), K_2CO_3 (310 mg 2.25 mmol)의 교반 혼합물에 프로파길 브로마이드(401 mg, 3.37 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 라세믹 7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(300 mg, 69% 수율)을 갈 황색 오일로 얻었다.

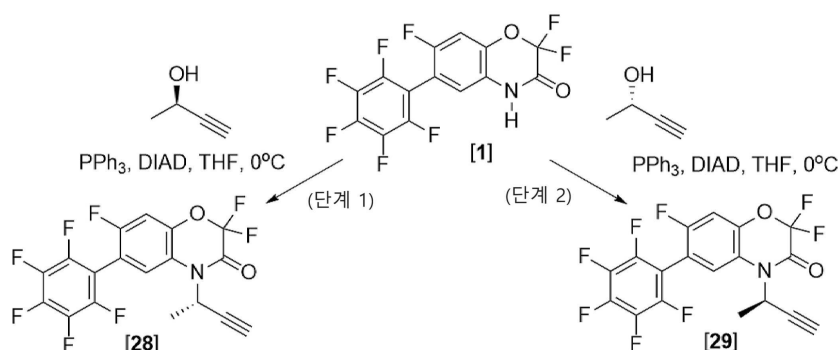
[0624]

반응식 10의 단계 3에 나타난 바와 같이, 라세믹 7-플루오로-2-메틸-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-1,4-벤조옥사진-3-온(150 mg)을 하기 조건 - 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산, 이동상 B: 1:1 MeOH/EtOH; 구배: 5% B/A에서 5% B/A까지를 사용하여 키랄 분취용-HPLC로 분해하여 (R)-7-플루오로-2-메틸-6-(피플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **26**, 26 mg, 18% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2$) [$\text{M}+1$]에 대한 산출치, 386.1; 실측치, 386.1;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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); $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.05, -140.67, -154.00, -162.27. 또한 더 긴 체류 시간으로 (S)-7-플루오로-2-메틸-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **27**, 35 mg, 23% 수율)을 흰색 고체로 회수하였다: MS (ESI) ($\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2$) $[\text{M}+1]^+$ 에 대한 산출치, 386.1; 실측치, 386.1; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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); $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.04, -140.67, -153.97, -162.25.

[0625]

실시예 9. (S)-4-(부트-3-인-2-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **28**) 및 (R)-4-(부트-3-인-2-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **29**)의 제조



[0626]

[0627]

반응식 11

[0628]

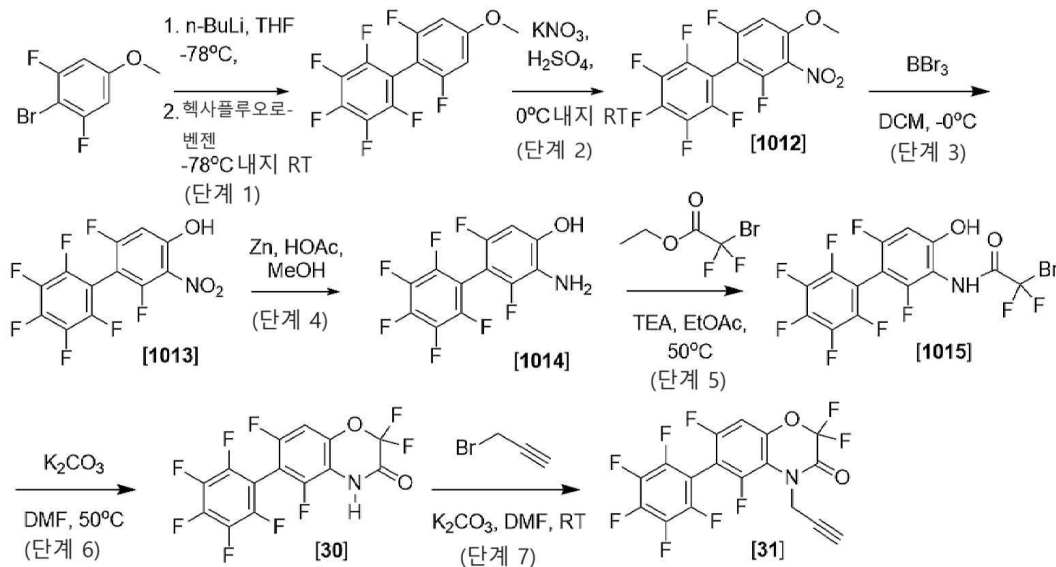
반응식 11의 단계 1에 나타난 바와 같이, THF(5 mL) 중 (R)-부트-3-인-2-올(200 mg, 2.86 mmol), 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(703 mg, 1.90 mmol) 및 PPh_3 (749 mg, 2.86 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 578 mg, 2.86 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하고, 분취용 TLC(1:10 EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 (S)-4-(부트-3-인-2-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **28**, 73 mg, 9% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($\text{C}_{18}\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}_2$)에 대한 산출치, 421.0; 실측치, 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.

[0629]

유사하게, 반응식 11의 단계 2에 나타난 바와 같이 (R)-부트-3-인-2-올 대신 (S)-부트-3-인-2-올을 사용하여 단계 1에 대해 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 (R)-4-(부트-3-인-2-일)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **29**, 49 mg, 21% 수율)을 흰색 고체로 생성하였다: GCMS ($\text{C}_{18}\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}_2$)에 대한 산출치, 421.0; 실측치, 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.

[0630]

실시예 10. 2,2,5,7-테트라플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **30**) 및 2,2,5,7-테트라플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **31**)의 제조



[0631]

[0632] 반응식 12

[0633] 반응식 12의 단계 1에 나타난 바와 같이, 질소 분위기 하에 무수 THF(200 mL) 중 2-브로모-1,3-디플루오로-5-메톡시벤젠(20.0 g, 90.1 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 39.6 mL, 99.1 mmol)을 -78°C에서 적가했다. 첨가가 완료된 후 -78°C에서 15분 동안 교반을 계속하고 헥사플루오로벤젠(25.1 g, 135.1 mmol)을 -78°C에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 질소 하에 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2',3,4,5,6,6'-헵타플루오로-4'-메톡시-1,1'-바이페닐(9.0 g, 26% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS (C₁₃H₅F₇O)에 대한 산출치, 310.0; 실측치, 310.0.

[0634]

반응식 12의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(20 mL) 중 2,2',3,4,5,6,6'-헵타플루오로-4'-메톡시-1,1'-바이페닐(8.0 g, 25.8 mmol) 및 진한 H₂SO₄(80 mL)의 교반 용액에 KNO₃(2.6 g, 25.8 mmol)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2',3,4,5,6,6'-헵타플루오로-4'-메톡시-3'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 1012, 5.5 g, 54% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: GCMS (ESI) (C₁₃H₄F₇NO₃)에 대한 산출치, 355.0; 실측치, 355.0.

[0635]

반응식 12의 단계 3에 나타난 바와 같이, 질소 분위기 하에 DCM(70 mL) 중 2,2',3,4,5,6,6'-헵타플루오로-4'-메톡시-3'-니트로-1,1'-바이페닐(5.5 g, 15.5 mmol)의 교반 용액에 BBr₃(19.4 g, 77.4 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 질소 하에 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-3-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1013, 4.9 g, 조정제물)을 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₂F₇NO₃) [M-1]⁻에 대한 산출치, 339.9; 실측치, 339.9. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0636]

반응식 12의 단계 4에 나타난 바와 같이, EtOH(30 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-3-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(4.9 g, 14.4 mmol)의 교반 용액에 Na₂S₂O₄(12.5 g, 71.8 mmol)를 20°C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-아미노-2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1014, 3.9 g, 78% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

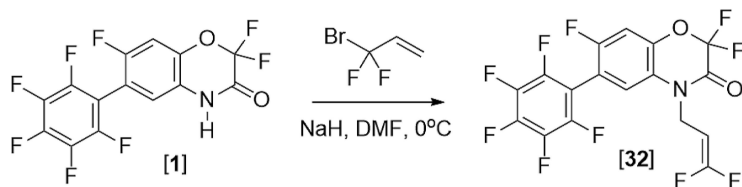
다: MS (ESI) ($C_{12}H_4F_7NO$) $[M+1]^+$ 에 대한 산출치, 312.0; 실측치, 311.9.

[0637] 반응식 12의 단계 5에 나타난 바와 같이, EtOAc(50 mL) 중 3-아미노-2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(3.9 g, 12.5 mmol) 및 TEA(2.5 g, 25.1 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(5.1 g, 25.1 mmol)를 20℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 70% 아세토니트릴)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-*N*-(2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1015**, 1.5 g, 17% 수율)를 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_3BrF_9NO$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 465.9; 실측치, 465.8.

[0638] 반응식 12의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-*N*-(2,2',3',4',5',6,6'-헵타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(1.0 g, 2.1 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (591 mg, 4.27 mmol)를 20℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2,5,7-테트라플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **30**, 590 mg, 71% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_2F_9NO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 385.9; 실측치, 385.9; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.31, -116.25, -124.01, -139.00, -151.21, -161.25.

[0639] 반응식 12의 단계 7에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,5,7-테트라플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(50 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 프로파길 브로마이드(17 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (20 mg, 0.14 mmol)를 20℃에서 첨가했다. 생성된 용액을 질소 하에 20℃에서 16시간 동안 교반한 후 하기 조건 - 컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30 x 150 mm 5 μm , 구배: 60% - 72% 아세토니트릴/0.1% 수성 포름산을 사용하여 역상 분취용 HPLC로 정제하여 2,2,5,7-테트라플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **31**, 28 mg, 51% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{17}H_4F_9NO_2$)에 대한 산출치, 425.0; 실측치, 425.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -78.21, -112.89, -117.49, -138.75, -150.73, -161.14.

[0640] 실시예 11. 4-(3,3-디플루오로알릴)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **32**)의 제조



[0641]

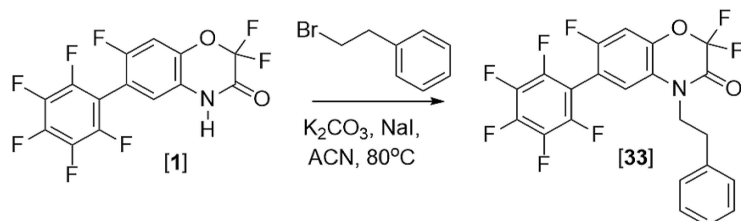
[0642] 반응식 13

[0643] 반응식 13에 나타난 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(500 mg, 1.35 mmol)의 용액에 NaH(미네랄 오일 중 60%, 49 mg, 1.22 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가했다. 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 3-브로모-3,3-디플루오로프로프-1-엔(255 mg, 1.65 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 질소 하에 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 55% 아세토니트릴)로 정제하여 4-(3,3-디플루오로알릴)-2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물

32, 200 mg, 40% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{17}H_5F_{10}NO_2$)에 대한 산출치, 445.0; 실측치, 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.

[0644]

실시예 12. 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-페네틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **33**)의 제조



[0645]

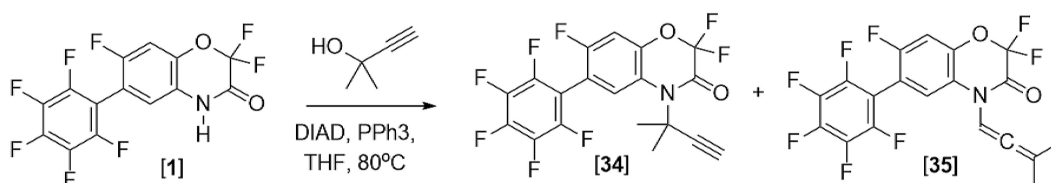
[0646] 반응식 14

[0647]

반응식 14에 나타난 바와 같이, 아세토니트릴(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(200 mg, 0.54 mmol) 및 (2-브로모에틸)벤젠(150 mg, 0.81 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (150 mg, 1.08 mmol) 및 NaI(41 mg, 0.27 mmol)를 20°C에서 첨가했다. 생성된 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-페네틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **33**, 200 mg, 74% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{22}H_{11}F_8NO_2$) $[M+1]^+$ 에 대한 산출치, 474.0; 실측치, 474.0; 1H -NMR (400 MHz, 메탄올- 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, 메탄올- d_4) δ -79.18, -117.29, -142.37, -156.38, -164.90.

[0648]

실시예 13. 2,2,7-트리플루오로-4-(2-메틸부트-3-인-2-일)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **34**) 및 2,2,7-트리플루오로-4-(3-메틸부타-1,2-디엔-1-일)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **35**)의 제조



[0649]

[0650] 반응식 15

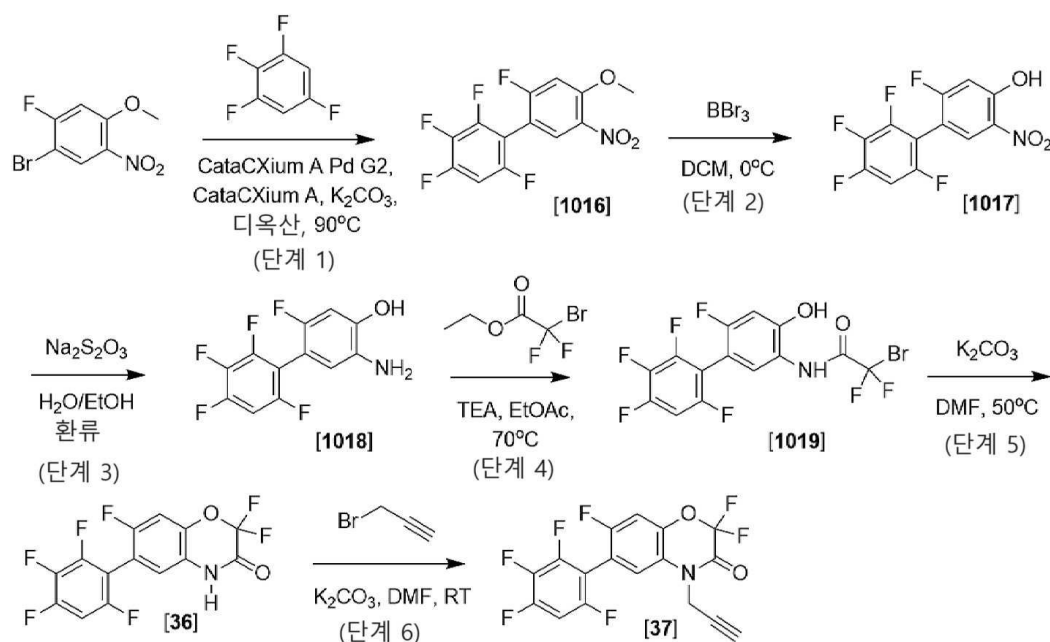
[0651]

반응식 15에 나타난 바와 같이, 테트라하이드로푸란(4 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(300 mg, 0.81 mmol) 및 2-메틸부트-3-인-2-올(342 mg, 4.07 mmol)의 교반 용액에 PPh_3 (1.1 g, 4.07 mmol) 및 DIAD(822 mg, 4.07 mmol)를 질소 하에 23°C에서 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 65% 아세토니트릴/물)로 정제하여 화합물의 혼합물을 얻었다. 조정제 혼합물을 하기 조건 - 컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5 μm ; 구배: 80%에서 90%까지 MeOH/0.1% 수성 포름산을 사용하여 역상 분취용 HPLC로 추가로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(2-메틸부트-3-인-2-일)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **34**, 25.3 mg, 7% 수율)을 노란색 반고체로 얻었다: GCMS ($C_{19}H_9F_8NO_2$)에 대한 산출치, 435.0; 실측치, 435.1; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 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. 또한 나중에 용출되는 화합물로서 2,2,7-트리플루오로-4-(3-메틸부타-1,2-디엔-1-일)-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **35**, 81.5 mg, 22% 수율)을 흰색 반고체로 회수하였다: GCMS (C₁₉H₉F₈NO₂)에 대한 산출치, 435.0; 실측치, 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.

[0652]

실시예 14. 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **36**) 및 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **37**)의 제조.



[0653]

[0654]

반응식 16

[0655]

반응식 16의 단계 1에 나타난 바와 같이, 디옥산(150 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(20.0 g, 80.0 mmol), 1,2,3,5-테트라플루오로벤젠(36.0 g, 24.0 mmol), K₃PO₄(33.9 g, 160 mmol), 클로로[(디아다만탄-1-일)(n-부틸)포스피노][2-아미노-1,1'-바이페닐-2-일]팔라듐(II)(CataCXium A Pd G2, 2.7 g, 4.0 mmol), 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(CataCXium A, 1.4 g, 4.0 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% - 52% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1016**, 11.0 g, 38% 수율)을 연황색 고체로 얻었다: GCMS C₁₃H₆F₅NO₃에 대한 산출치, 319.0; 실측치, 319.0.

[0656]

반응식 16의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(10 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(1.0 g, 3.13 mmol)의 교반 혼합물에 삼브롬화붕소(3.9 g, 15.7 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1017**, 790 mg, 74% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₄F₅NO₃) [M-1]⁻에 대한 산출치, 304.0; 실측치, 303.9.

[0657]

반응식 16의 단계 3에 나타난 바와 같이, 물(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(790 mg, 2.58 mmol)의 용액에 차아황산나트륨(2.0 g, 12.94 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물

을 플래쉬 크로마토그래피(0% - 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1018**, 580 mg, 59% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_6F_5NO$)

[M-1]⁻에 대한 산출치, 274.0; 실측치, 274.0.

[0658]

반응식 16의 단계 4에 나타난 바와 같이, EtOAc(5 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(580 mg, 2.10 mmol) 및 트리에틸아민(427 mg, 4.21 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(856 mg, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6')-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1019**, 800 mg, 75% 수율)를 갈색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 429.9; 실측치, 430.0.

[0659]

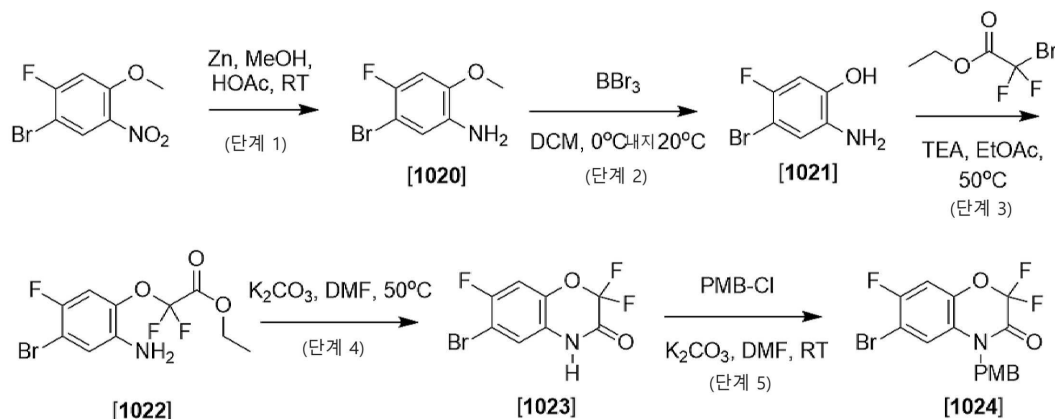
반응식 16의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(10 mL) 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6')-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(870 mg, 2.01 mmol) 및 K_2CO_3 (417 mg, 3.02 mmol)의 교반 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **36**, 250 mg, 31% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4F_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 350.0; 실측치, 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.

[0660]

반응식 16의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(100 mg, 0.28 mmol) 및 K_2CO_3 (79 mg, 0.57 mmol)의 용액에 프로파길 브로마이드(68 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **37**, 47 mg, 42% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{17}H_6F_7NO_2$)에 대한 산출치, 389.0, 실측치, 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.

[0661]

실시예 15. 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1024**)의 제조



[0662]

[0663]

반응식 17

[0664]

반응식 17의 단계 1에 나타난 바와 같이, MeOH(300 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(30.0 g,

0.12 mol) 및 아세트산(30 mL, 0.52 mol)의 용액에 Zn 분말(39.5 g, 0.6 mol)을 0℃에서 나누어 첨가하였다. 이어서 생성된 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 5-브로모-4-플루오로-2-메톡시아닐린(화합물 **1020**, 27.0 g, 78% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C_7H_7BrFNO) [$M-1$]에 대한 산출치, 218.0; 실측치, 218.0.

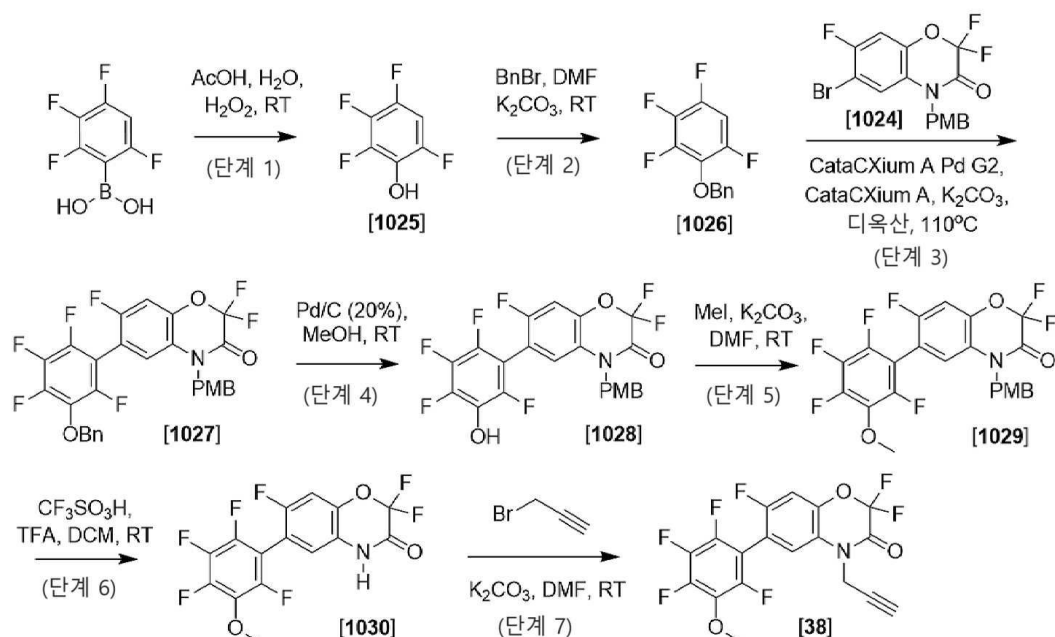
[0665] 반응식 17의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(270 mL) 중 5-브로모-4-플루오로-2-메톡시아닐린(27.0 g, 122.70 mmol)의 용액에 BBr_3 (154 g, 614 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 얼음/물을 천천히 첨가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2-아미노-4-브로모-5-플루오로 페놀(화합물 **1021**, 25.0 g, 89% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C_6H_5BrFNO) [$M-1$]에 대한 산출치, 204.0; 실측치, 204.0.

[0666] 반응식 17의 단계 3에 나타난 바와 같이, EtOAc(180 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-플루오로페놀(18.0 g, 87.4 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(35.5 g, 175 mmol)의 용액에 트리에틸아민(17.6 g, 175 mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2-브로모-*N*-(5-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)-2,2-디플루오로아세트아미드(화합물 **1022**, 11.0 g, 31% 수율)를 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_8H_5Br_2F_3NO_2$) [$M-1$]에 대한 산출치, 360.0; 실측치, 360.0.

[0667] 반응식 17의 단계 4에 나타난 바와 같이, DMF(70 mL) 중 2-브로모-*N*-(5-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)-2,2-디플루오로아세트아미드(7.0 g, 19.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.3 g, 38.6 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4*H*-1,4-벤족사진-3-온(화합물 **1023**, 4.0 g, 66% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_8H_3BrF_3NO_2$) [$M-1$]에 대한 산출치, 280.0; 실측치, 280.0.

[0668] 반응식 17의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(20 mL) 중 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4*H*-1,4-벤족사진-3-온(2.0 g, 7.09 mmol)의 용액에 *p*-메톡시벤질 클로라이드(1.6 g, 10.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.9 g, 14.2 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0% - 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,4-벤족사진-3-온(화합물 **1024**, 2.5 g, 78% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{16}H_{11}BrF_3NO_3$)에 대한 산출치, 401.0; 실측치, 401.0.

[0669] 실시예 16. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **38**)의 제조



[0670]

[0671]

반응식 18

[0672]

반응식 18의 단계 1에 나타난 바와 같이, 아세트산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 2,3,4,6-테트라플루오로페닐보론산(1.0 g, 5.15 mmol), H₂O₂(30%)(877 mg, 25.8 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,3,4,6-테트라플루오로페놀(화합물 1025, 800 mg)을 무색 오일로 얻었다: MS (ESI) (C₆H₂F₄O) [M-1]⁻에 대한 산출치, 165.0; 실측치, 165.0. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0673]

반응식 18의 단계 2에 나타난 바와 같이, DMF(4 mL) 중 2,3,4,6-테트라플루오로페놀(800 mg, 4.81 mmol), K₂CO₃(1.0 g, 7.23 mmol)의 교반 혼합물에 벤질 브로마이드(0.90 g, 5.63 mmol)를 질소 분위기 하에 25℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 78% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2-(벤질옥시)-1,3,4,5-테트라플루오로벤젠(화합물 1026, 480 mg, 38% 수율)을 무색 오일로 얻었다: GCMS (C₁₃H₈F₄O)에 대한 산출치, 256.1; 실측치, 256.0.

[0674]

반응식 18의 단계 3에 나타난 바와 같이, 디옥산(2 mL) 중 2-(벤질옥시)-1,3,4,5-테트라플루오로벤젠(669 mg, 2.61 mmol), 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,4-벤조사진-3-온(700 mg, 1.74 mmol) 및 K₂CO₃(481 mg, 3.48 mmol)의 용액에 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(62 mg, 0.17 mmol) 및 클로로[(아다만탄-1-일)(n-부틸)포스피노][2-아미노-1,1-바이페닐-2-일]팔라듐(II)(116 mg, 0.17 mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제한 다음, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 84% 아세토니트릴/물)로 추가로 정제하여 6-[3-(벤질옥시)-2,4,5,6-테트라플루오로페닐]-2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,4-벤조사진-3-온(화합물 1027, 400 mg, 39% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: GCMS (C₂₉H₁₈F₇NO₄)에 대한 산출치, 577.1; 실측치, 577.1.

[0675]

반응식 18의 단계 4에 나타난 바와 같이, 메탄올(10 mL) 중 6-[3-(벤질옥시)-2,4,5,6-테트라플루오로페닐]-2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,4-벤조사진-3-온(440 mg, 0.76 mmol)의 교반 혼합물에 Pd/C(48.6 mg, 0.45 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 분위기를 비우고 수소로 3회 충전한 후, 수소 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 수소 분위기를 제거하고, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척했다. 여액을 수집하고 감압 하에 농축하여 2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-1,4-벤조사진-3-온(화합물 1028, 380 mg, 95% 수율)을 갈색 고체로

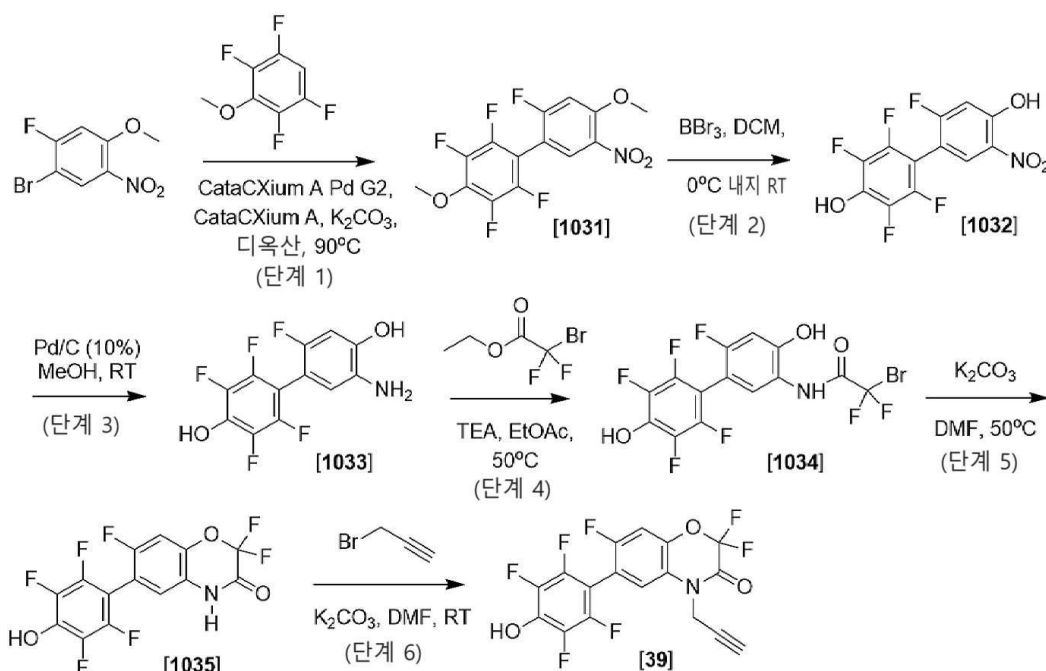
얻었다: MS (ESI) ($C_{22}H_{12}F_7NO_4$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 486.1; 실측치, 485.9.

[0676] 반응식 18의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-1,4-벤족사진-3-온(340 mg, 0.69 mmol)의 교반 혼합물에 요오드화 메틸(119 mg, 0.84 mmol) 및 K_2CO_3 (145 mg, 1.04 mmol)를 25℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 28% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-1,4-벤족사진-3-온(화합물 1029, 300 mg, 85% 수율)을 무색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{23}H_{14}F_7NO_4$)에 대한 산출치, 501.1; 실측치, 501.1.

[0677] 반응식 18의 단계 6에 나타난 바와 같이, DCM(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-1,4-벤족사진-3-온(300 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 트리플루오로메탄설폰산(898 mg, 6.0 mmol) 및 TFA(682 mg, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 55% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-4H-1,4-벤족사진-3-온(화합물 1030, 200 mg, 83% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{15}H_6F_7NO_3$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 381.0; 실측치, 381.0.

[0678] 반응식 18의 단계 7에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-4H-1,4-벤족사진-3-온(180 mg, 0.47 mmol), 프로파길 브로마이드(84.2 mg, 0.71 mmol) 및 K_2CO_3 (131 mg, 0.94 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 64% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-1,4-벤족사진-3-온(화합물 38, 150 mg, 80% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{18}H_8F_7NO_3$)에 대한 산출치, 419.0; 실측치, 419.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.7 - 7.71 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.44 (s, 1H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74.94, -115.60, -134.37, -142.53, -148.47, -163.57.

[0679] 실시예 17. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 39)의 제조



[0680]

[0681]

반응식 19

[0682]

반응식 19의 단계 1에 나타난 바와 같이, 디옥산(100 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(10.0 g, 40.0 mmol)의 교반 용액에 2,3,5,6-테트라플루오로아니솔(10.8 g, 60.00 mmol), 클로로[(디아다만탄-1-일)(n-부틸)포스피노][2-아미노-1,1-바이페닐-2-일]팔라듐(II)(1.3 g, 2.0 mmol), 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(0.70 g, 2.0 mmol) 및 K₂CO₃(11.1 g, 80.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2',3,5,6-펜타플루오로-4,4'-디메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1031**, 10.0 g, 72% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: CGMS (C₁₄H₈F₅NO₄)에 대한 산출치, 349.0; 실측치, 349.0.

[0683]

반응식 19의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM(100 mL) 중 2,2',3,5,6-펜타플루오로-4,4'-디메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(5.0 g, 14.3 mmol)의 교반 용액에 BBr₃(17.9 g, 71.6 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하고, MeOH로 0°C에서 켄칭하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(0% - 5% MeOH/DCM)로 정제하여 2,2',3,5,6-펜타플루오로-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4,4'-디올(화합물 **1032**, 4.0 g, 87% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₄F₅NO₄) [M-1]⁻에 대한 산출치, 320.0; 실측치, 320.0.

[0684]

반응식 19의 단계 3에 나타난 바와 같이, MeOH(50 mL) 중 2,2',3,5,6-펜타플루오로-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4,4'-디올(4.5 g, 14.01 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(450 mg, 4.23 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 분위기를 수소로 대체하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 제거한 후, 혼합물을 여과 하고 필터 케이크를 MeOH로 세척했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5'-아미노-2,2',3,5,6-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4,4'-디올(화합물 **1033**, 4.0 g, 98% 수율)을 진녹색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₂H₆F₅NO₂) [M-1]⁻에 대한 산출치, 290.0; 실측치, 290.0.

[0685]

반응식 19의 단계 4에 나타난 바와 같이, MeOH(40 mL) 중 5'-아미노-2,2',3,5,6-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4,4'-디올(4.0 g, 13.7 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(8.4 g, 41.21 mmol) 및 트리에틸아민(4.2 g, 41.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 7% MeOH/DCM)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-{2',3',5',6,6'-펜타플루오로-4,4'-디하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일}아세트아미드(화

합물 **1034**, 3.3 g, 53% 수율)를 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_5BrF_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 446.0; 실측치, 446.0.

[0686]

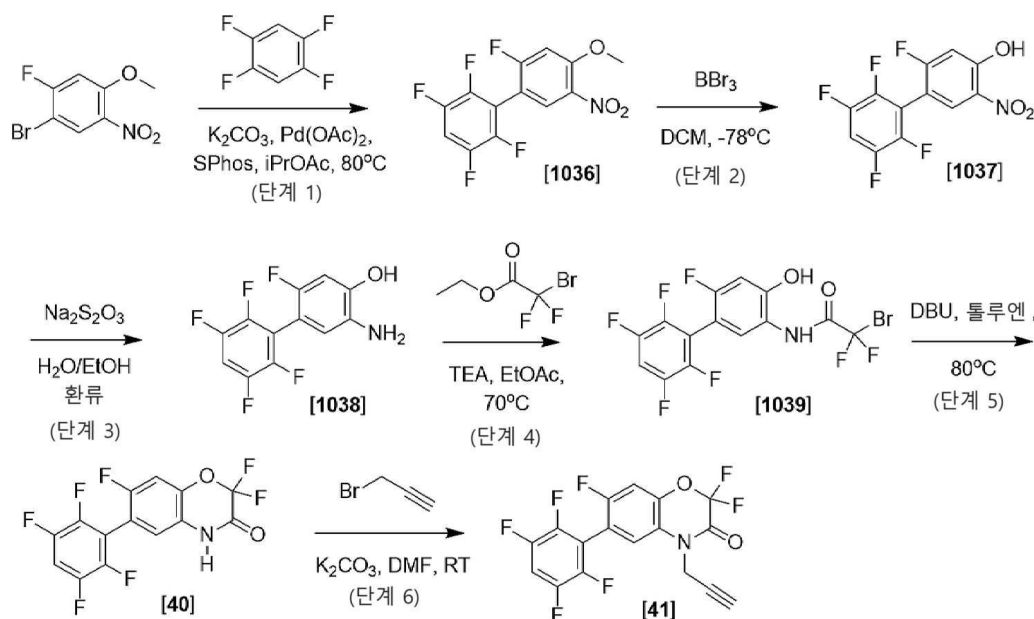
반응식 19의 단계 5에 나타낸 바와 같이, DMF(20 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-*N*-(2',3',5',6,6'-펜타플루오로-4,4'-디하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(3.3 g, 7.37 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (1.5 g, 11.05 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% - 50% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2, 3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-4*H*-1,4-벤족사진-3-온(화합물 **1035**, 1.5 g, 56% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4F_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 366.0; 실측치, 366.0.

[0687]

반응식 19의 단계 6에 나타낸 바와 같이, DMF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-4*H*-1,4-벤족사진-3-온(50 mg, 0.14 mmol)의 교반 혼합물에 프로파길 브로마이드(16.2 mg, 0.14 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 28% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-1,4-벤족사진-3-온(화합물 **39**, 26 mg, 51% 수율)을 회백색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{17}H_6F_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 404.0; 실측치, 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). ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75.03, -115.61, -143.82, -161.43. 또한 크로마토그래피 정제로부터 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **67**): MS (ESI) ($C_{17}H_6F_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치 404.0, 실측치 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). ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75.23, -116.77, -142.59, -155.59 및 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **68**)을 분리하였다: GCMS ($C_{20}H_8F_7NO_3$)에 대한 산출치 443.0, 실측치 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); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 74.86, -115.59, -141.92, -155.51.

[0688]

실시예 18. 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **40**) 및 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **41**)의 제조



[0689]

[0690]

반응식 20

[0691]

반응식 20의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 이소프로필 아세테이트(20 mL) 중 디사이클로헥실(2',6'-디메톡시[1,1'-바이페닐]-2-일)포스판(Sphos, 990 mg, 2.40 mmol), $Pd(OAc)_2$ (270 mg, 1.20 mmol) 및 K_2CO_3 (3.3 g, 24.0 mmol)의 교반 혼합물에 1,2,4,5-테트라플루오로벤젠(3.6 g, 24.0 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 10분 동안 교반하고 이소프로필 아세테이트(10 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(3.0 g, 12.0 mmol)을 0.5시간 동안 $80^\circ C$ 에서 적가하였다. 혼합물을 $80^\circ C$ 에서 추가 2시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(0% - 40% $EtOAc$ /석유 에테르)로 정제하여 2,2',3,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 1036, 1.5 g, 35% 수율)을 보라색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{13}H_6F_5NO_3$)에 대한 산출치, 319.0; 실측치, 319.0

[0692]

반응식 20의 단계 2에 나타낸 바와 같이, $-78^\circ C$ 에서 DCM(15 mL) 중 2,2',3,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(1.5 g, 4.69 mmol)의 혼합물에 BBR_3 (5.8 g, 23.49 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 $-78^\circ C$ 에서 3시간 동안 교반하고, 실온에서 물로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 약 20% 부피까지 농축하고, 다시 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 2,2',3',5',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1037, 1.3 g)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_5F_5NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 304.0; 실측치, 304.0. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0693]

반응식 20의 단계 3에 나타낸 바와 같이, $EtOH$ (10 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 2,2',3',5',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1.4 g, 4.58 mmol)의 교반 용액에 차아황산나트륨(3.9 g, 22.91 mmol)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 $100^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 5-아미노-2,2',3',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1038, 1.2 g)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_5F_5NO$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 292.1; 실측치, 292.1. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0694]

반응식 20의 단계 4에 나타낸 바와 같이, $EtOAc$ (5 mL) 중 5-아미노-2,2',3',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(500 mg, 1.81 mmol) 및 트리에틸아민(184 mg, 1.81 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(369 mg, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 $80^\circ C$ 에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 38% $EtOAc$ /석유 에테르)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',5',6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-

일)아세트아미드(화합물 **1039**, 300 mg, 38% 수율)를 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) $[M+1]^+$ 에 대한 산출치, 431.9; 실측치, 431.9.

[0695]

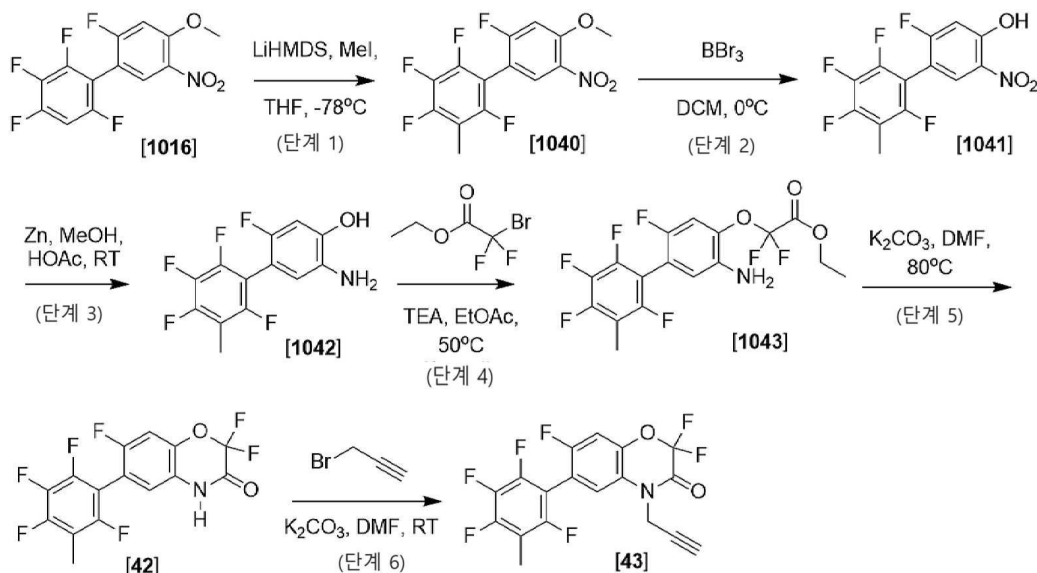
반응식 20의 단계 5에 나타난 바와 같이, 톨루엔(5 ml) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-[2',3',5',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일]아세트아미드(500 mg, 1.15 mmol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU, 178 mg, 1.16 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **40**, 230 mg, 55% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4F_7NO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 350.0; 실측치, 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.

[0696]

반응식 20의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-4H-1,4-벤조사진-3-온(50 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (22 mg, 0.15 mmol)의 용액에 프로파길 브로마이드(19 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 후 역상 HPLC(53% 내지 68% 아세토니트릴/10 mM 수성 NH_4HCO_3)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **41**, 42.1 mg, 75% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{17}H_6F_7NO_2$)에 대한 산출치, 389.0; 실측치, 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 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.83, -115.67, -138.83, -141.01.

[0697]

실시예 19. 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메틸페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **42**) 및 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메틸페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **43**)의 제조



[0698]

[0699]

반응식 21

[0700]

반응식 21의 단계 1에 나타난 바와 같이, THF(20 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(1.0 g, 3.13 mmol)의 교반 혼합물에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LiHMDS, 6.27 mmol, THF 중 1 M)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 요오드화메틸(0.7 g, 4.70 mmol)을 질소 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 -78℃에서 4시간 동안 교반

하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5-메틸-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1040**, 800 mg, 77% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{14}H_8F_5NO_3$)에 대한 산출치, 333.0; 실측치, 333.0.

[0701]

반응식 21의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DCM(20 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5-메틸-5'-니트로-1,1'-바이페닐(800 mg, 2.40 mmol)의 교반 혼합물에 삼브롬화붕소(3.7 g, 12.00 mmol)를 질소 분위기 하에 0 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 메틸 2-(6-아미노-2,2,7-트리플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)아세테이트(화합물 **1041**, 710.0 mg, 93% 수율)를 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{13}H_8F_5NO_3$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 318.0; 실측치, 318.0.

[0702]

반응식 21의 단계 3에 나타낸 바와 같이, 아세트산(0.2 mL) 및 MeOH(20 mL) 중 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-메틸-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(710 mg, 2.22 mmol)의 교반 혼합물에 아연 분말(727 mg, 11.1 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1042**, 560 mg, 87% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{13}H_8F_5NO$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 288.0; 실측치, 288.0.

[0703]

반응식 21의 단계 4에 나타낸 바와 같이, 에틸 아세테이트(15 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-올(600 mg, 2.08 mmol)의 교반 혼합물에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(632 mg, 3.11 mmol) 및 트리에틸아민(420 mg, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1043**, 550 mg, 59% 수율)를 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{15}H_7BrF_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 444.0; 실측치, 444.0.

[0704]

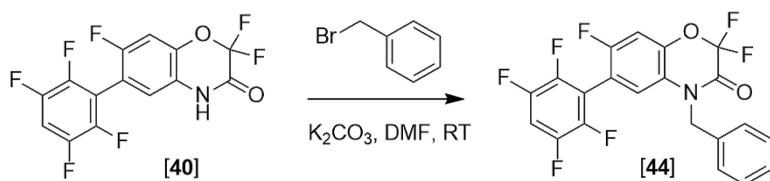
반응식 21의 단계 5에 나타낸 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(550 mg, 1.23 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3 (511 mg, 3.70 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메틸페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **42**, 360 mg, 80% 수율)을 갈색 고체로 얻었다; MS (ESI) ($C_{15}H_6F_7NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 364.0; 실측치, 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.

[0705]

반응식 21의 단계 6에 나타낸 바와 같이, DMF(6 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메틸페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(180.0 mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에 프로파길 브로마이드(70.4 mg, 0.59 mmol) 및 K_2CO_3 (204.4 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(5% - 50% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메틸페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **43**, 148.0 mg, 75% 수율)을 무색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{18}H_8F_7NO_2$)에 대한 산출치, 403.0; 실측치, 403.0; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.69 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.45 - 3.43

(m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 3H); ^{19}F -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.98, -115.72, -119.75, -134.88, -138.34, -165.51.

[0706] 실시예 20. 4-벤질-2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 44)의 제조

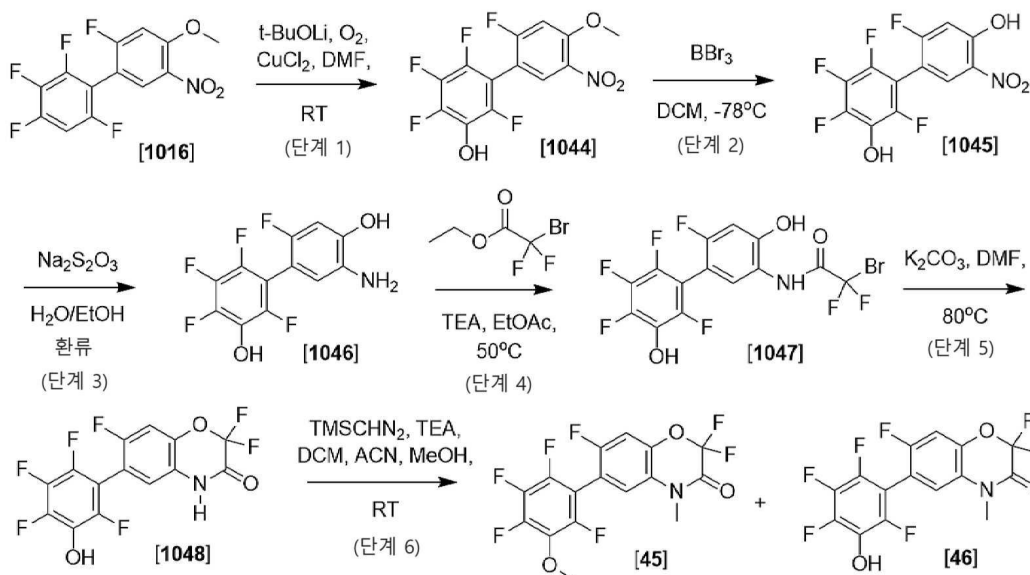


[0707]

[0708] 반응식 22

[0709] 반응식 22에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(50 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에 벤질 브로마이드(29 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 역상 HPLC(60% 내지 72% 아세토니트릴/10 mM 수성 NH_4HCO_3)로 정제하여 4-벤질-2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 44, 43 mg, 68% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{NO}_2$)에 대한 산출치, 441.1; 실측치, 441.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.87, -115.89, -138.90, -141.20.

[0710] 실시예 21. 2,2,7-트리플루오로-4-메틸-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 45) 및 2,2,7-트리플루오로-4-메틸-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 46)의 제조



[0711]

[0712] 반응식 23

[0713] 반응식 23의 단계 1에 나타난 바와 같이, DMF(30 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(3.0 g, 9.40 mmol)의 탈기 혼합물에 CuCl_2 (0.6 g, 4.70 mmol) 및 $t\text{-BuOLi}$ (1.5 g, 18.80 mmol)를 산소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 O_2 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 포름산으로 pH 2 - 4로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(30% - 50% 아세토니트릴/물)

로 정제하여 2,2',4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-올(화합물 **1044**, 850 mg, 25% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{13}H_6F_5NO_4$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 334.0; 실측치, 334.0.

[0714]

반응식 23의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DCM(10 mL) 중 2,2',4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-올(850 mg, 2.54 mmol)의 용액에 삼브롬화붕소(3.2 g, 12.7 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 가온한 후, 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,2',4,5,6-펜타플루오로-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3,4'-디올(화합물 **1045**, 850 mg, 78% 수율)을 노란색 고체로 얻었다. MS (ESI) ($C_{12}H_4F_5NO_4$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 320.0; 실측치, 319.8.

[0715]

반응식 23의 단계 3에 나타낸 바와 같이, 에탄올(9 mL) 및 H₂O(3 mL) 중 2,2',4,5,6-펜타플루오로-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3,4'-디올(850 mg, 2.70 mmol)의 용액에 차아황산나트륨(2.4 g, 14.01 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 5'-아미노-2,2',4,5,6-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-3,4'-디올(화합물 **1046**, 850 mg)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{12}H_6F_5NO_2$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 290.0; 실측치, 289.9. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0716]

반응식 23의 단계 4에 나타낸 바와 같이, 에틸 아세테이트(10 mL) 중 5'-아미노-2,2',4,5,6-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-3,4'-디올(850 mg, 2.92 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(325 mg, 3.21 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(652 mg, 3.21 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6')-펜타플루오로-4,5'-디하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1047**, 950 mg, 조정제물)를 노란색 오일로 얻었다. MS (ESI) ($C_{14}H_5BrF_7NO_3$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 445.9; 실측치, 445.9.

[0717]

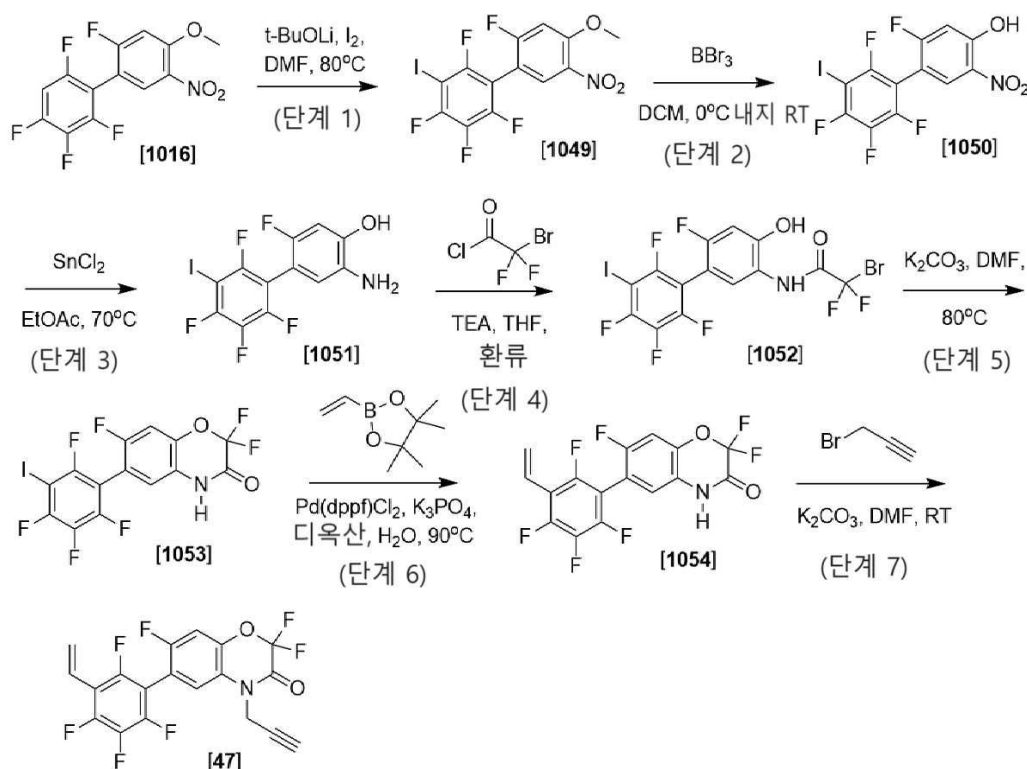
반응식 23의 단계 5에 나타낸 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6')-펜타플루오로-4,5'-디하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(950 mg, 2.12 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(879 mg, 6.36 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 포름산으로 pH 1 - 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(20% - 60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1048**, 150 mg, 19% 수율)을 갈황색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4F_7NO_3$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 366.0; 실측치, 366.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8Hz, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.27, -116.82, -138.63, -150.19, -152.90, -165.02.

[0718]

반응식 23의 단계 6에 나타낸 바와 같이, DCM(1 mL), MeOH(0.1 mL) 및 아세토니트릴(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(150 mg, 0.41 mmol) 및 트리에틸아민(54 mg, 0.53 mmol)의 용액에 트리메틸실릴디아조메탄(0.49 mL, 헥산 중 2 M)을 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(20% - 40% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-메틸-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-메톡시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **45**, 31 mg, 20% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{16}H_8F_7NO_3$)에 대한 산출치, 395.0; 실측치, 395.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.65 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). 또한 2,2,7-트리플루오로-4-메틸-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **46**, 6.7 mg, 4%)을 노란색 오일로 분리하였다: GCMS ($C_{15}H_6F_7NO_3$)에 대한 산

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

[0719] 실시예 22. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-비닐페닐)-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 47)의 제조



[0720]

[0721] 반응식 24

[0722] 반응식 24의 단계 1에 나타낸 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(1.0 g, 3.13 mmol)의 교반 혼합물에 t-BuOLi(0.30 g, 3.76 mmol) 및 요오드(0.80 g, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(0% - 70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 2,2',3,4,6-펜타플루오로-5-요오도-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 1049, 660 mg, 47% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: GCMS ($\text{C}_{13}\text{H}_5\text{F}_5\text{INO}_3$)에 대한 산출치, 444.9; 실측치, 444.9.

[0723] 반응식 24의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DCM(15 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-5-요오도-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(660 mg, 1.48 mmol)의 교반 혼합물에 삼브롬화붕소(1.8 g, 7.41 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-요오도-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1050, 580 mg, 90% 수율)을 갈색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{12}\text{H}_3\text{F}_5\text{INO}_3$) [M-1]⁻에 대한 산출치, 430.0; 실측치, 430.0.

[0724] 반응식 24의 단계 3에 나타낸 바와 같이, EtOAc(20 mL) 중 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-요오도-5-니트로-1,1'-바이페닐(580 mg, 1.32 mmol)의 교반 혼합물에 SnCl_2 (1.3 g, 7.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 1 M HCl 및 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-요오도-1,1'-바이페닐-4-올(화합물 1051, 330 mg, 56% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS

(ESI) ($C_{12}H_5F_5INO$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 400.0; 실측치, 400.0.

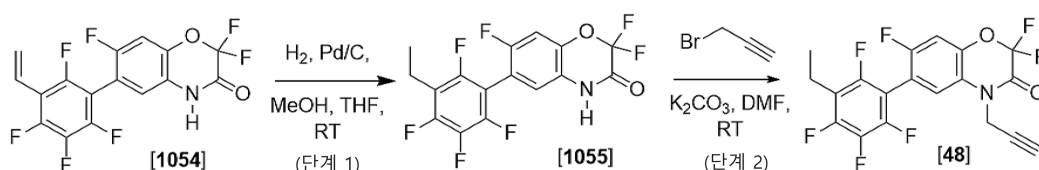
[0725] 반응식 24의 단계 4에 나타난 바와 같이, THF(10 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-요오도-[1,1'-바이페닐]-4-올(280 mg, 0.69 mmol)의 교반 혼합물에 브로모디플루오로아세틸 클로라이드(203 mg, 1.04 mmol) 및 트리에틸아민(141 mg, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0% - 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-요오도-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1052**, 340 mg, 87% 수율)를 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_4BrF_7INO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 556.0; 실측치, 556.0.

[0726] 반응식 24의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-요오도-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(310 mg, 0.56 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3 (230 mg, 1.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0% - 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-요오도페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1053**, 200 mg, 75% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_3F_7INO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 476.0; 실측치, 476.0.

[0727] 반응식 24의 단계 6에 나타난 바와 같이, 디옥산(5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-요오도페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(100 mg, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(39 mg, 0.25 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0.02 mmol) 및 K_3PO_4 (133 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 TLC(1:5 EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-비닐페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1054**, 70 mg, 88% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{16}H_6F_7NO_2$) $[M-1]^-$ 에 대한 산출치, 376.0; 실측치, 376.0.

[0728] 반응식 24의 단계 7에 나타난 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-비닐페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(60 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 프로파길 브로마이드(23 mg, 0.19 mmol) 및 K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0% - 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-비닐페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **47**, 37 mg, 56% 수율)을 경유로 얻었다: GCMS ($C_{19}H_8F_7NO_2$)에 대한 산출치, 415.0; 실측치, 415.0; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 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 (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.96, -115.67, -119.12, -135.03, -135.41, -164.64.

[0729] 실시예 23. 6-(3-에틸-2,4,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **48**)의 제조



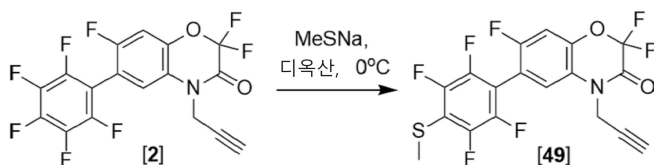
[0730]

[0731] 반응식 25

[0732] 반응식 25의 단계 1에 나타난 바와 같이, MeOH(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-비닐페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(80 mg, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 Pd/C(10%, 20 mg)를 질소 하에 첨가하였다. 분위기를 수소로 대체하고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 제거한 후, 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 수집하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 6-(3-에틸-2,4,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 1055, 50 mg, 60% 수율)을 갈색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{16}H_8F_7NO_2$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 378.0; 실측치, 378.0.

[0733] 반응식 25의 단계 2에 나타난 바와 같이, DMF(2 mL) 중 6-(3-에틸-2,4,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(50 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 프로파길 브로마이드(19 mg, 0.15 mmol) 및 K₂CO₃(55 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(20% - 70% 아세토니트릴/물로 정제하여 6-(3-에틸-2,4,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 48, 13 mg, 24% 수율)을 무색 오일로 얻었다: GCMS ($C_{19}H_{10}F_7NO_2$)에 대한 산출치, 417.1; 실측치, 417.0; ¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-*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); ¹⁹F-NMR (376 MHz, 메탄올-*d*₄) δ -78.88, -116.82, -123.84, -139.44, -139.86, -167.94.

[0734] 실시예 24. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(메틸티오)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 49)의 제조

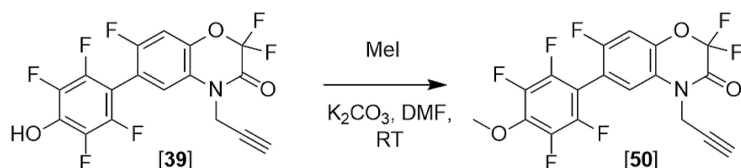


[0735]

[0736] 반응식 26

[0737] 반응식 26에 나타난 바와 같이, 디옥산(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(200 mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에 나트륨 티오메톡시드(34.0 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(메틸티오)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 49, 40 mg, 19% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{18}H_8F_7NO_2S$)에 대한 산출치 435.0; 실측치 434.9; ¹H-NMR (400 MHz, 클로로포름-*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); ¹⁹F-NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -77.00, -113.18, -134.54, -140.64.

[0738] 실시예 25. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메톡시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 50)의 제조



[0739]

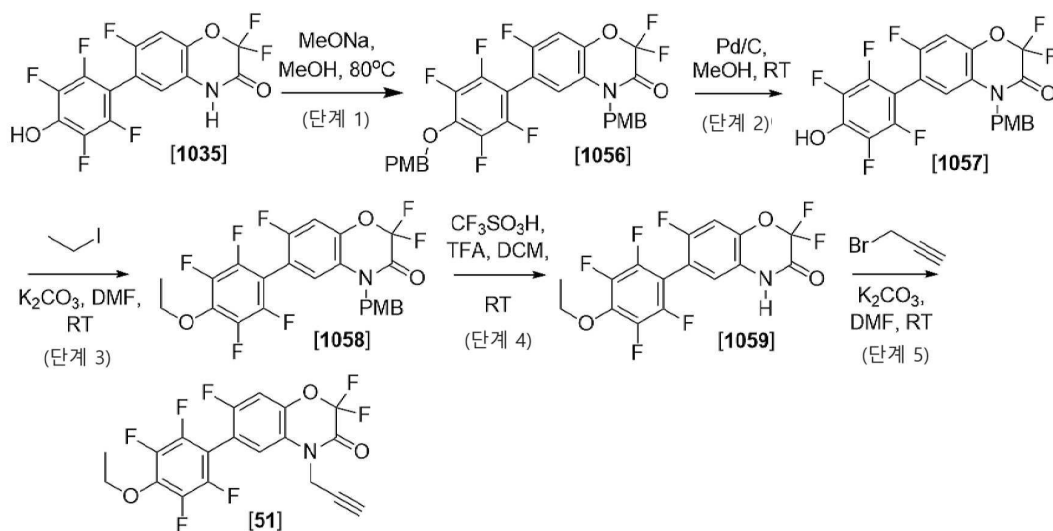
[0740] 반응식 27

[0741]

반응식 27에 나타낸 바와 같이, DMF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(50 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 요오드화메틸(21 mg, 0.15 mmol) 및 K₂CO₃(26 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 TLC(25% EtOAc/식유 에테르)로 정제하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 60% 아세토니트릴)로 추가로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메톡시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 50)(13 mg, 25% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₈H₈F₇NO₃) [M+1]⁺에 대한 산출치, 420.0; 실측치 420.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.64 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.38 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.92, -115.62, -142.27, -157.65.

[0742]

실시예 26. 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 51)의 제조



[0743]

[0744]

반응식 28

[0745]

반응식 28의 단계 1에 나타낸 바와 같이, DMF(10 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(1.0 g, 2.72 mmol)의 용액에 K₂CO₃(1.1 g, 8.16 mmol) 및 4-메톡시벤질 클로라이드(1.0 g, 6.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(식유 에테르 중 0% - 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 1056, 804 mg, 48% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₃₀H₂₀F₇NO₅) [M-1]⁻에 대한 산출치, 606.0; 실측치 606.2.

[0746]

반응식 15의 단계 2에 나타낸 바와 같이, 메탄올 (10 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(804 mg, 1.41 mmol)의 용액에 Pd/C(161 mg, 20% wt/wt)를 질소 분위기 하에 첨가했다. 분위기를 수소 기체로 대체하고 혼합물을 수소 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수소를 제거하고, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 1057, 750 mg, 조정제물)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₂₂H₁₂F₇NO₄) [M-1]⁻에 대한 산출치, 486.0; 실측치 486.1.

[0747]

반응식 15의 단계 3에 나타낸 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(200 mg, 0.44 mmol)의 용액에 요오도에탄(84

mg, 0.53 mmol) 및 K_2CO_3 (93 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1058**, 160 mg, 97% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{24}H_{16}F_7NO_4$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 514.1; 실측치 514.0.

[0748]

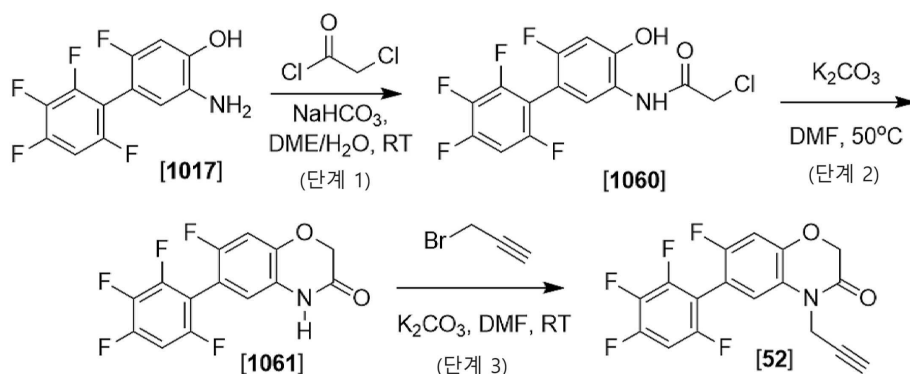
반응식 15의 단계 4에 나타난 바와 같이, DCM(2 mL) 중 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(150 mg, 0.29 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(332 mg, 2.91 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산(437 mg, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1059**, 70 mg, 60% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($C_{16}H_6F_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 394.0; 실측치 394.0.

[0749]

반응식 15의 단계 5에 나타난 바와 같이, DMF(2 mL) 중 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(68 mg, 0.17 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (48 mg, 0.34 mmol) 및 프로파길 브로마이드(31 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 70% 아세토니트릴)로 정제하여 6-(4-에톡시-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **51**, 59 mg, 78% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{19}H_{10}F_7NO_3$)에 대한 산출치, 433.0; 실측치, 433.1; 1H -NMR (400 MHz, 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 (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.88, -115.55, -142.21, -156.98.

[0750]

실시예 27. 7-플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **52**)의 제조



[0751]

[0752]

반응식 29

[0753]

반응식 29의 단계 1에 나타난 바와 같이, DME(1.5 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(250 mg, 0.91 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (229 mg, 2.73 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가한 후, 클로로아세틸 클로라이드(154 mg, 1.36 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하여 2-클로로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1060**, 250 mg, 조정제물)를 갈색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{14}H_7ClF_5NO_2$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치, 350.0; 실측치, 350.0. 이 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다.

[0754]

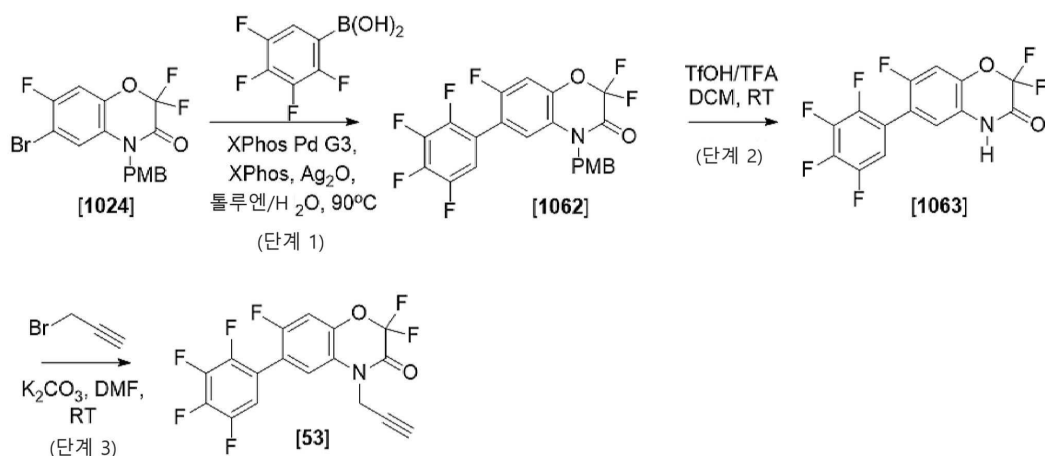
반응식 29의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2-클로로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(250 mg, 0.71 mmol) 및 K₂CO₃(198 mg, 1.42 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 7-플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1061**, 210 mg, 94% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₄H₆F₅NO₂) [M-1]⁻에 대한 산출치, 314.0; 실측치, 314.0.

[0755]

반응식 29의 단계 3에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 7-플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(50 mg, 0.16 mmol) 및 K₂CO₃(33 mg, 0.24 mmol)의 교반 혼합물에 프로파길 브로마이드(23 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 후 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 65% 아세토니트릴)로 정제하여 7-플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **52**, 27 mg, 48% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₇H₈F₅NO₂) [M+1]⁺에 대한 산출치, 354.0; 실측치, 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.

[0756]

실시예 28. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **53**)의 제조



[0757]

[0758]

반응식 30

[0759]

반응식 30의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 톨루엔(5 mL) 및 물(1 mL) 중 6-브로모-2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(300.0 mg, 0.74 mmol)의 탈기 용액에 2,3,4,5-테트라플루오로페닐보론산(434 mg, 2.23 mmol), XPhos Pd G3(126 mg, 0.14 mmol), XPhos(71 mg, 0.14 mmol), Ag₂O(346 mg, 1.49 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 16시간 동안 90℃에서 교반한 후, 물을 첨가하여 쉐킷하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 70% 아세토니트릴)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1062**, 20 mg, 5% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: GCMS (C₂₂H₁₂F₇NO₃)에 대한 산출치 471.0, 실측치 471.0; ¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-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, 메탄올-d₄) δ -78.77, -78.85, -118.25, -141.39, -141.46, -158.09.

[0760]

반응식 30의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DCM(2.5 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-(4-메톡시벤질)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA(121 mg, 1.06 mmol) 및

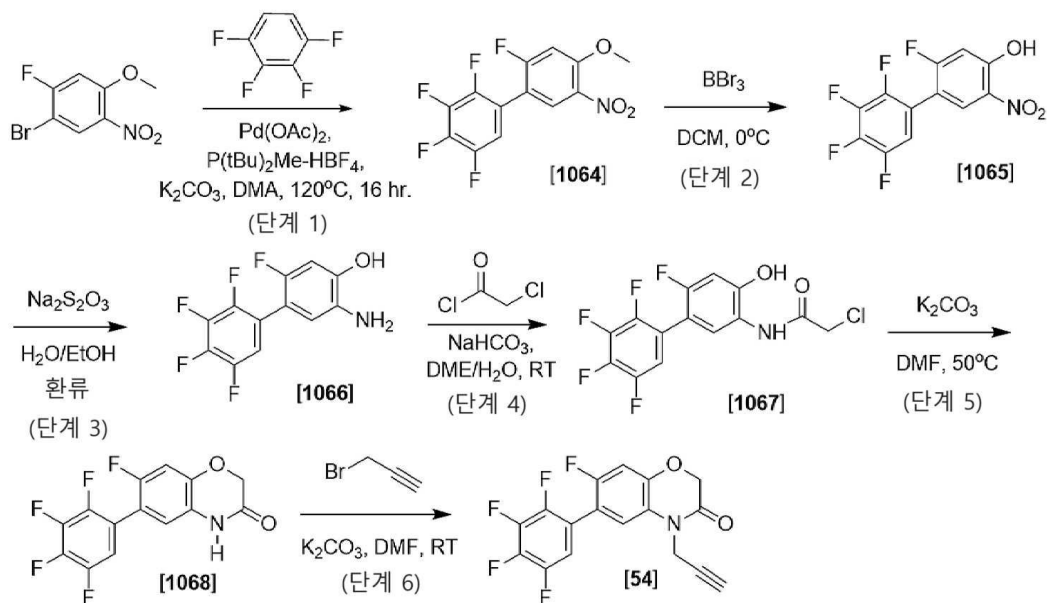
CF₃SO₃H(159 mg, 1.06 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후 감압 하에 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 26% 에틸 아세테이트)로 정제하고 하기 조건 - 컬럼: XSelect CSH C18 OBD 컬럼 30 x 150 mm 5 μm; 이동상 A: ACN, 이동상 B: 물(0.1% 포름산); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 내에 53% B에서 63% B까지에 이어 63% B를 사용하여 분취용 HPLC로 추가로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **1063**, 11 mg, 28% 수율)을 회백색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₄H₄F₇NO₂) [M-1]⁻에 대한 산출치 350.0, 실측치 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.

[0761]

반응식 30의 단계 3에 나타난 바와 같이, DMF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(70 mg, 0.20 mmol)의 용액에 프로파길 브로마이드(36 mg, 0.30 mmol) 및 K₂CO₃(55 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 20℃에서 교반한 후 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 60% 아세토니트릴)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **53**, 33 mg, 41% 수율)을 무색 오일로 얻었다: CGMS (C₁₇H₆F₇NO₂)에 대한 산출치 389.0, 실측치 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.

[0762]

실시예 29. 7-플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **54**)의 제조



[0763]

[0764]

반응식 31

[0765]

반응식 31의 단계 1에 나타난 바와 같이, 디옥산 중 1,2,3,4-테트라플루오로벤젠(3당량), 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로벤젠(1당량), Pd(OAc)₂(0.1당량), 디-tert-부틸메틸포스핀(0.1당량) 및 K₂CO₃(1당량)의 혼합물을 90℃로 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축한다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2,2',3,4,5-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 **1064**)을 생성한다.

[0766]

반응식 31의 단계 2에 나타난 바와 같이, DCM 중 2,2',3,4,5-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(1당량)의 교반 혼합물에 삼브롬화붕소(5당량)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가한다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2,2',3',4',5'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-

4-올(화합물 1065)을 얻는다.

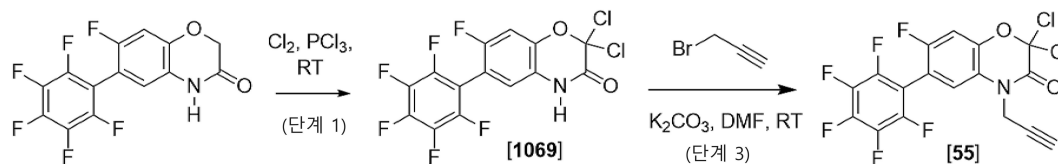
[0767] 반응식 31의 단계 3에 나타낸 바와 같이, 1:1 물/EtOH 중 2,2',3',4',5'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1당량)의 교반 용액에 차아황산나트륨(5당량)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축한다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-2,2',3',4',5'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1066)을 얻는다.

[0768] 반응식 31의 단계 4에 나타낸 바와 같이, 1:1 DME/H₂O 중 5-아미노-2,2',3',4',5'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1당량)의 용액에 NaHCO₃(3당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가한 후, 클로로아세틸 클로라이드(1.5당량)를 0℃에서 적가한다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하여 2-클로로-N-(2',3',4',5',6-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 1067)를 얻는다.

[0769] 반응식 31의 단계 5에 나타낸 바와 같이, DMF(3 mL) 중 2-클로로-N-(2',3',4',5',6-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(1당량) 및 K₂CO₃(2당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1068)을 얻는다.

[0770] 반응식 31의 단계 6에 나타낸 바와 같이, DMF 중 7-플루오로-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1당량) 및 K₂CO₃(1.5당량)의 교반 혼합물에 프로파길 브로마이드(1.2당량)를 첨가한다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 후 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 54)을 얻는다.

[0771] 실시예 30. 2,2-디클로로-7-플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 55)의 제조



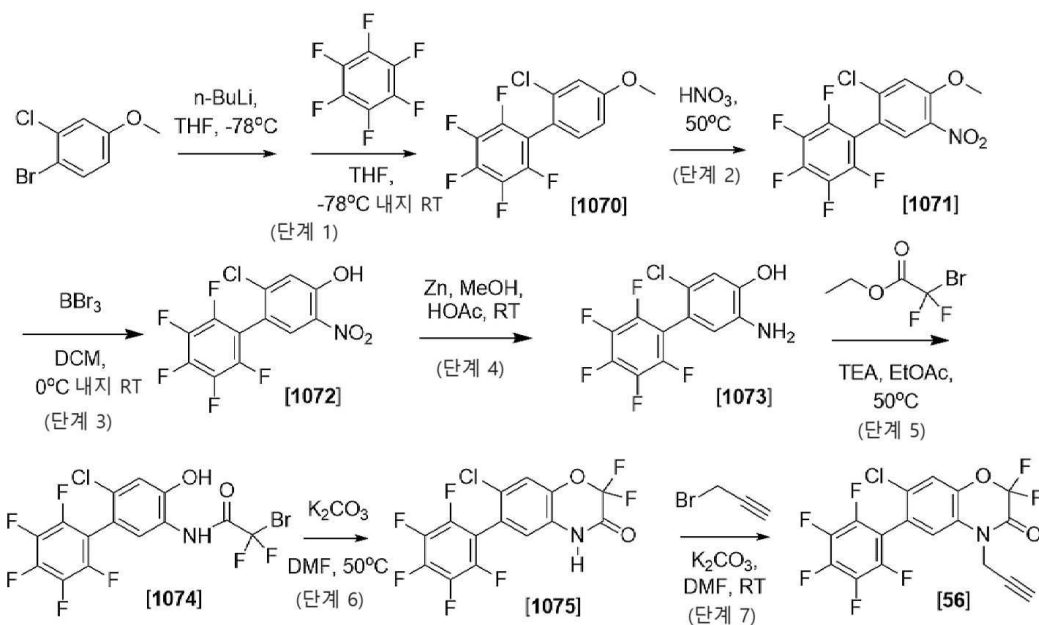
[0772]

[0773] 반응식 32

[0774] 반응식 32의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 염소 기체(약 2당량)를 PCl₃(6당량) 중 7-플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1당량)의 교반 현탁액에 도입한다. 실온에서 2시간 후, 휘발성 물질을 대기압에서 증류를 통해 제거하여 2,2-디클로로-7-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1069)을 얻는다.

[0775] 반응식 32의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DMF 중 2,2-디클로로-7-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1당량)의 용액에 K₂CO₃(1.05당량) 및 3-브로모프로프-1-인(1.05당량)을 질소 하에 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 역상 HPLC로 정제하여 2,2-디클로로-7-플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 55)을 얻는다.

[0776] 실시예 31. 7-클로로-2,2-디플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 56)의 제조



[0777]

[0778] 반응식 33

[0779]

반응식 33의 단계 1에 나타난 바와 같이, 질소 분위기 하에 무수 THF(200 mL) 중 1-브로모-2-클로로-4-메톡시벤젠(1당량)의 교반 용액에 n-BuLi(2.5 M, hexan 중 1.1당량)을 -78°C에서 적가한다. 첨가가 완료된 후 -78°C에서 15분 동안 교반을 계속하고 헥사플루오로벤젠(1.5당량)을 -78°C에서 적가한다. 생성된 혼합물을 실온으로 가운하고, 질소 하에 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-2,3,4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-1,1'-바이페닐(화합물 1070)을 얻는다.

[0780]

반응식 33의 단계 2에 나타난 바와 같이, 질산 중 2'-클로로-2,3,4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-1,1'-바이페닐의 용액을 50°C에서 4시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-2,3,4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(화합물 1071)을 얻는다.

[0781]

반응식 33의 단계 3에 나타난 바와 같이, DCM 중 5-브로모-4-클로로-2-메톡시아닐린(1당량)의 용액에 BBr₃(5당량)를 0°C에서 나누어 첨가한다. 생성된 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 얼음/물을 천천히 첨가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1072)을 얻는다.

[0782]

반응식 33의 단계 4에 나타난 바와 같이, MeOH(1당량) 및 아세트산(4당량) 중 2-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1당량)의 용액에 Zn 분말(5당량)을 0°C에서 나누어 첨가한다. 생성된 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-2-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 1073)을 얻는다.

[0783]

반응식 33의 단계 5에 나타난 바와 같이, MeOH(180 mL) 중 5-아미노-2-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1당량) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(2당량)의 용액에 트리에틸아민(2당량)을 20°C에서 첨가한다. 생성된 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(0% - 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 2-브로모-N-(6-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,2-디플루오로아세트아미드(화합물 1074)를 얻는다.

[0784]

반응식 33의 단계 6에 나타난 바와 같이, DMF 중 2-브로모-N-(6-클로로-2',3',4',5',6'-펜타플루오로-4-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,2-디플루오로아세트아미드(1당량)의 용액에 K₂CO₃(2당량)를 20°C에서 첨가한다.

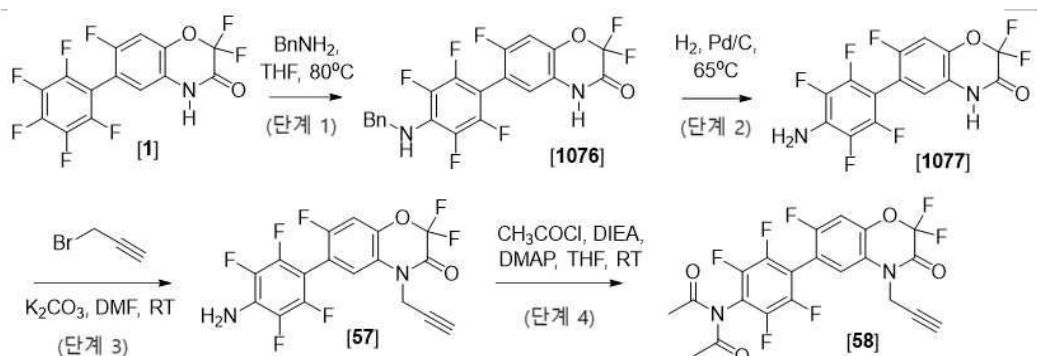
생성된 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 7-클로로-2,2-디플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1075)을 얻는다.

[0785]

반응식 33의 단계 7에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 7-클로로-2,2-디플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 K₂CO₃(1.5당량)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 후 프로파길 브로마이드(1.5당량)를 실온에서 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 분취용 역상 HPLC로 정제하여 7-클로로-2,2-디플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 56)을 얻는다.

[0786]

실시에 32. 6-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 57) 및 N-아세틸-N-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(2,2,7-트리플루오로-3-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)페닐)아세트아미드(화합물 58)의 제조



[0787]

[0788]

반응식 34

[0789]

반응식 34의 단계 1에 나타난 바와 같이, THF(4 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(380 mg, 1.03 mmol)의 용액에 벤질아민(441 mg, 4.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 60% 아세토니트릴)로 정제하여 6-(4-(벤질아미노)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1076, 220 mg, 42% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₂₁H₁₁F₇N₂O₂) [M+1]⁺에 대한 산출치 457.1, 실측치 457.1.

[0790]

반응식 34의 단계 2에 나타난 바와 같이, MeOH(5 mL) 중 6-(4-(벤질아미노)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 Pd/C(12 mg, 0.11 mmol)를 질소 하에 첨가했다. 질소 분위기를 수소로 대체하고 생성된 용액을 65℃에서 3시간 동안 교반했다. 현탁액을 냉각하고, 여과하고, 여액을 수집하여 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 53% 아세토니트릴)로 정제하여 6-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1077, 70 mg, 87% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) (C₁₄H₅F₇N₂O₂) [M+1]⁺에 대한 산출치 367.0, 실측치 367.0.

[0791]

반응식 34의 단계 3에 나타난 바와 같이, DMF(1 mL) 중 6-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 K₂CO₃(28 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 다음, 프로파길 브로마이드(24 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 하기 조건 - 컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30 x 150 mm 5 μm; 이동상 A: ACN, 이동상 B: 물(0.1% FA); 구배: 10분 내에 54% B에서 62% B까지 이어 62% B를 사용하여 분취용 HPLC로 정제하여 6-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 57, 20 mg, 35% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS (C₁₇H₇F₇N₂O₂)에 대한 산출

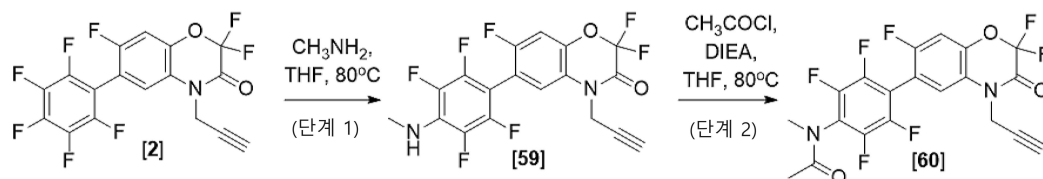
치 404.0, 실측치 404.0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.50 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.13, -115.56, -144.93, -161.62.

[0792]

반응식 34의 단계 4에 나타낸 바와 같이, THF(1 mL) 중 6-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(20 mg, 0.05 mmol) 및 DIEA(6.4 mg, 0.05 mmol)의 교반 혼합물에 아세틸 클로라이드(4 mg, 0.05 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DMF(1 mL)에 용해시키고 C-18 컬럼에 적용하고 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 65% 아세토니트릴)로 정제하여 N-아세틸-N-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(2,2,7-트리플루오로-3-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일)페닐)아세트아미드(화합물 58, 8 mg, 34% 수율)를 노란색 오일로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_4$) $[\text{M}+1]^+$ 에 대한 산출치 89.1, 실측치 489.0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.64, -115.17, -140.00, -145.66.

[0793]

실시예 33. 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(메틸아미노)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 59) 및 N-메틸-N-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(2,2,7-트리플루오로-3-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)페닐)아세트아미드(화합물 60)의 제조



[0794]

[0795]

반응식 35

[0796]

반응식 35의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 메틸아민(THF 중 2 M)(3 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(퍼플루오로페닐)-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(200 mg, 0.49 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고 하기 조건: X Bridge Prep 페닐 OBD 컬럼 (19 x 250 mm, 5 μm); 이동상 A, 물(0.1% 포름산), 이동상 B, ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 내에 55% B에서 75% B까지에 이어 75% B; 파장: 254 nm를 사용하여 분취용 HPLC로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(메틸아미노)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 59, 105 mg, 51% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}-1]^-$ 에 대한 산출치 417.0, 실측치 417.0; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, DMSO-d_6) δ -75.10, -115.55, -144.56, -161.54.

[0797]

반응식 35의 단계 2에 나타낸 바와 같이, THF(2 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(메틸아미노)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(40 mg, 0.10 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(15 mg, 0.19 mmol) 및 DIEA(25 mg, 0.19 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 55% 아세토니트릴)로 정제하여 N-메틸-N-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-(2,2,7-트리플루오로-3-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)페닐)아세트아미드(화합물 60, 30 mg, 68% 수율)를 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$) $[\text{M}+1]^+$ 에 대한 산출치 461.0, 실측치 461.0; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.74, -115.35, -141.16, -145.4.

[0798]

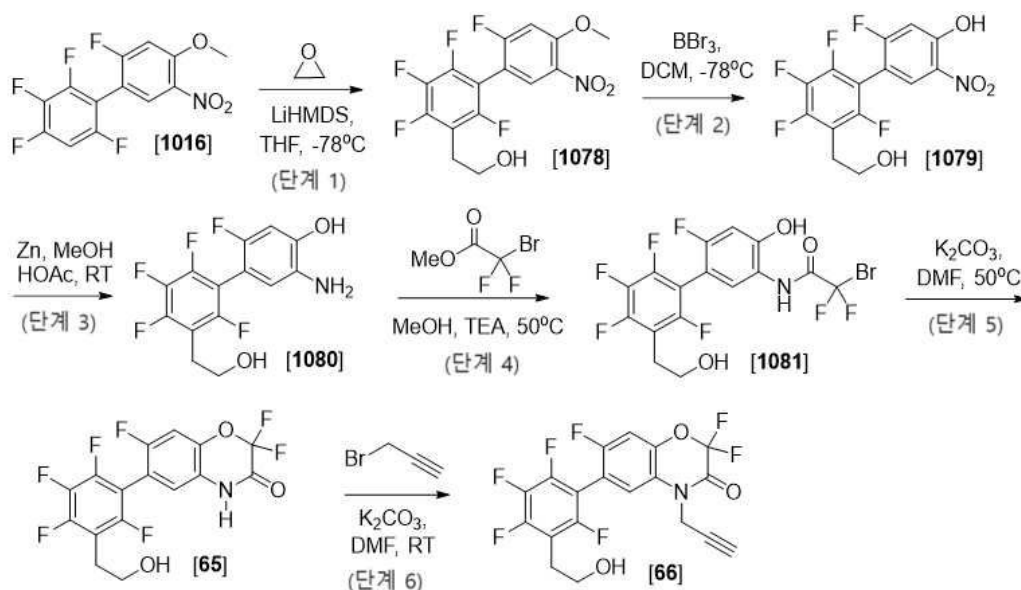
실시예 34. 6-(4-(디메틸아미노)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤

[0808] 반응식 38

[0809] 반응식 38의 단계 1에 나타낸 바와 같이 DMF(2 mL) 중 사이클로프로판올(63 mg, 1.08 mmol) 용액에 NaH(43 mg, 1.08 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 교반하고, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-4H-1,4-벤조사진-3-온(200 mg, 0.54 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 0℃에서 물로 반응을 퀸칭하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 26% 에틸 아세테이트)로 정제하고 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 50% 아세트니트릴)로 추가로 정제하여 6-(4-사이클로프로포кси-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **63**, 70.0 mg, 35% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($C_{17}H_8F_7NO_3$) [$M-1$]⁻에 대한 산출치 406.0, 실측치 405.9; ¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -78.94, -117.66, -144.45, -158.76.

[0810] 반응식 38의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 6-(4-사이클로프로포кси-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(70 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(36 mg, 0.26 mmol) 및 프로파길 브로마이드(25 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 퀸칭하고, 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 5% - 68% 아세트니트릴)로 정제하여 6-(4-사이클로프로포кси-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **64**, 23 mg, 29% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: GCMS ($C_{20}H_{10}F_7NO_3$)에 대한 산출치 445.0, 실측치 445.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.59 (m, 2H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 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 (377 MHz, DMSO-d₆) δ -74.89, -115.55, -141.88, -156.42.

[0811] 실시예 37. 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-(2-하이드록시에틸)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **65**) 및 2,2,7-트리플루오로-4-(프로프-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-(2-하이드록시에틸)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **66**)의 제조



[0812]

[0813] 반응식 39

[0814] 반응식 39의 단계 1에 나타낸 바와 같이, THF(45 mL) 중 2,2',3,4,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-1,1'-바이페닐(3.5 g, 10.92 mmol) 및 12 mmol 당량의 옥시란의 용액에 리튬 헥사메틸디실라지드(27.4 mL,

27.37 mmol)를 -78°C 에서 적가했다. 첨가가 완료된 후 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 질소 분위기 하에 12 시간 동안 교반했다. 물을 첨가하여 반응을 퀸칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(2,2',4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-일)에탄-1-올(화합물 **1078**, 1.7 g, 42% 수율)을 노란색 오일로 얻었다: GCMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_4$)에 대한 산출치 363.1, 실측치 363.1

[0815] 반응식 39의 단계 2에 나타낸 바와 같이, DCM(15 mL) 중 2-(2,2',4,5,6-펜타플루오로-4'-메톡시-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-일)에탄-1-올(1.7 g, 4.6 mmol)의 용액에 BBR_3 (2.2 mL, 23.0 mmol)를 0°C 에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응 혼합물을 퀸칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0%-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-(2-하이드록시에틸)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1079**, 690 mg, 42% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_4$) [$\text{M}-1$] $^{-}$ 에 대한 산출치 348.0, 실측치 348.0

[0816] 반응식 39의 단계 3에 나타낸 바와 같이, AcOH(0.5 mL) 및 MeOH(5 mL) 중 2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-(2-하이드록시에틸)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-올(690 mg, 1.97 mmol)의 교반 용액에 Zn 분진(642.5 mg, 9.88 mmol)을 질소 분위기 하에 0°C 에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C 에서 2시간 동안 교반하고, 물을 첨가하여 퀸칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 NaHCO_3 로 3회 세척하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-(2-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-올(화합물 **1080**, 450 mg, 71% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_2$) [$\text{M}-1$] $^{-}$ 에 대한 산출치 318.1, 실측치 318.1.

[0817] 반응식 39의 단계 4에 나타낸 바와 같이, MeOH(5 mL) 중 5-아미노-2,2',3',4',6'-펜타플루오로-5'-(2-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-올(450 mg, 1.41 mmol) 및 메틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(346 mg, 1.83 mmol)의 교반 용액에 TEA(143 mg, 1.41 mmol)를 질소 분위기 하에 25°C 에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 퀸칭하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0% - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-브로모-2,2-디플루오로-N-(2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-(2-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)아세트아미드(화합물 **1081**, 110 mg, 16% 수율)를 노란색 오일로 얻었다. MS (ESI) ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrF}_7\text{NO}_3$) [$\text{M}-1$] $^{-}$ 에 대한 산출치 474.1; 실측치 474.1.

[0818] 반응식 39의 단계 5에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N-[2',3',4',6,6'-펜타플루오로-4-하이드록시-5'-(2-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일]아세트아미드(110 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (64 mg, 0.46 mmol)를 질소 분위기 하에 25°C 에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 0-66% ACN)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-(2-하이드록시에틸)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 **65**, 70.0 mg, 77% 수율)을 노란색 고체로 얻었다: MS (ESI) ($\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_7\text{NO}_3$) [$\text{M}-1$] $^{-}$ 에 대한 산출치 394.0, 실측치 393.9; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ^{19}F -NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.13, -120.85, -125.77, -137.97, -138.05, -166.14.

[0819] 반응식 39의 단계 6에 나타낸 바와 같이, DMF(1 mL) 중 2,2,7-트리플루오로-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-(2-하이드록시에틸)페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(30 mg, 0.07 mmol) 및 K_2CO_3 (16 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 3-브로모프로판-1-인(11 mg, 0.09 mmol)을 질소 분위기 하에 25°C 에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C 에서 2시간 동안 교반하고, C18 컬럼에 적용하고, 역상 플래쉬 크로마토그래피(수중 0% - 70% ACN)로 정제하여 2,2,7-트리플루오로-4-(프로판-2-인-1-일)-6-(2,3,4,6-테트라플루오로-5-(2-하이드록시에

틸)페닐)-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(화합물 **66**, 7 mg, 20% 수율)을 흰색 고체로 얻었다: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 - 7.67 (m, 2H), 4.98 - 4.84 (m, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75.02, -115.61, -120.43, -135.10, -137.54, -165.54.

[0820] 생물학적 예

[0821] 실시예 B1. 본 발명의 화합물의 제조 활성 시험

[0822] 프로토포르피리노겐 산화효소(PPO)에 의해 프로토포르피리노겐 IX(PPGIX)가 프로토포르피린 IX(PPIX)로 전환되는 동안 형광 변화에 의해 PPO 억제를 모니터링하였다(여기 = 550 nm, 방출 = 625 nm).

[0823] *pET28b_PPO_CHis*의 클로닝

[0824] AmPPO의 코딩 서열을 대장균 발현에 최적화하였으며 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립하였다. 제한-비사용 "고온 융합(Hot Fusion)" 클로닝 공정(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)을 사용하여 합성 단편을 pET28b 벡터(Novagen)에 도입했다. 생성된 DNA의 서열을 확인하였다. Q5 돌연변이 유발 키트(NEB)를 사용하여 PCR 기반 돌연변이 유발을 통해 효소의 돌연변이체 버전(ΔG210-AmPPO)을 암호화하는 작제물을 생성했다.

[0825] 아마란투스 투베르쿨라툼 프로토포르피리노겐 산화효소(AmPPO) 발현

[0826] 100 μg/mL 카나마이시가 보충된 용원성 배양액(LB 배지, 10 mL)에 pET28b_PPO_CHis로 형질전환된 BL21(DE3) 적격 대장균[Is pET28b_PPO_CHis]의 단일 콜로니를 접종했다. 배양물을 밤새 230 rpm으로 진탕하면서 37°C에서 성장시켰다. 그런 다음 이 배양물을 사용하여 문헌(Fox, B. G., & Blommel, P. G. (2009), Autoinduction of protein expression, 'Current Protocols in Protein Science,' Chapter 5, Unit-5.23)의 방법에 의해 제조된 1 L의 자가유도 배지(AIM)에 접종했다. 생성된 배양물을 37°C에서 230 rpm에서 4 내지 6시간 동안 진탕하며, 이어서 18°C에서 추가로 40 내지 48시간 동안 성장시켰다. 배양물을 수집하고 원심분리했다. 생성된 AmPPO 효소 함유 세포 펠렛을 냉동하고 향후 사용을 위해 -80°C에 보관했다.

[0827] 돌연변이체 AmPPO ΔG210 PPO 발현

[0828] 사용된 대장균을 pET28b_ΔG210 PPO_CHis로 형질전환한 것을 제외하고, AmPPO를 생성하기 위해 사용된 것과 동일한 절차를 사용하여 돌연변이체 ΔG210-AmPPO(위치 210에 글리신이 부재하는 PPO 돌연변이체)를 생성하였다.

[0829] AmPPO 및 돌연변이체 ΔG210-AmPPO 정제

[0830] 하기를 함께 혼합하여 세제 용액을 제조했다: 175 mL의 B-PER Thermo Scientific); 75 mL의 Y-PER(Thermo Scientific); 15 mL의 1 M TRIS 완충액 pH 9.0, 15 mL의 5 M NaCl; 50 mL의 글리세롤; 2.5 mL의 Triton-X100; 및 1 mg의 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드(FAD). 이 용액의 일부(약 80 mL - 100 mL)를 따로 보관하고 최종 농도가 10 mM이고 pH가 8.0이 되도록 이미다졸을 보충한다. 나머지 세제 용액에 계란 흰자 라이소자임(Gold Bio, 1 mg/mL) 및 세라티아(*Serratia*) 엔도뉴클레아제(내부 생산)를 보충하고 약 45 g의 냉동 효소 함유 세포 펠렛에 첨가하여, 이를 실온에서 30분 동안 격렬하게 교반하면서 용해 용액 중 용해시킨 다음 짧게 초음파 처리하였다(VWR 브랜드 음파 파괴기를 사용하여 50% 출력에서 30초). 4°C에서 추가 15-30분 동안 교반하면서 인큐베이션을 계속하였다. 14,000 RPM에서 원심분리하여 35분 동안 용해액을 정화했다. 생성된 정화 용해액을 His-SELECT® 수지(Sigma, 20% 에탄올 중 50% 슬러리 20 mL, 30 mM TRIS pH 8.1, 10% 글리세롤, 220 mM NaCl로 2회 세척)와 함께 부드럽게 교반하면서 1시간 동안 4°C에서 배양했다. 수지 슬러리를 일회용 플라스틱 컬럼으로 옮기고 결합된 단백질이 용해액 구성요소로부터 충분히 세척된 것으로 간주될 때까지(약 6-8배 컬럼 부피) 10 mM 이미다졸, 250 mM NaCl, 30 mM TRIS pH 8.5, 10% 글리세롤로 세척했다. 그 다음, 수지를 사전에 따로 보관해 둔 세제 I-10 최종 완충액으로 철저히 세척한 후(약 3배 컬럼 부피), 250 mM 이미다졸, pH 8.1이 보충된 동일한 완충액으로 용출하였다. 효소 함유 분획을 수집하고 SDS-PAGE 분석에 기반하여 풀링하였다. 풀링된 분획을 순수 글리세롤로 최종 농도 50%로 희석하고 AmPPO 효소 또는 돌연변이체 ΔG210-AmPPO를 액체 형태로 -20°C에서 보관했다.

[0831] PPO 시험관내 검정

- [0832] 프로토포르피리노겐 IX(PPGIX)를 문헌(Jacobs and Jacobs, *Enzyme* 28: 206 (1982))에 기재된 바와 같이 나트륨 아말감으로 프로토포르피린 IX(PPIX)을 환원시켜 제조한다. 일단 제조되면 PPGIX 용액을 암소에 보관하고 모든 이후 조작은 암소에서 수행한다.
- [0833] 검정을 위한 기본 완충액은 50 mM TRIS pH 8.5, 160 mM NaCl, 2 mM DTT, 0.01% Triton X-100이었다. 소포제 B 에멀전(SigmaAldrich)을 Milli-Q 수로 2회 연속 1 대 10으로 희석하여 소포제 용액을 제조했다. 기본 완충액 중 AmPPO 또는 돌연변이체 ΔG210-AmPPO를 3-8 ug/ml 농도의 효소로 희석하여 완충액 A를 신선 제조했다. 2 ml의 환원된 2 mM PPIX를 60 ml의 기본 완충액에 첨가하고 빙초산을 사용하여 pH를 다시 8.5로 조정하여 완충액 B를 제조했다. 마지막으로 소포제 B(Sigma)를 0.01% 최종 농도로 첨가했다. 완충액 B는 불안정하며, 차광해야 하고, 이후 3시간 이내에 사용해야 한다.
- [0834] 384웰, 투명 바닥 플레이트를 검정을 위해 사용했다(형광 검정을 위해 검정색 플레이트가 바람직함). 각 시험 화합물을 DMSO 중 30 mM의 농도로 용해시켰다. 3회 시험된 시험 화합물, 부타페나실 대조군 및 DMSO 대조군을 플레이트의 웰에 1.2 μL 방울로 분배했다. 웰을 60 μL의 완충액 A로 희석하고 첫 번째 웰에서 20 μL를 제거하고 두 번째 웰에서 완충액 A인 경우 40 μL와 잘 혼합하고 두 번째 웰에서 20 μL를 제거하며 7회 희석을 거쳐 1부피 대 3부피로 연속 희석하여, 8개의 시험 웰이 생길 때까지 이러한 방식으로 희석을 계속하였다. 반응을 개시하기 위해, 40 μL의 완충액 B를 각 웰에 첨가하고 웰을 적어도 2회 부드럽게 혼합했다. 플레이트를 2000 rpm에서 1분 동안 원심분리하고 플레이트 판독기를 사용하여 상온에서 흡광도 또는 형광을 판독했다. IC₅₀은 곡선 저부가 0으로 제한되고 곡선 상부가 플레이트 특정 V_{평균}으로 제한되는 비선형 회귀 S자형 용량-반응 모델(GraphPad Prism, 가변 기술기)을 사용하여 계산하였다.
- [0835] 화합물 1 내지 38 및 40 내지 52는 각각 100 nM 미만의 IC₅₀을 가졌다.
- [0836] 실시예 B2. 본 발명의 화합물의 출현-후 제초 활성 시험
- [0837] 본 발명의 선택된 화합물을 아마란투스 레트로플렉서스(AMARE), 세타리아 이탈리아(SETIT), 및 코치아/바시아 스코파리아(*Kochia/Bassia scoparia*)(KCHSC)에 대해 100 ppm 농도로 스크리닝했다.
- [0838] PPO 감수성 종자를 Miracle-Gro 포팅 혼합물(Scotts Miracle-Gro Company, Marysville, OH, USA) 함유 사분면으로 5" x 5" 화분에 파종하고 적절한 성장 조건(온도 26/22℃, 광주기 16/8시간 광 주/야간, 광 강도 300 μmol m⁻² s⁻¹, LED 램프로 보충)으로 Conviron 성장 챔버에서 성장시켰다. 성장 챔버의 상대 습도는 약 65%로 유지하였다. 식물을 2-4엽 단계까지 성장시키고 종당 사분면당 5-8개의 식물로 숙아냈다.
- [0839] 화합물은 25% 아세톤, 1% 작물 오일 농축액(COC-Agridex), 0.1% Tween-20 및 2.5% 황산암모늄(AMS) 중 제형화하였다. 3개의 복제 포트를 각 화합물로 처리했다. 활성 화합물을 제외하고 상기 제형물로 구성된 처리를 처리 대조군(TC)으로 적용하였다. 269 kPa에서 187-200 L ha⁻¹에 전달하도록 검정된 8003 플랫 팬 노즐이 장착된 실험실 분무 챔버 내 시험 화합물 용액으로 식물을 처리했다. 식물을 성장 챔버에 다시 배치하고 처리 7일 후(DAT) TC와 비교하여 시각적 손상%를 평가했다. 표 3에 제시된 데이터에서 A는 제어 백분율을 나타내며, 100% 제어는 잡초 성장의 완전한 억제를 표시한다.
- [0840] 표 3에 나타난 바와 같이, 대표 화합물 2, 37, 52는 100백만분율(PPM) 농도에서 잡초 종에 대해 우수한 제초 활성을 나타냈다.

표 3

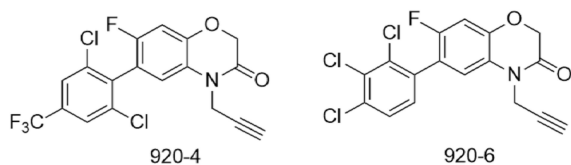
화합물 적용 7일 후 본 발명의 선택된 화합물의 출현 후 제초 활성

화합물 번호	출현 후 제어%(100 PPM)		
	AMARE	SETIT	KCHSC
2	98	58	75
37	100	58	92
52	100	72	93

[0841]

[0842] 실시예 B3. 작물 오일 농축액 아주반트(COC)를 포함하는 및 포함하지 않는 잎 침투 및 이동 시험.

[0843] 일본 특허 출원 번호 06321920의 화합물 920-4 및 920-6과 함께 본 발명의 선택된 화합물이 화합물 큐티클 침투를 증가시키기 위해 아주반트를 포함하거나 포함하지 않고 적용될 때 풀 잡초 종에서의 잎 침투, 전위 및 제초 활성에 대해 시험하였다.



[0844]

[0845] 4 내지 5개의 PPO 감수성 세타리아 이탈리아(조(Foxtail millet)) 종자(Ernst Conservation Seeds, Meadville, PA)를 Miracle-Gro™ 포팅 혼합물(Scotts Miracle-Gro Company, Marysville, OH, USA)을 함유하는 1.5 x 1.5인치 6 셀 플러그 삽입물 각각에 파종하고 적절한 성장 조건(온도 26/22℃, 광 주기 16/8시간 광 주/야간 및 광 강도 300 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$, LED 램프로 보충)으로 Conviron 성장 챔버에서 성장시켰다. 성장 챔버의 상대 습도는 약 65%로 유지하였다. 식물을 1-2엽 단계(1개의 확장된 잎 및 1개의 나오는 잎)까지 성장시키고 셀당 하나의 식물로 숙아냈다.

[0846] 시험 화합물을 1% v/v 작물 오일 농축액(COC, Agridex)을 첨가하고 또는 첨가하지 않고 25% 아세톤, 0.1% Tween-20 및 2.5% 황산암모늄(AMS) 중 1.5 mM의 최종 농도로 제형화하였다. 2개의 화합물 용액 각각에 있어서(COC 포함 또는 비포함) 총 6 μL 를 출현된 세타리아 이탈리아 잎의 측 표면에 3 x 2 μL 방울로 적용하였다. 6개의 복제 식물을 각 화합물로 처리했다. 활성 화합물을 제외하고 상기 제형물로 구성된 처리를 처리 대조군(TC)으로 적용하였다. 식물을 성장실에 다시 배치하고, 처리 7일 후 TC와 비교하여 전체 시각적 손상%에 대해 평가했다. 식물을 또한 일반, 물관부 및 체관부 화합물 이동성을 각각 추정하기 위해 액적 적용 부위의 선단이 형성 및 기부이행성 부위에서 PPO 억제를 표시하는 급성 괴사에 대해 평가하였다. 일반적으로, 작용 부위에만 괴사가 있는 화합물은 이동성이 불량한 것으로 간주된 반면, 나오는 잎의 괴사는 세포내(symplastic) 체관부 이동을 표시하고, 적용된 잎에서만 잎 기부부터 선단까지의 괴사는 세포외(apoplastic) 목관부 이동을 표표시한.

[0847] 표 4에 제시된 데이터는 식물 및 잎 손상%가 0%로 간주되는 TC 처리와 대비된다. "A"는 80 내지 100%의 잎 또는 식물 손상 백분율을 표시한다. "B"는 20-80%의 잎 또는 식물 손상 백분율을 표시한다. "C"는 20% 미만의 제어 백분율을 표시한다.

[0848] 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 번호 2, 37 및 52는 놀랍게도 화합물 920-4 및 920-6과 비교하여 상당히 개선된 잎 전위를 나타냈다.

표 4

시험된 화합물에 대한 목관부 및 체관부 이동성.

화합물 번호	목관부 이동성		체관부 이동성	
	COC	COC 없음	COC	COC 없음
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

[0849]

[0850]

화합물 920-4 및 920-6을 또한 실시예 34에 상술된 바와 같이 제조 활성화에 대해 평가하고 표 5에 나타난 바와 같이 본 발명의 화합물과 비교하였다. 본 발명의 화합물에 대한 제조 활성화의 예상치 못한 개선이 관찰되었다.

표 5

화합물 2, 37 및 52와 비교하여 일본 특허 출원 번호 06321920의 화합물 920-4 및 920-6의 제조 활성화

화합물 번호	출현 후 제어%(100 PPM)		
	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

[0851]

[0852]

실시예 B4. dG210 돌연변이를 갖는 PPO 저항성 잡초의 제어

[0853]

PPO dG210 돌연변이체 큰키 물대마(아마란투스 투베르쿨라투스) 집단을 제어하는 화합물 2의 유효성을 평가하기 위해 밭 실험을 수행하였다. 몇몇 상업용 PPO 제초제가 이 잡초 집단을 제어하지 못했다는 기록 문헌 때문에 밭 위치를 선택했다. 밭은 표준 통상적 경작 방식으로 준비하였으며 배양식 이산화탄소 가압 분무기를 사용하여 190 L/ha 부피로 상이한 제초제 처리를 적용하였다. 4회 반복되는 무작위 완전 블록 레이아웃으로 배열된 길이 10 m x 폭 3 m의 구획에서 출현 전 단계(식재 1일 후) 대두에 적용했다. 제초제는 식생이 없는 토양에 표면 적용하였다.

[0854]

제초제 처리는 10% 유화 농축액으로 제형화된 화합물 2와 하기 시판 제초제를 포함하였다: 플루미옥사진 51, 플루미옥사진의 51% 수화성 과립 제형(RedEagle International LLC); Zidua SC, 피록사설펜의 41% 현탁 농축액 제형(BASF Corporation); 및 Spartan, 설펜트라존의 40% 건조 유동성 제형(FMC Corporation).

[0855]

상이한 잡초 종 출현 및 발생을 제초제 적용 4주 후에 평가하고 처리되지 않은 대조군 처리 대비 성장 제어%로 정량했으며, 전체 제어의 부재는 0%이고 완전 제어는 100%였다. 표 6은 상이한 제초제 처리에 대한 제어 정도

및 플루미옥사진, 설펜트라존 및 피록사설펜 대비 화합물 2의 상당히 개선된 생물학적 활성을 나타낸다. 표의 데이터는 화합물 2가 실험에서 조사된 다른 시판 제초제보다 저항성 잡초 제어에 더 효과적이었음을 표시한다. 또한, 도 2a 및 2b를 참고한다.

표 6

화합물	비율(g ai/ha)	잡초 성장 제어(%)
미처리 대조군	-	0
화합물 2	30	65
화합물 2	60	97
화합물 2	90	100
플루미옥사진	70	43
설펜트라존	140	81
피록사설펜	280	64

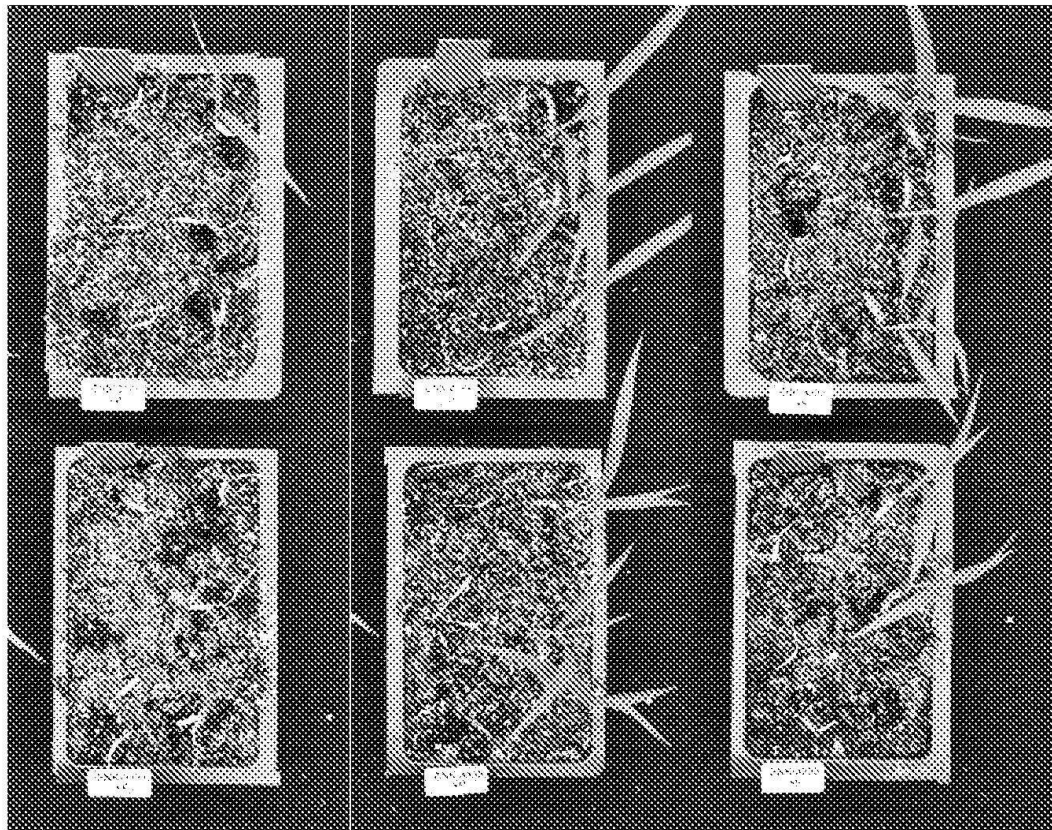
[0856]

[0857]

본 발명의 추가 구현에는 청구범위, 설명 및 실시예로부터 뚜렷하다. 본 발명의 요지 사안에 대해 위에서 언급된 특징 및 아래에서 계속 예시될 특징은 본 발명의 범위를 벗어나지 않고, 각각의 특징 경우에 주어진 조합뿐만 아니라 다른 조합으로도 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.

도면

도면1a

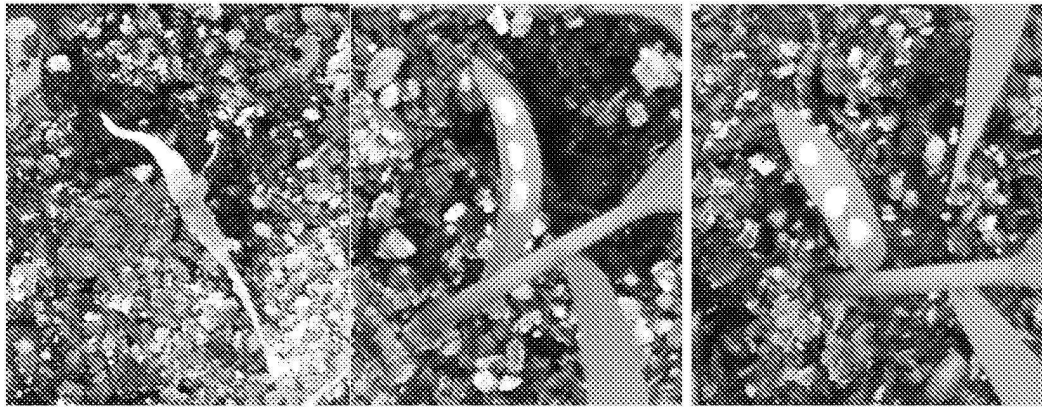


화합물 2

920-4

920-6

도면1b



화합물 2

920-4

920-6

도면2a



도면2b

