

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7289827号
(P7289827)

(45)発行日 令和5年6月12日(2023.6.12)

(24)登録日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 0 1 N 43/58 (2006.01)

A 0 1 N 43/58

A

A 0 1 N 43/713 (2006.01)

A 0 1 N 43/713

A 0 1 N 47/40 (2006.01)

A 0 1 N 47/40

Z

A 0 1 N 57/24 (2006.01)

A 0 1 N 57/24

1 0 3 B

請求項の数 22 (全173頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-508608(P2020-508608)

(86)(22)出願日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(65)公表番号 特表2020-531458(P2020-531458
A)

(43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/072280

(87)国際公開番号 WO2019/034757

(87)国際公開日 平成31年2月21日(2019.2.21)

審査請求日 令和3年8月13日(2021.8.13)

(31)優先権主張番号 201711029217

(32)優先日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

(73)特許権者 519295993

シンジェンタ パーティシペーションズ
アーゲースイス 4 0 5 8 パーゼル ローゼンタ
ールシュトラッセ 6 7

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

最終頁に続く

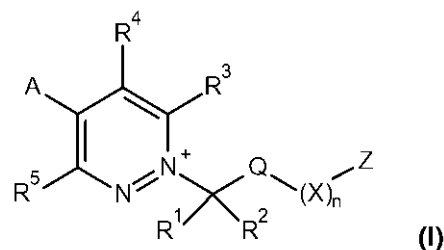
(54)【発明の名称】 除草化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から

20

選択され；

R^1 が、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される場合、 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合されている炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；

Qは、 $(CR^{1a}R^{2b})_m$ であり；

mは、0、1、2又は3であり；

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から独立して選択され；又は

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合されている炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；及び

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-N(R^6)_2$ からなる群から独立して選択され；

各 R^6 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{7a} は、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{15a}$ からなる群から独立して選択され；

R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；又は

R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合されている窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々に選択される1個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい4～6員ヘテロシクリル環を形成し；及び

Aは、1、2、3又は4個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルであり、ここで、前記ヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2、3又は4個の R^8 置換基によって置換されていてもよく、

Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、N- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアミノ、 $-C(R^6)=NOR^6$ 、フェニル、N及びOから個々に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリル並びにN、O及びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

Aが3又は4個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR$

10

20

30

40

50

R^{16} 、 R^{17} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；及び

各 R^9 は、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；

Xは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリアル並びにN、O及びSから個々に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリアル又はヘテロシクリル部分は、1又は2個の R^9 置換基によって置換されていてもよく、上記の CR^1R^2 、Q及びZ部分は、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリアル又はヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得；

nは、0又は1であり；

Zは、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-OC(O)NHOR^{11}$ 、 $-OC(O)NHCN$ 、 $-NR^6C(O)NHOR^{11}$ 、 $-NR^6C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NHCN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHCN$ 、 $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHCN$ 、 $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-N(OH)C(O)R^{15}$ 、 $-ONHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-P(O)H(OR^{10})$ 、 $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 及びテトラゾールからなる群から選択され；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル又はベンジルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{13} は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及びフェニルからなる群から選択され；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{15a} は、フェニルであり、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{16} 及び R^{17} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され；又は

R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合されている窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々に選択される1個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい4～6員ヘテロシクリル環を形成し；及び

R^{18} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；及び

rは、0、1又は2である）

10

20

30

40

50

の化合物又はその農業経済学的に許容可能な塩若しくは両性イオン性種。

【請求項 2】

R^1 及び R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ からなる群から独立して選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

m は、1 又は 2 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

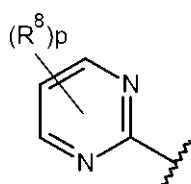
【請求項 6】

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

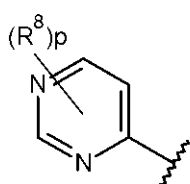
【請求項 7】

A は、以下の式 A - I ～ A - VII

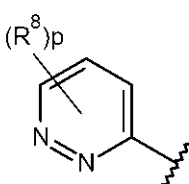
【化 2】



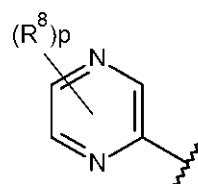
A-I



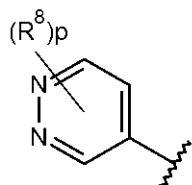
A-II



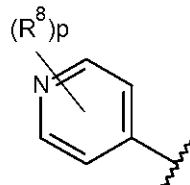
A-III



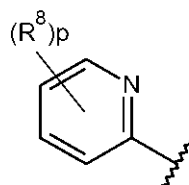
A-IV



A-V



A-VI



A-VII

(式中、波線は、式 (I) の化合物の残部に対する結合点を定義し、 p は、0、1 又は 2 であり、及び R^8 は、請求項 1 において定義されているとおりである) からなる群から選択される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

A は、以下の式 A - I ～ A - V

10

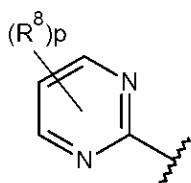
20

30

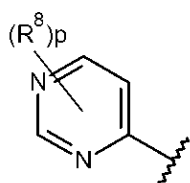
40

50

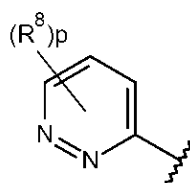
【化 3】



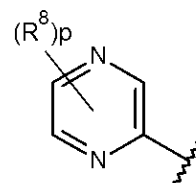
A-I



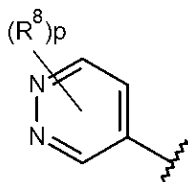
A-II



A-III



A-IV



A-V

10

(式中、波線は、式(I)の化合物の残部に対する結合点を定義し、 p は、0、1又は2であり、及び R^8 は、請求項1において定義されているとおりである) かなる群から選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

20

Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_1\sim C_6$ ハロアルキルかなる群から独立して選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

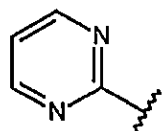
【請求項 10】

Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、クロロ、フルオロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、メチル及びトリフルオロメチルかなる群から独立して選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

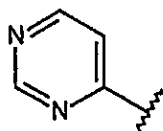
30

【請求項 11】

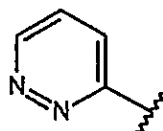
Aは、以下の式A'-I～A'-V



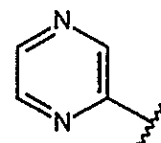
A'-I



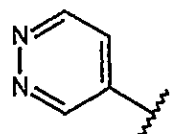
A'-II



A'-III



A'-IV



A'-V

40

(式中、波線は、式(I)の化合物の残部に対する結合点を定義する) かなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

50

Zは、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 及び
 $P(O)(R^{13})(OR^{10})$ からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項
 に記載の化合物。

【請求項13】

Zは、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2OH$ である、請求項1～12のいずれか一項に記
 載の化合物。

【請求項14】

nは、0である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

除草的に有効な量の、請求項1～14のいずれか一項に記載の式(I)の化合物と、農
 芸化学的に許容可能な希釈剤又はキャリアとを含む農芸化学的組成物。 10

【請求項16】

不要な植物の生長を防除する方法であって、請求項1～14のいずれか一項に記載の式
 (I)の化合物又は請求項15に記載の除草組成物を前記不要な植物又はその生息地に適
 用するステップを含む方法。

【請求項17】

請求項1～14のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を調製するプロセスであって、
 (i)

(a)式(H)

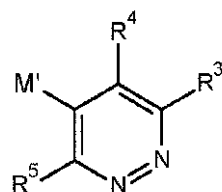
A-Hal

20

式(H)

(式中、Aは、請求項1、7又は8のいずれか一項に定義されているとおりであり、及び
 Halは、ハロゲン基、トリフレート基、メシレート基、又はトシレート基である)
 の化合物を式(J)

【化4】

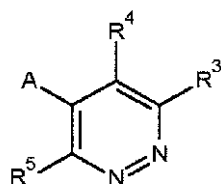


式(J)

30

(式中、R³、R⁴及びR⁵は、請求項1、5又は6のいずれか一項に定義されているとお
 りであり、及びM'は、有機スタナン又は有機ボランである)
 の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式(X)

【化5】



式(X)

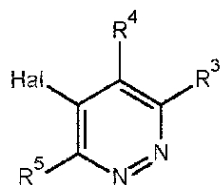
40

の化合物を与えるステップ、又は

(b)式(K)

50

【化 6】



式(K)

(式中、R³、R⁴及びR⁵は、請求項1、5又は6のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びHalは、ハロゲン基、トリフレート基、メシレート基、又はトシレート基である)

の化合物を式(L)

A - M'

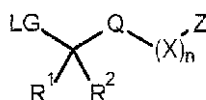
式(L)

(式中、Aは、請求項1、7又は8のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びM'は、有機スタナン又は有機ボランである)

の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式(X)の化合物を与えるステップのいずれか；

(ii) 式(X)の化合物を式(W)

【化 7】



式(W)

(式中、R¹、R²、Q、X、Z及びnは、請求項1、2、3、4、12、13又は14のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びLGは、ハロゲン基、トリフレート基、メシレート基、又はトシレート基である)

のアルキル化剤と不活性溶剤又は不活性溶剤の混合物中において - 78 ~ 150 の温度で反応させて、式(I)の化合物を与えるステップ；

(iii) 任意に、式(I)の化合物を好適な酸の存在下で部分的又は完全に加水分解するステップ

を含むプロセス。

【請求項 18】

請求項1～14のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、請求項17に記載の式(J)の化合物の使用。

【請求項 19】

式(J)の化合物について、M'は、トリブチルスタナンである、請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

請求項1～14のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、請求項17に記載の式(X)の化合物の使用。

【請求項 21】

前記式(X)の化合物は、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン、2 - ピリダジン - 4 - イルピラジン及び4 - ピリダジン - 4 - イルピリダジンからなる群から選択される、請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン及び2 - ピリダジン - 4 - イルピラジンからなる群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、除草的に活性なピリダジン誘導体並びにこのような誘導体の調製に用いられるプロセス及び中間体に関する。本発明は、このような誘導体を含む除草組成物並びに望ましくない植物の成長の制御のためのこのような化合物及び組成物の使用、特に有用な植物の作物における雑草の防除のための使用にさらに及ぶ。

10

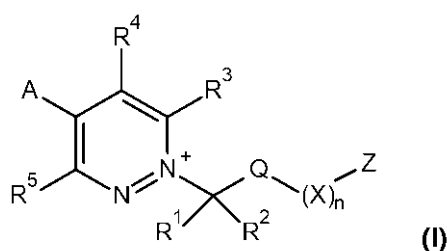
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

本発明は、本明細書において定義される式(I)のピリダジン誘導体が意外なほどに良好な除草活性を示すという知見に基づいている。従って、本発明によれば、式(I)：

【化1】



20

(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択され；

30

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^1 が、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される場合、 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；

40

Qは、 $(CR^{1a}R^{2b})_m$ であり；

mは、0、1、2又は3であり；

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から独立して選択され；又は

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ

50

、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-N(R^6)_2$ からなる群から独立して選択され；
 各 R^6 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；
 各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$
 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択され；
 各 R^{7a} は、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$
 及び $-C(O)NR^{16}R^{15a}$ からなる群から独立して選択され；
 R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、
 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、
 前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって任意選
 択により置換され；又は
 R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々
 に選択される1個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む4～6員ヘテロシクリル環を
 形成し；及び
 Aは、1、2、3又は4個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルであり、ここで、ヘテ
 ロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2、3又は4個の R^8 置換基によって任意
 選択により置換され得、
 Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ
 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^6S$
 $(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)$
 $2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 C
 $3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$
 ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、ヒドロ
 キシ $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ ハロア
 ルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 C
 $3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、 $N-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアミノ、 $-C(R^6) = NOR^6$ 、
 フェニル、N及びOから個々に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロ
 シクリル並びにN、O及びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含
 む5又は6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル、
 ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9
 置換基によって任意選択により置換され；又は
 Aが3又は4個の置換基によって置換される場合、各 R^8 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-N$
 HR^7 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；及び
 各 R^9 は、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ア
 ルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から独立して選
 択され；
 Xは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから個々に選択される1、2
 、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリアル並びにN、O及びSから個々
 に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリルからなる群から
 選択され、ここで、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリアル又はヘテロシクリル
 部分は、1又は2個の置換基（同じであるか又は異なり得、 R^9 から選択される）によって
 任意選択により置換され、上記の CR^1R^2 、Q及びZ部分は、前記シクロアルキル、フェ
 ニル、ヘテロアリアル又はヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得；
 nは、0又は1であり；
 Zは、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)$
 $NHCN$ 、 $-OC(O)NHOR^{11}$ 、 $-OC(O)NHCN$ 、 $-NR^6C(O)NHOR^{11}$ 、
 $-NR^6C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OC(O)NHS(O)$
 $2R^{12}$ 、 $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、
 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)$
 OR^{10} 、 $-OS(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NHCN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$

10

20

30

40

50

、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHCN$ 、 $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHCN$ 、 $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-N(OH)C(O)R^{15}$ 、 $-ONHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-P(O)H(OR^{10})$ 、 $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 及びテトラゾールからなる群から選択され；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル又はベンジルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；

10

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；

R^{13} は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及びフェニルからなる群から選択され；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；

20

R^{15a} は、フェニルであり、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；

R^{16} 及び R^{17} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され；又は

R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合される窒素原子と一緒に、 N 、 O 及び S から個々に選択される 1 個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{18} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換され；及び

30

r は、0、1 又は 2 である）

の化合物又はその農業経済学的に(agronomically)許容可能な塩若しくは両性イオン性種が提供される。

【0003】

本発明の第 2 の態様によれば、除草的に有効な量の式 (I) の化合物と、農芸化学的に許容可能な希釈剤又はキャリアとを含む農芸化学的組成物が提供される。このような農業用組成物は、少なくとも 1 種の追加の有効成分をさらに含み得る。

【0004】

本発明の第 3 の態様によれば、望ましくない植物の生長を防除又は予防する方法であって、除草的に有効な量の式 (I) の化合物又はこの化合物を有効成分として含む組成物は、前記植物、その一部又はその生息地に適用される、方法が提供される。

40

【0005】

本発明の第 4 の態様によれば、除草剤としての式 (I) の化合物の使用が提供される。

【0006】

本発明の第 5 の態様によれば、式 (I) の化合物の調製のプロセスが提供される。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本明細書において用いられる場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）又はヨウ素（ヨード）、好ましくはフッ素、塩素又は臭素を指す。

50

【 0 0 0 8 】

本明細書において用いられる場合、シアノは、 $-CN$ 基を意味する。

【 0 0 0 9 】

本明細書において用いられる場合、ヒドロキシは、 $-OH$ 基を意味する。

【 0 0 1 0 】

本明細書において用いられる場合、ニトロは、 $-NO_2$ 基を意味する。

【 0 0 1 1 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、炭素及び水素原子のみから構成され、不飽和を含まず、1～6個の炭素原子を有し、且つ単結合によって分子の残部に結合している直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカルを指す。 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_2$ アルキルは、相応に解釈されるべきである。 $C_1 \sim C_6$ アルキルの例としては、これらに限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル及び1-ジメチルエチル(t-ブチル)が挙げられる。

10

【 0 0 1 2 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」という用語は、一般に上記に定義されているとおり、 R_a が $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルである式 $-OR_a$ のラジカルを指す。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、相応に解釈されるべきである。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシの例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びt-ブトキシが挙げられる。

20

【 0 0 1 3 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、1個以上の同じであるか又は異なるハロゲン原子によって置換されている、一般に上記に定義されている $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルを指す。 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルは、相応に解釈されるべきである。 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルの例としては、これらに限定されないが、クロロメチル、フルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び2,2-トリフルオロエチルが挙げられる。

【 0 0 1 4 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」という用語は、炭素及び水素原子のみから構成され、(E)又は(Z)立体構成のいずれかであり得る少なくとも1つの二重結合を含み、2～6個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合している直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。 $C_2 \sim C_4$ アルケニルは、相応に解釈されるべきである。 $C_2 \sim C_6$ アルケニルの例としては、これらに限定されないが、プロブ-1-エニル、アリル(プロブ-2-エニル)及びブタ-1-エニルが挙げられる。

30

【 0 0 1 5 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル」という用語は、1個以上の同じであるか又は異なるハロゲン原子によって置換されている、一般に上記に定義されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルラジカルを指す。 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニルの例としては、これらに限定されないが、クロロエチレン、フルオロエチレン、1,1-ジフルオロエチレン、1,1-ジクロロエチレン及び1,1,2-トリクロロエチレンが挙げられる。

40

【 0 0 1 6 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」という用語は、炭素及び水素原子のみから構成され、少なくとも1つの三重結合を含み、2～6個の炭素原子を有し、且つ単結合によって分子の残部に結合している直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。 $C_2 \sim C_4$ アルキニルは、相応に解釈されるべきである。 $C_2 \sim C_6$ アルキニルの例としては、これらに限定されないが、プロブ-1-イニル、プロバルギル(プロブ-2-イニル)及びブタ-1-イニルが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」という用語は、1個以上の同じであるか又は異なるハロゲン原子によって置換されている、上記に定義されてい

50

る $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を指す。 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシは、相応に解釈されるべきである。 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシの例としては、これらに限定されないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシが挙げられる。

【0018】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_b が $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルラジカルであり、及び一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_1 \sim C_3$ アルキレンラジカルである式 $R_b - O - R_a -$ のラジカルを指す。

【0019】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_b が $C_1 \sim C_3$ アルキルラジカルであり、及び一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_1 \sim C_3$ アルキレンラジカルである式 $R_b - O - R_a -$ のラジカルを指す。

【0020】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - 」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_b が $C_1 \sim C_3$ アルキルラジカルであり、及び一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_1 \sim C_3$ アルキレンラジカルである式 $R_b - O - R_a - O -$ のラジカルを指す。

【0021】

本明細書において用いられる場合、「 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_3 \sim C_6$ アルケニルラジカルである式 $- O R_a$ のラジカルを指す。

【0022】

本明細書において用いられる場合、「 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_3 \sim C_6$ アルキニルラジカルである式 $- O R_a$ のラジカルを指す。

【0023】

本明細書において用いられる場合、「ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、1個以上のヒドロキシ基によって置換されている、一般に上記に定義されている $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルを指す。

【0024】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルである式 $- C(O) R_a$ のラジカルを指す。

【0025】

本明細書において用いられる場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルである式 $- C(O) O R_a$ のラジカルを指す。

【0026】

本明細書において用いられる場合、「アミノカルボニル」という用語は、式 $- C(O) N H_2$ のラジカルを指す。

【0027】

本明細書において用いられる場合、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」という用語は、飽和又は部分飽和であり、且つ3～6個の炭素原子を含有する安定な単環式環ラジカルを指す。 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルは、相応に解釈されるべきである。 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0028】

本明細書において用いられる場合、「 $C_3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル」という用語は、1

10

20

30

40

50

個以上の同じであるか又は異なるハロゲン原子によって置換されている、一般に上記に定義されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルラジカルを指す。 $C_3 \sim C_4$ ハロシクロアルキルは、相応に解釈されるべきである。

【 0 0 2 9 】

本明細書において用いられる場合、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルラジカルである式 - OR_a のラジカルを指す。

【 0 0 3 0 】

本明細書において用いられる場合、「 $N - C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアミノ」という用語は、一般に上記に定義されているとおり R_a が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルラジカルである式 - NHR_a のラジカルを指す。

10

【 0 0 3 1 】

本明細書において用いられる場合、別段の定めがある場合を除き、「ヘテロアリアル」という用語は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員単環式芳香族環を指す。ヘテロアリアルラジカルは、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合し得る。ヘテロアリアルの例としては、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピリジニルが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

20

本明細書において用いられる場合、別段の定めがある場合を除き、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む安定な 4 ~ 6 員非芳香族単環式環ラジカルを指す。ヘテロシクリルラジカルは、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合し得る。ヘテロシクリルの例としては、これらに限定されないが、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソキサゾリル、ジオキサソラニル、モルホリニル又は - ラクタミルが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

式 (I) の化合物中における 1 個以上の場合により不斉の炭素原子の存在は、その化合物が、キラル異性形態、すなわち鏡像異性形態又はジアステレオ異性形態で生じ得ることを意味する。また、アストロブ異性体は、単結合に係る回転の制限の結果として生じ得る。式 (I) は、すべてのこれらの可能性のある異性形態及びその混合物を含むことが意図されている。本発明は、式 (I) の化合物に係るすべてのこれらの可能性のある異性形態及びその混合物を含む。同様に、式 (I) は、存在する場合、すべての可能性のある互変異性体 (ラクタム - ラクチム互変異性及びケト - エノール互変異性を含む) を含むことが意図されている。本発明は、式 (I) の化合物に係るすべての可能性のある互変異性形態を含む。同様に、二置換されたアルケンが存在する場合、これらは、E 若しくは Z 形態で又はいずれかの割合における両方の混合物として存在し得る。本発明は、式 (I) の化合物について、すべてのこれらの可能な異性形態及びその混合物を含む。

30

40

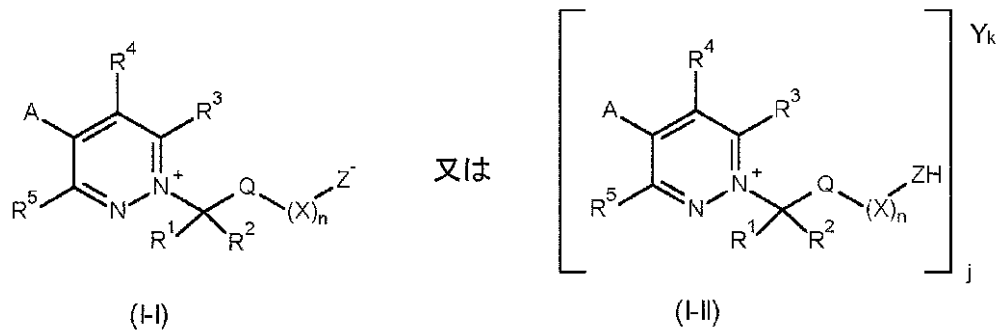
【 0 0 3 4 】

式 (I) の化合物は、典型的には、農業経済学的に許容可能な塩、双性イオン又は双性イオンの農業経済学的に許容可能な塩の形態で提供される。本発明は、このような農業経済学的に許容可能な塩、双性イオン及びすべての割合でのその混合物のすべてを包含する。

【 0 0 3 5 】

例えば、Z が酸性プロトンを含む式 (I) の化合物は、以下に示す双性イオン (式 (I - I) の化合物) 又は農業経済学的に許容可能な塩 (式 (I - II) の化合物) :

【化 2】



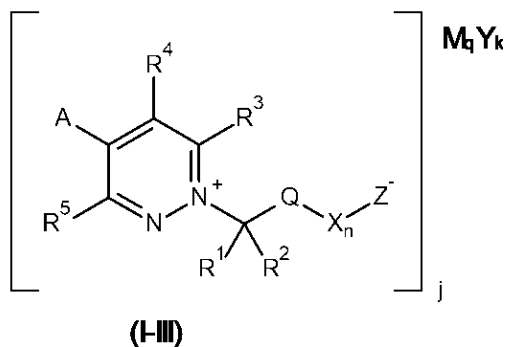
10

(式中、Yは、農業経済学的に許容可能なアニオンを表し、且つj及びkは、アニオンYのそれぞれの電荷に応じて1、2又は3から選択され得る整数を表す)として存在し得る。

【0036】

式(I)の化合物は、以下に示す双性イオンの農業経済学的に許容可能な塩(式(I-I-I)の化合物)：

【化 3】



20

(式中、Yは、農業経済学的に許容可能なアニオンを表し、Mは、農業経済学的に許容可能なカチオン(ピリダジニウムカチオンに追加して)を表し、且つ整数j、k及びqは、アニオンYのそれぞれ及びカチオンMのそれぞれの電荷に応じて1、2又は3から選択される)としても存在し得る。

30

【0037】

従って、式(I)の化合物が本明細書においてプロトン化形態で表記される場合、当業者は、非プロトン化形態又は1つ以上の関連する対イオンと共に塩形態で等しく表され得ることを理解するであろう。

【0038】

本発明の一実施形態では、kが2であり、jが1であり、及びYが、ハロゲン、トリフルオロアセテート及びペンタフルオロプロピオネートからなる群から選択される式(I-I-I)の化合物が提供される。この実施形態において、環A中の窒素原子は、プロトン化され得るか、又はR¹、R²、Q若しくはX中の窒素原子は、プロトン化され得る(例えば、表A中の化合物A234又はA235を参照されたい)。好ましくは、式(I-I-I)の化合物において、kは、2であり、jは、1であり、及びYは、クロリドであり、ここで、環A中の窒素原子は、プロトン化されている。

40

【0039】

アニオンYによって表される本発明の好適な農業経済学的に許容可能な塩としては、これらに限定されないが、クロリド、プロミド、ヨージド、フッ化物、2-ナフタレンスルホネート、アセテート、アジペート、メトキシド、エトキシド、プロポキシド、ブトキシド、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、バイカーボネート、バイス

50

ルフェート、バイタルテート、ブチルスルフェート、ブチルスルホネート、ブチレート、カンフォレート、カンシレート、カプレート、カプロエート、カプリレート、カーボネート、シトレート、ジホスフェート、エデテート、エジシレート、エナンテート、エタンジスルホネート、エタンスルホネート、エチルスルフェート、ホルメート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルコロネート、グルタメート、グリセロホスフェート、ヘプタデカノエート、ヘキサデカノエート、水素スルフェート、ヒドロキシド、ヒドロキシナフトエート、イセチオネート、ラクテート、ラクトピオネート、ラウレート、マレエート、マレエート、マンデレート、メシレート、メタンジスルホネート、メチルスルフェート、ムケート、ミリステート、ナプシレート、ナイトレート、ノナデカノエート、オクタデカノエート、オキサレート、ペラルゴネート、ペンタデカノエート、ペンタフルオロプロピオネート、パークロレート、ホスフェート、プロピオネート、プロプルスルフェート、プロプルスルホネート、コハク酸塩、スルフェート、タルタレート、トシレート、トリデシレート、トリフレート、トリフルオロアセテート、ウンデシリネート及びバレレートが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

Mによって表される好適なカチオンとしては、これらに限定されないが、金属、アミンの共役酸及び有機カチオンが挙げられる。好適な金属の例としては、アルミニウム、カルシウム、セシウム、銅、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、鉄及び亜鉛が挙げられる。好適なアミンの例としては、アリルアミン、アンモニア、アミルアミン、アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、ブテニル - 2 - アミン、ブチルアミン、ブチルエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、デシルアミン、ジアミルアミン、ジブチルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチレントリアミン、ジヘブチルアミン、ジヘキシルアミン、ジイソアミルアミン、ジイソプロピルアミン、ジメチルアミン、ジオクチルアミン、ジプロパノールアミン、ジプロパルギルアミン、ジプロピルアミン、ドデシルアミン、エタノールアミン、エチルアミン、エチルブチルアミン、エチレンジアミン、エチルヘブチルアミン、エチルオクチルアミン、エチルプロパノールアミン、ヘプタデシルアミン、ヘブチルアミン、ヘキサデシルアミン、ヘキセニル - 2 - アミン、ヘキシルアミン、ヘキシルヘブチルアミン、ヘキシルオクチルアミン、ヒスチジン、インドリン、イソアミルアミン、イソブタノールアミン、イソブチルアミン、イソプロパノールアミン、イソプロピルアミン、リシン、メグルミン、メトキシエチルアミン、メチルアミン、メチルブチルアミン、メチルエチルアミン、メチルヘキシルアミン、メチルイソプロピルアミン、メチルノニルアミン、メチルオクタデシルアミン、メチルペンタデシルアミン、モルホリン、N , N - ジエチルエタノールアミン、N - メチルピペラジン、ノニルアミン、オクタデシルアミン、オクチルアミン、オレイルアミン、ペンタデシルアミン、ペンテニル - 2 - アミン、フェノキシエチルアミン、ピコリン、ピペラジン、ピペリジン、プロパノールアミン、プロピルアミン、プロピレンジアミン、ピリジン、ピロリジン、sec - ブチルアミン、ステアリルアミン、タローアミン、テトラデシルアミン、トリブチルアミン、トリデシルアミン、トリメチルアミン、トリヘブチルアミン、トリヘキシルアミン、トリイソブチルアミン、トリイソデシルアミン、トリイソプロピルアミン、トリメチルアミン、トリペンチルアミン、トリプロピルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン及びウンデシルアミンが挙げられる。好適な有機カチオンの例としては、ベンジルトリブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウム、ベンジルトリフェニルホスホニウム、コリン、テトラブチルアンモニウム、テトラブチルホスホニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラエチルホスホニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラメチルホスホニウム、テトラプロピルアンモニウム、テトラプロピルホスホニウム、トリブチルスルホニウム、トリブチルスルホキソニウム、トリエチルスルホニウム、トリエチルスルホキソニウム、トリメチルスルホニウム、トリメチルスルホキソニウム、トリプロプルスルホニウム及びトリプロプルスルホキソニウムが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

Zが酸性プロトンを含む好ましい式 (I) の化合物は、(I - I) 又は (I - I I) の

いずれかとして表され得る。式 (I - II) の化合物について、Y がクロリド、ブロミド、ヨージド、ヒドロキシド、バイカーボネート、アセテート、ペンタフルオロプロピオネート、トリフレート、トリフルオロアセテート、メチルスルフェート、トシレート及びナイトレートであり、ここで、j 及び k が 1 である場合、塩が重要である。好ましくは、Y は、クロリド、ブロミド、ヨージド、ヒドロキシド、バイカーボネート、アセテート、トリフルオロアセテート、メチルスルフェート、トシレート及びナイトレートであり、ここで、j 及び k は、1 である。式 (I - II) の化合物について、Y がカーボネート及びビスルフェートであり、ここで、j が 2 であり、且つ k が 1 である場合及び Y がホスフェートであり、ここで、j が 3 であり、且つ k が 1 である場合にも塩が重要である。

【0042】

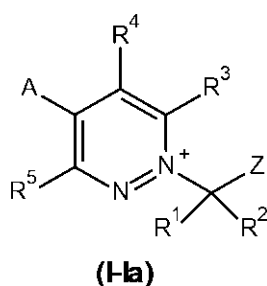
10

適切な場合、式 (I) の化合物は、N - オキシドの形態でもあり得る (及び / 又はそれとして用いられ得る)。

【0043】

m が 0 であり、及び n が 0 である式 (I) の化合物は、以下に示す式 (I - Ia) :

【化 4】



20

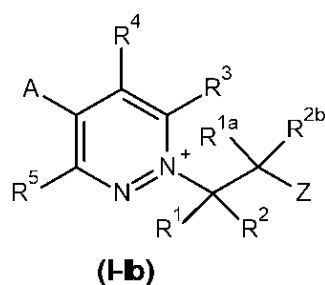
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A 及び Z は、式 (I) の化合物について定義されているとおりである)

の化合物によって表され得る。

【0044】

m が 1 であり、及び n が 0 である式 (I) の化合物は、以下に示す式 (I - Ib) :

【化 5】



30

(式中、R¹、R²、R^{1a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、A 及び Z は、式 (I) の化合物について定義されているとおりである)

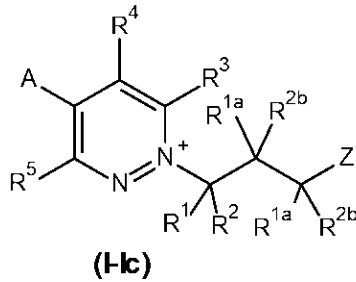
の化合物によって表され得る。

【0045】

m が 2 であり、及び n が 0 である式 (I) の化合物は、以下に示す式 (I - Ic) :

40

【化 6】



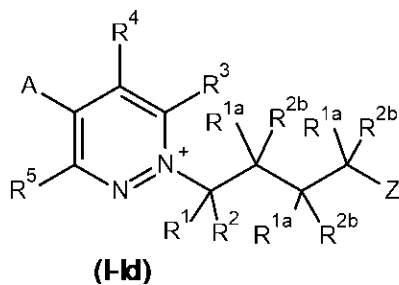
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 及び Z は、式(I)の化合物について定義されているとおりである)
の化合物によって表され得る。

【0046】

m が3であり、及び n が0である式(I)の化合物は、以下に示す式(I-I d)：

【化 7】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 及び Z は、式(I)の化合物について定義されているとおりである)
の化合物によって表され得る。

【0047】

以下のリストは、本発明に係る式(I)の化合物を参照して、置換基 n 、 m 、 r 、 A 、 Q 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} に対する好ましい定義を含む定義を提供する。これらの置換基のいずれか1つについて、以下に示される定義のいずれかは、以下又は本明細書の他の箇所に示されるいずれかの他の置換基のいずれかの定義と組み合わせられ得る。

30

【0048】

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される。好ましくは、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される。より好ましくは、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $-OR^7$ 及び $-N(R^{7a})_2$ からなる群から選択される。さらにより好ましくは、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OR^7$ 及び $-N(R^{7a})_2$ からなる群から選択される。さらにより好ましくは、 R^1 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。さらにより好ましくは、 R^1 は、水素又はメチルである。最も好ましくは、 R^1 は、水素である。

40

【0049】

50

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。さらにより好ましくは、 R^2 は、水素又はメチルである。最も好ましくは、 R^2 は、水素である。

【0050】

R^1 が、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される場合、 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R^1 が、 $-OR^7$ 、 $-NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される場合、 R^2 は、水素及びメチルからなる群から選択される。

10

【0051】

代わりに、 R^1 及び R^2 は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成する。好ましくは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する。より好ましくは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する。

20

【0052】

一実施形態において、 R^1 及び R^2 は、水素である。

【0053】

他の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、及び R^2 は、水素である。

【0054】

他の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、及び R^2 は、メチルである。

【0055】

Qは、 $(CR^{1a}R^{2b})_m$ である。

【0056】

mは、0、1、2又は3である。好ましくは、mは、0、1又は2である。より好ましくは、mは、1又は2である。最も好ましくは、mは、1である。

30

【0057】

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から独立して選択される。好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-NHR^7$ からなる群から独立して選択される。より好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ からなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、メチル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ からなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素及びメチルからなる群から独立して選択される。最も好ましくは、 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素である。

40

【0058】

他の実施形態において、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0059】

代わりに、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成する。好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する。より好ましくは、各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する。

50

。

【 0 0 6 0 】

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-N(R^6)_2$ からなる群から独立して選択される。好ましくは、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-N(R^6)_2$ からなる群から独立して選択される。より好ましくは、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素及びメチルからなる群から独立して選択される。最も好ましくは、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素である。

10

【 0 0 6 1 】

各 R^6 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。好ましくは、各 R^6 は、水素及びメチルから独立して選択される。

【 0 0 6 2 】

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択される。好ましくは、各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択される。より好ましくは、各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。最も好ましくは、各 R^7 は、メチルである。

20

【 0 0 6 3 】

各 R^{7a} は、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{15a}$ からなる群から独立して選択される。好ましくは、各 R^{7a} は、独立して、 $-C(O)R^{15}$ 又は $-C(O)NR^{16}R^{17}$ である。

【 0 0 6 4 】

R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、 R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択される。より好ましくは、 R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。最も好ましくは、 R^{7b} 及び R^{7c} は、メチルである。

30

【 0 0 6 5 】

代わりに、 R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々に選択される 1 個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を形成する。好ましくは、 R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、N及びOから個々に選択される 1 個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む 5 ~ 6 員ヘテロシクリル環を形成する。より好ましくは、 R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、ピロリジル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル又はモルホリニル基を形成する。

40

【 0 0 6 6 】

A は、1、2、3 又は 4 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、ヘテロアリアルは、可能である場合、同じであるか又は異なり得る 1、2、3 又は 4 個の R^8 置換基によって任意選択により置換され得る。

【 0 0 6 7 】

好ましくは、A は、1、2、3 又は 4 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、ヘテロアリアルは、可能である場合、同じであるか又は異なり得る 1 又は 2 個の R^8 置換基によって任意選択により置換され得る。

【 0 0 6 8 】

より好ましくは、A は、1 又は 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここ

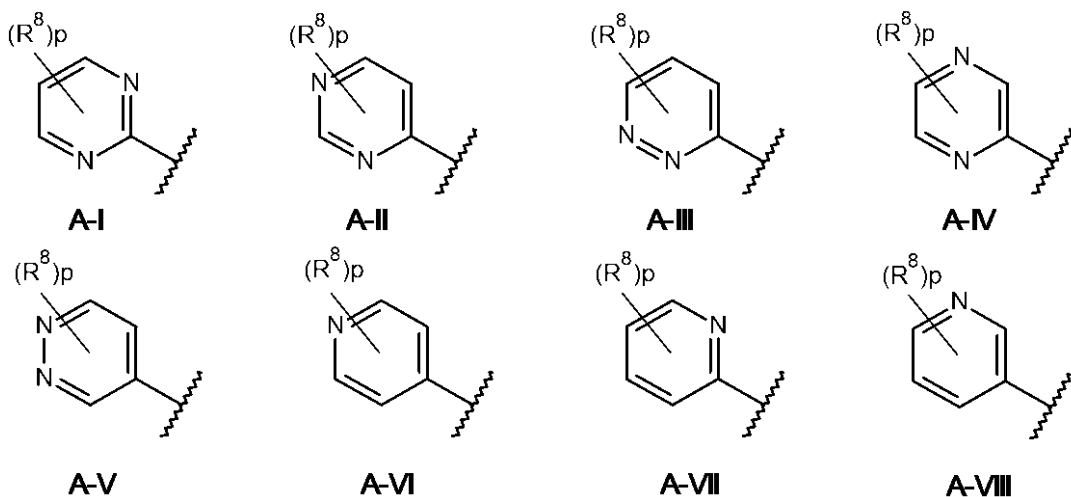
50

で、ヘテロアリールは、同じであるか又は異なり得る 1 又は 2 個の R^8 置換基によって任意選択により置換され得る。

【 0 0 6 9 】

さらにより好ましくは、A は、以下の式 A - I ~ A - V I I I

【化 8】



10

(式中、波線は、式 (I) の化合物の残部に対する結合点を定義し、及び p は、0、1 又は 2 である)

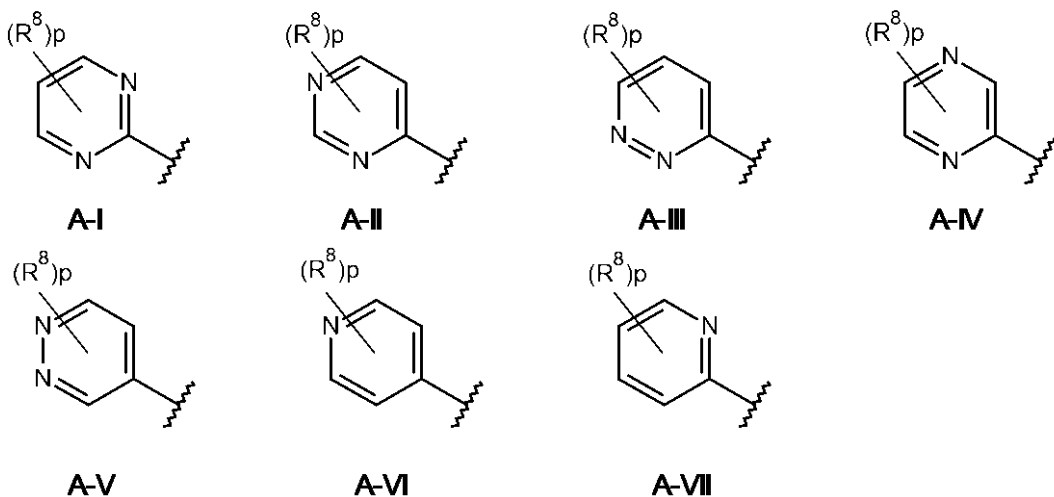
20

からなる群から選択される。

【 0 0 7 0 】

さらにより好ましくは、A は、以下の式 A - I ~ A - V I I

【化 9】



30

(式中、波線は、式 (I) の化合物の残部に対する結合点を定義し、及び p は、0、1 又は 2 である)

40

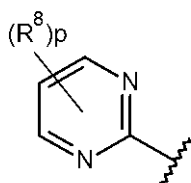
からなる群から選択される。

【 0 0 7 1 】

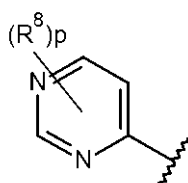
さらにより好ましくは、A は、以下の式 A - I ~ A - V

50

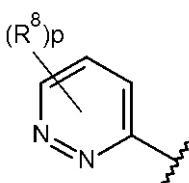
【化 10】



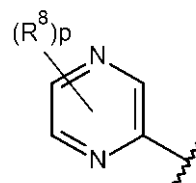
A-I



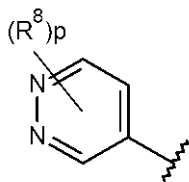
A-II



A-III



A-IV



A-V

10

(式中、波線は、式(Ⅰ)の化合物の残部に対する結合点を定義し、及び p は、0、1又は2である)

からなる群から選択される。

【0072】

20

さらに好ましくは、 A は、式 $A-I \sim A-V$ からなる群から選択され、及び p は、0又は1である。

【0073】

最も好ましくは、 A は、式 $A-I \sim A-V$ からなる群から選択され、及び p は、0である。

【0074】

A が1又は2個の置換基によって置換される場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6 S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16} R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16} R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル -、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、 $N-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアミノ、 $-C(R^6) = NOR^6$ 、フェニル、 N 及び O から個々に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリル並びに N 、 O 及び S から個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって任意選択により置換される。

30

40

【0075】

好ましくは、 A が1又は2個の置換基によって置換される場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6 S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16} R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16} R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル -、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、 $-C(R^6) = NOR^6$ 、フェニル及び N 、 O 及

50

びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル又はヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。

【0076】

より好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₃アルコキシC₁~C₃アルキル-、ヒドロキシC₁~C₆アルキル-、C₁~C₃アルコキシC₁~C₃アルコキシ-、C₁~C₆ハロアルコキシ、フェニル及び1又は2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル又はヘテロアリアルは、同じであるか又は異なり得る1又は2個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。

10

【0077】

さらに好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキル-、C₁~C₆ハロアルコキシ及び1又は2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記ヘテロアリアルは、1個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。

20

【0078】

さらに好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁~C₆アルキル及びC₁~C₆ハロアルキルからなる群から独立して選択される。

【0079】

さらに好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、クロロ、フルオロ、シアノ、-NH₂、-N(Me)₂、-OH、-OMe、-S(O)₂Me、-C(O)OMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)N(Me)₂、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される。

30

【0080】

最も好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、クロロ、フルオロ、シアノ、-NH₂、-N(Me)₂、-OMe、-S(O)₂Me、-C(O)NHMe、-C(O)N(Me)₂、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される。

【0081】

40

一実施形態では、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、ハロゲン、シアノ、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキル-及び2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、前記ヘテロアリアルは、1個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、Aが1又は2個の置換基によって置換される場合、各R⁸は、クロロ、フルオロ、シアノ、-NH₂、-N(Me)₂、-OH、-OMe、-S(O)₂Me、-C(O)OMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)N(Me)₂、-S(O)₂NHMe、メチル、ト

50

リフルオロメチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル - 及び 6 - クロロピリダジン - 3 - イルからなる群から独立して選択される。

【 0 0 8 2 】

代わりに、A が 3 又は 4 個の置換基によって置換される場合、各 R^8 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される。好ましくは、各 R^8 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される。より好ましくは、各 R^8 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、各 R^8 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される。

10

【 0 0 8 3 】

各 R^9 は、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される。好ましくは、各 R^9 は、ハロゲン、シアノ、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される。より好ましくは、各 R^9 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される。さらにより好ましくは、各 R^9 は、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される。

20

【 0 0 8 4 】

X は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から個々に選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロアリール並びに N、O 及び S から個々に選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリル部分は、 R^9 から選択される、同じであるか又は異なり得る 1 又は 2 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、上記の CR^1R^2 、Q 及び Z 部分は、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得る。

【 0 0 8 5 】

30

好ましくは、X は、フェニル並びに N 及び O から個々に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル又はヘテロシクリル部分は、 R^9 から選択される、同じであるか又は異なり得る 1 又は 2 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、上記の CR^1R^2 、Q 及び Z 部分は、前記フェニル又はヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得る。

【 0 0 8 6 】

より好ましくは、X は、N 及び O から個々に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリル部分は、 R^9 から選択される、同じであるか又は異なり得る 1 又は 2 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、上記の CR^1R^2 、Q 及び Z 部分は、前記ヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得る。

40

【 0 0 8 7 】

一実施形態では、X は、1 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロ原子は、N であり、ここで、上記の CR^1R^2 、Q 及び Z 部分は、前記ヘテロシクリル部分のいずれかの位置において結合され得る。好ましくは、X は、1 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロ原子は、N であり、ここで、上記の CR^1R^2 及び Q 部分は、N 原子に隣接して結合され、及び Z 部分は、N 原子に結合する。

【 0 0 8 8 】

他の実施形態において、X は、 R^9 から選択される、同じであるか又は異なり得る 1 又は

50

2 個の置換基によって任意選択により置換されるフェニルであり、ここで、上記の $C R^1 R^2$ 、Q 及び Z 部分は、前記フェニル部分のいずれかの位置において結合され得る。好ましくは、X は、フェニルであり、上記の $C R^1 R^2$ 及び Q 部分は、Z 部分に対してパラ位で結合される。

【0089】

n は、0 又は 1 である。好ましくは、n は、0 である。

【0090】

Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-OC(O)NHOR^{11}$ 、 $-OC(O)NHCN$ 、 $-NR^6C(O)NHOR^{11}$ 、 $-NR^6C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)OR^{10}$ 、 $-OS(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NHCN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHCN$ 、 $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHCN$ 、 $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-N(OH)C(O)R^{15}$ 、 $-ONHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-P(O)H(OR^{10})$ 、 $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 及びテトラゾールからなる群から選択される。

10

【0091】

20

好ましくは、Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-OC(O)NHOR^{11}$ 、 $-NR^6C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)OR^{10}$ 、 $-OS(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-N(OH)C(O)R^{15}$ 、 $-ONHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-P(O)H(OR^{10})$ 、 $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ 及び $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ からなる群から選択される。

30

【0092】

より好ましくは、Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)OR^{10}$ 及び $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ からなる群から選択される。

【0093】

さらにより好ましくは、Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 及び $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ からなる群から選択される。

【0094】

さらにより好ましくは、Z は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 及び $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ からなる群から選択される。

40

【0095】

最も好ましくは、Z は、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2OH$ である。

【0096】

一実施形態において、Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-P(O)(R^{13})(O$

50

R¹⁰) 及びテトラゾールからなる群から選択される。好ましくは、Zは、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-CH₂OH、-C(O)NHOMe、-C(O)NHCHN、-C(O)NHS(O)₂N(Me)₂、-C(O)NHS(O)₂Me、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、-OS(O)₂OH、-NHS(O)₂OH、-NHS(O)₂CF₃、-P(O)(OH)(OH)、-P(O)(OCH₃)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、-P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃) 及びテトラゾールからなる群から選択される。

【0097】

R¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル又はベンジルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択される。より好ましくは、R¹⁰は、水素及びC₁~C₆アルキルからなる群から選択される。最も好ましくは、R¹⁰は、水素である。

【0098】

R¹¹は、水素、C₁~C₆アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R¹¹は、水素、C₁~C₆アルキル及びフェニルからなる群から選択される。より好ましくは、R¹¹は、水素及びC₁~C₆アルキルからなる群から選択される。さらにより好ましくは、R¹¹は、C₁~C₆アルキルである。最も好ましくは、R¹¹は、メチルである。

【0099】

R¹²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、-OH、-N(R⁶)₂及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R¹²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、-OH、-N(R⁶)₂及びフェニルからなる群から選択される。より好ましくは、R¹²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル及び-N(R⁶)₂からなる群から選択される。さらにより好ましくは、R¹²は、メチル、-N(Me)₂及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。最も好ましくは、R¹²は、メチルである。

【0100】

R¹³は、-OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ及びフェニルからなる群から選択される。好ましくは、R¹³は、-OH、C₁~C₆アルキル及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される。より好ましくは、R¹³は、-OH及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される。さらにより好ましくは、R¹³は、-OH、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される。最も好ましくは、R¹³は、-OHである。

【0101】

R¹⁴は、C₁~C₆ハロアルキルである。好ましくは、R¹⁴は、トリフルオロメチルである。

【0102】

R¹⁵は、C₁~C₆アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R¹⁵は、C₁~C₆アルキル及びフェニルからなる群から選択される。より好ましくは、R¹⁵は、C₁~C₆アルキルである。最も好ましくは、R¹⁵は、メチルである。

【0103】

R^{15a}は、フェニルであり、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R^{15a}は、1個のR⁹置換基によって任意選択により置換されるフェニルである。より好ましくは、R¹

10

20

30

40

50

^{5a}は、フェニルである。

【0104】

R¹⁶及びR¹⁷は、水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から独立して選択される。好ましくは、R¹⁶及びR¹⁷は、水素及びメチルからなる群から独立して選択される。

【0105】

代わりに、R¹⁶及びR¹⁷は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々に選択される1個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む4～6員ヘテロシクリル環を形成する。好ましくは、R¹⁶及びR¹⁷は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、N及びOから個々に選択される1個の追加のヘテロ原子を任意選択により含む5～6員ヘテロシクリル環を形成する。より好ましくは、R¹⁶及びR¹⁷は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、ピロリジル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ペリジル、ピペラジニル又はモルホリニル基を形成する。

10

【0106】

R¹⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、-N(R⁶)₂及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個のR⁹置換基によって任意選択により置換される。好ましくは、R¹⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、-N(R⁶)₂及びフェニルからなる群から選択される。より好ましくは、R¹⁸は、水素、C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルからなる群から選択される。さらにより好ましくは、R¹⁸は、C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルからなる群から選択される。最も好ましくは、R¹⁸は、メチル又はトリフルオロメチルである。

20

【0107】

rは、0、1又は2である。好ましくは、rは、0又は2である。

【0108】

好ましい実施形態の組では、本発明の式(I)に係る化合物において、

R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；

R²は、水素又はメチルであり；

Qは、(C(R^{1a}R^{2b}))_mであり；

mは、0、1又は2であり；

R^{1a}及びR^{2b}は、水素、C₁～C₆アルキル、-OH及び-NH₂からなる群から独立して選択され；

30

R³、R⁴及びR⁵は、水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から独立して選択され；

各R⁶は、水素及びメチルから独立して選択され；

各R⁷は、C₁～C₆アルキルであり；

Aは、1又は2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、同じであるか又は異なり得る1又は2個のR⁸置換基によって任意選択により置換され得；

各R⁸は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

40

nは、0であり；

Zは、-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰及び-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)からなる群から選択され；

R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択され；

R¹²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及び-N(R⁶)₂からなる群から選択され；

R¹³は、-OH及びC₁～C₆アルコキシからなる群から選択され；

R¹⁵は、C₁～C₆アルキルであり；

R¹⁶及びR¹⁷は、水素及びメチルからなる群から独立して選択され；及び

50

r は、0 又は 2 である。

【0109】

より好ましくは、

R¹ は、水素又はメチルであり；

R² は、水素又はメチルであり；

Q は、(C R^{1a} R^{2b})_m であり；

m は、1 又は 2 であり；

R^{1a} 及び R^{2b} は、水素及びメチルからなる群から独立して選択され；

R³、R⁴ 及び R⁵ は、水素及びメチルからなる群から独立して選択され；

A は、式 A - I ~ A - V からなる群から選択され、及び p は、0、1 又は 2 であり；

各 R⁸ は、クロロ、フルオロ、シアノ、- NH₂、- N (Me)₂、- OH、- OMe、
- S (O)₂Me、- C (O) OMe、- C (O) OH、- C (O) Me、- C (O) NH
2、- C (O) NHMe、- C (O) N (Me)₂、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され；

n は、0 であり；及び

Z は、- C (O) OH、- C (O) OCH₃、- C (O) OCH₂CH₃、- C (O) O
CH (CH₃)₂、- C (O) OC (CH₃)₃、- C (O) OCH₂C₆H₅、- C (O) O
C₆H₅、- C (O) NHS (O)₂CH₃、- S (O)₂OH、- P (O) (OH) (OC
H₂CH₃) 及び - P (O) (OCH₂CH₃) (OCH₂CH₃) からなる群から選択される。

【0110】

好ましい実施形態のさらなる組において、式 (I) に係る化合物は、式 (I - a)、(I - b)、(I - c)、(I - d)、(I - e)、(I - f)、(I - g)、(I - h)、(I - j) 又は (I - k)

10

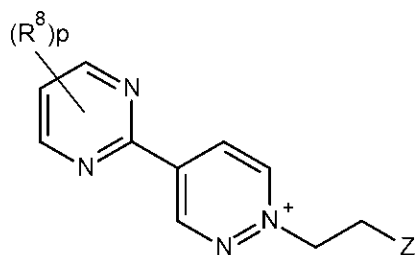
20

30

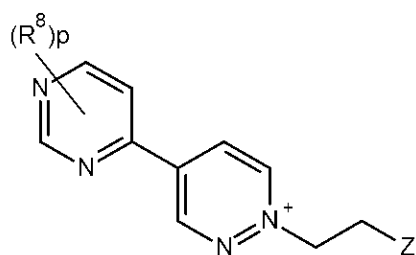
40

50

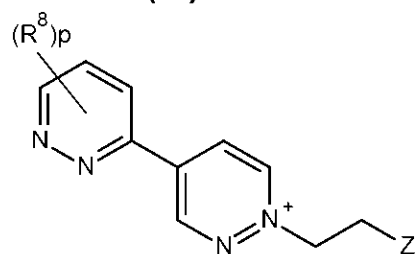
【化 1 1】



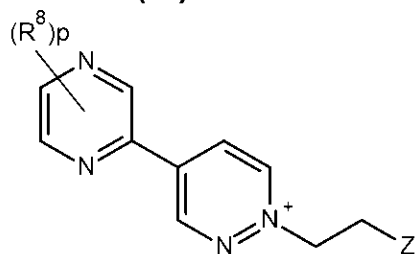
(I-a)



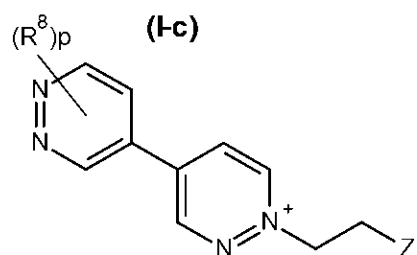
(I-b)



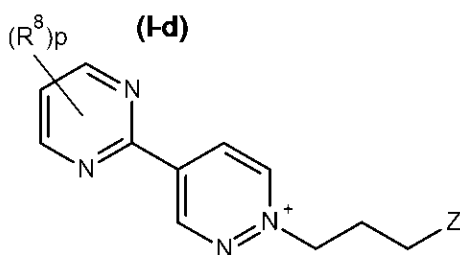
(I-c)



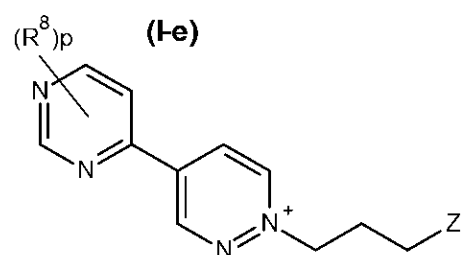
(I-d)



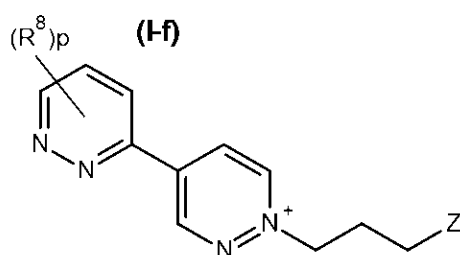
(I-e)



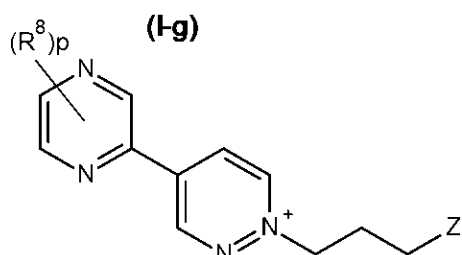
(I-f)



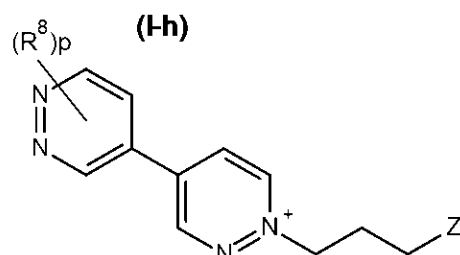
(I-g)



(I-h)



(I-j)



(I-k)

の化合物から選択され、ここで、式 (I - a)、(I - b)、(I - c)、(I - d)、(I - e)、(I - f)、(I - g)、(I - h)、(I - j) 又は (I - k) の化合物において、

p は、0、1 又は 2 であり；

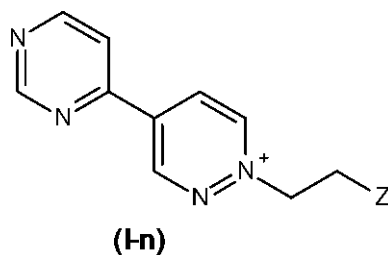
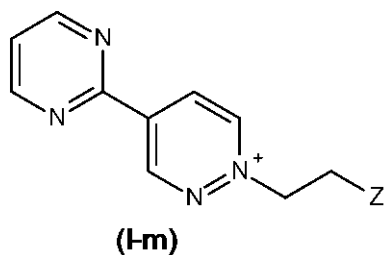
各 R^8 は、クロロ、フルオロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)N(Me)_2$ 、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され；及び

Z は、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-C(=O)OC_6H_5$ 、 $-C(=O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 及び $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ からなる群から選択される

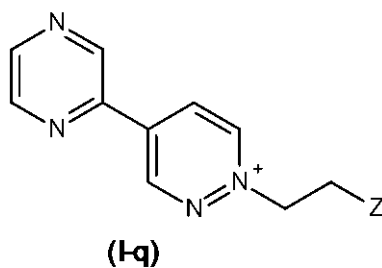
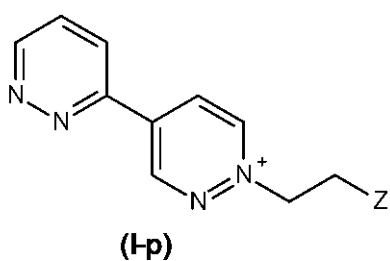
【 0 1 1 1 】

実施形態のさらに好ましい組において、式 (I) に係る化合物は、式 (I - m)、(I - n)、(I - p)、(I - q)、(I - r)、(I - s)、(I - t)、(I - u)、(I - v) 又は (I - w)

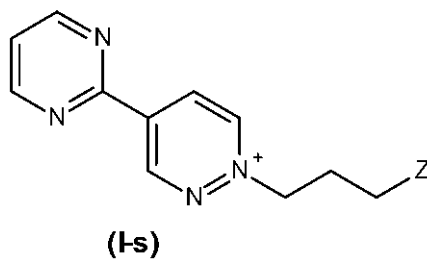
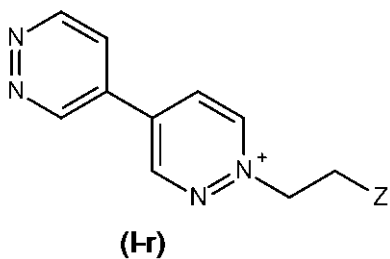
【 化 1 2 】



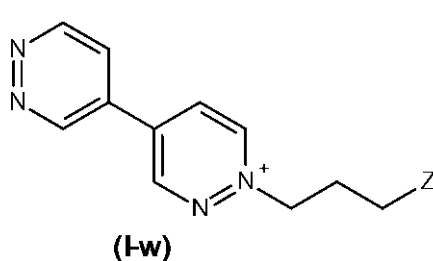
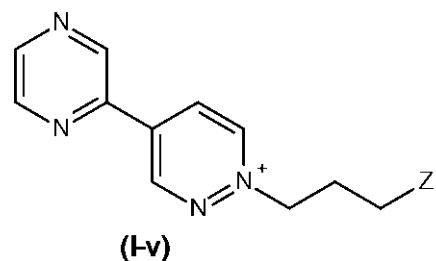
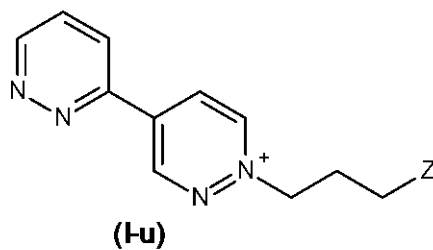
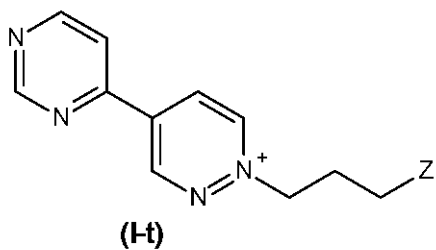
10



20



30



40

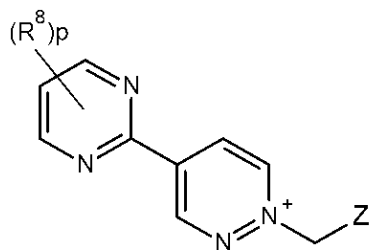
の化合物から選択され、ここで、式 (I - m)、(I - n)、(I - p)、(I - q)、(I - r)、(I - s)、(I - t)、(I - u)、(I - v) 又は (I - w) の化合物において、Zは、- C (O) O H 又は - S (O) ₂ O H である。

【 0 1 1 2 】

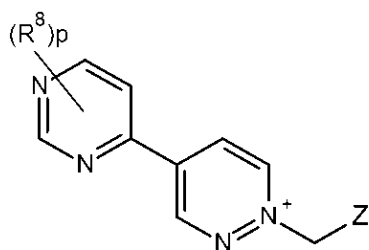
実施形態の他の好ましい組において、式 (I) に係る化合物は、式 (I - a a)、(I - b b)、(I - c c)、(I - d d) 又は (I - e e)

50

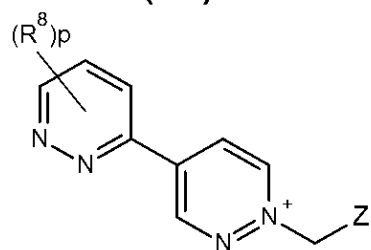
【化 1 3】



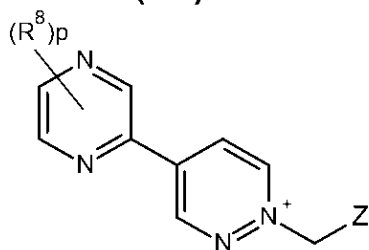
(I-aa)



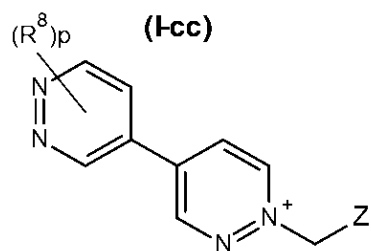
(I-bb)



(I-cc)



(I-dd)



(I-ee)

の化合物から選択され、ここで、式 (I - a a)、(I - b b)、(I - c c)、(I - d d) 又は (I - e e) の化合物において、

p は、0、1 又は 2 であり；

各 R^8 は、クロロ、フルオロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され；及び

Z は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 及び $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ からなる群から選択される。

【0 1 1 3】

実施形態の組において、式 (I) に係る化合物は、表 A に列挙されている化合物 A 1 ~ A 2 5 1 から選択される。

【0 1 1 4】

実施形態のさらなる好ましい組において、式 (I) に係る化合物は、式 (I - f f)、(I - g g)、(I - h h)、(I - j j) 又は (I - k k)

10

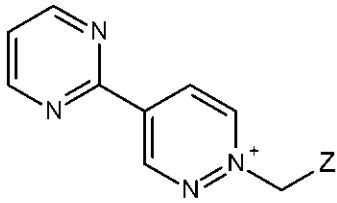
20

30

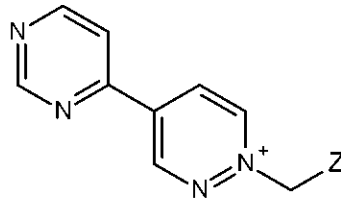
40

50

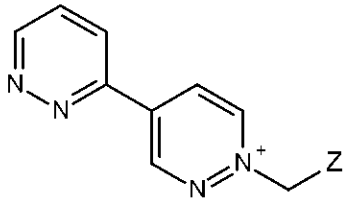
【化 1 4】



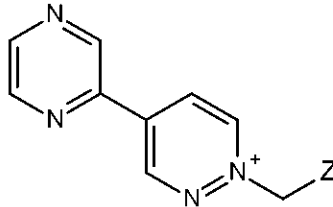
(Iff)



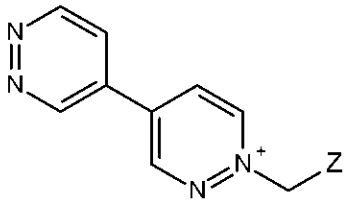
(Igg)



(Ihh)



(Iij)



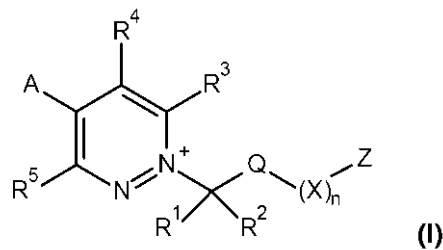
(Ikk)

の化合物から選択され、ここで、式 (I - f f)、(I - g g)、(I - h h)、(I - j j) 又は (I - k k) の化合物において、Z は、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2OH$ である。

【 0 1 1 5】

式 (I) :

【化 1 5】



(I)

(式中、Q、Z、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び A は、本明細書において定義されているとおりである)

の化合物の調製のプロセスであって、

(i)

(a) 式 (H)

A - H a l

式 (H)

(式中、A は、本明細書において定義されているとおりであり、及び H a l は、ハロゲン又は擬ハロゲンである)

の化合物を式 (J)

10

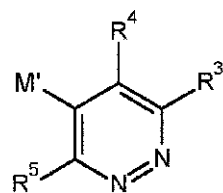
20

30

40

50

【化 1 6】



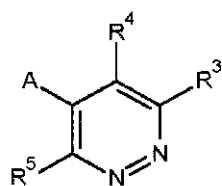
式(J)

10

(式中、R³、R⁴及びR⁵は、本明細書において定義されているとおりであり、及びM'は、有機スタナン又は有機ボラン(例えば、有機ボロン酸、有機ボロン酸エステル又は有機トリフルオロボレート)である)

の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式(X)

【化 1 7】



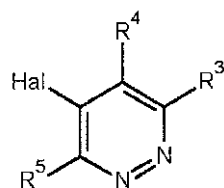
式(X)

20

の化合物を与えるステップ、又は

(b) 式(K)

【化 1 8】



式(K)

30

(式中、R³、R⁴及びR⁵は、本明細書において定義されているとおりであり、及びHalは、ハロゲン又は擬ハロゲンである)

の化合物を式(L)

A - M'

式(L)

40

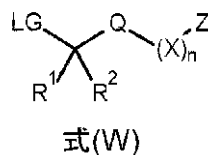
(式中、Aは、本明細書において定義されているとおりであり、及びM'は、有機スタナン又は有機ボラン(例えば、有機ボロン酸、有機ボロン酸エステル又は有機トリフルオロボレート)である)

の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式(X)の化合物を与えるステップのいずれか；

(ii) 式(X)の化合物を式(W)

50

【化 19】



(式中、 R^1 、 R^2 、 Q 、 X 、 Z 及び n は、本明細書において定義されているとおりであり、及び LG は、好適な脱離基である)

のアルキル化剤と不活性溶剤又は不活性溶剤の混合物中において - 78 ~ 150 の温度で反応させて、式(I)の化合物を与えるステップ；

(iii) 任意選択により、式(I)の化合物を好適な酸の存在下で部分的又は完全に加水分解するステップ

を含むプロセスも提供される。

【0116】

本発明によれば、本明細書において定義されている式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、本明細書において定義されている式(J)の化合物の使用も提供される。好ましくは、式(J)の化合物において、 M' は、有機スタナン、有機ボロン酸、有機ボロン酸エステル又は有機トリフルオロボレートである。より好ましくは、式(J)の化合物において、 M' は、有機スタナンである。最も好ましくは、式(J)の化合物において、 M' は、トリブチルスタナンである。

【0117】

本発明の他の実施形態では、本明細書において定義されている式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、本明細書において定義されている式(X)の化合物の使用も提供される。好ましくは、式(X)の化合物は、2-ピリダジン-4-イルピリミジン、4-ピリダジン-4-イルピリミジン、3-ピリダジン-4-イルピリダジン、2-ピリダジン-4-イルピラジン及び4-ピリダジン-4-イルピリダジンからなる群から選択される。

【0118】

本発明によれば、式(X)の新規中間体であって、式(X)の化合物は、2-ピリダジン-4-イルピリミジン、4-ピリダジン-4-イルピリミジン、3-ピリダジン-4-イルピリダジン及び2-ピリダジン-4-イルピラジンからなる群から選択される、新規中間体も提供される。

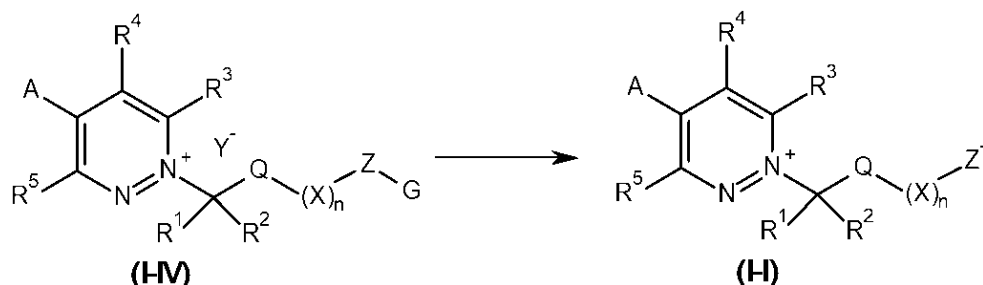
【0119】

式(I)の化合物は、「プロシダル(procidal)形態」で存在し/製造され得、ここで、これらは、基「G」を含むことが理解されるべきである。このような化合物は、本明細書において、式(I-IV)の化合物として参照されている。

【0120】

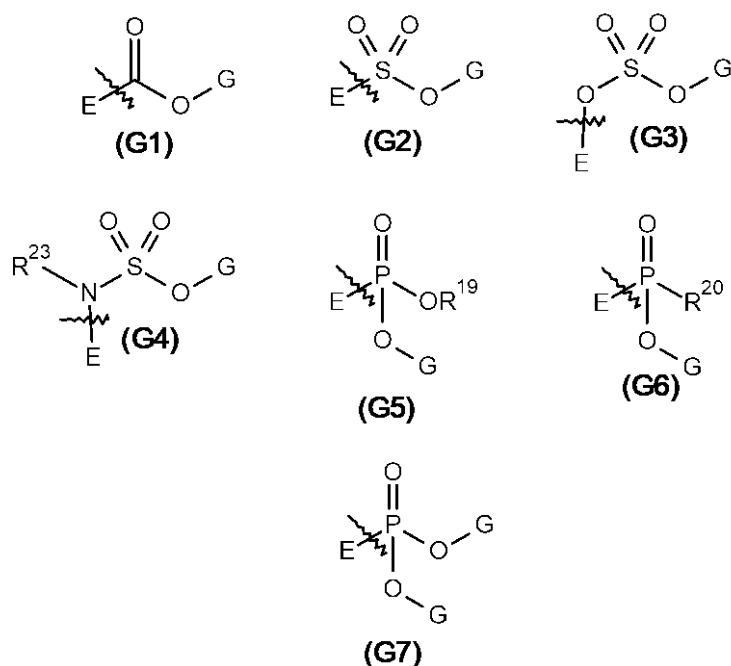
Gは、特に限定されないが、代謝及び化学的分解を含むいずれかの適切なメカニズムによって植物中において除去されて、Zが酸性プロトンを含む式(I-I)、(I-II)又は(I-III)の化合物がもたらされ得る基である。例えば、以下のスキームを参照されたい。

【化 20】



このような G 基は、「プロシダル」であると見なされ得、従って除去されると有効な除草化合物をもたらし得る一方、このような基を含む化合物は、それら自体が除草活性を示すものでもあり得る。このような事例では、式 (I - I V) の化合物において、Z - G は、特に限定されないが、以下の (G 1) ~ (G 7) :

【化 2 1】



10

20

のいずれか 1 つを含み得、及び E は、式 (I) の化合物の残部に対する結合点を示す。

【 0 1 2 1】

Z - G が (G 1) ~ (G 7) である実施形態において、G、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²² 及び R²³ は、以下のとおり定義される。

G は、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、-C(R²¹R²²)OC(O)R¹⁹、フェニル又はフェニル-C₁ ~ C₄アルキル-であり、ここで、前記フェニル部分は、ハロ、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル又は C₁ ~ C₆アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基によって任意選択により置換され、

30

R¹⁹ は、C₁ ~ C₆アルキル又はフェニルであり、

R²⁰ は、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルコキシ又はフェニルであり、

R²¹ は、水素又はメチルであり、

R²² は、水素又はメチルであり、

R²³ は、水素又は C₁ ~ C₆アルキルである。

【 0 1 2 2】

以下の表 1 ~ 2 7 中の化合物は、本発明の化合物を例示する。当業者は、上記において本明細書に記載されているとおり、式 (I) の化合物が農業経済学的に許容可能な塩、双性イオン又は双性イオンの農業経済学的に許容可能な塩として存在し得ることを理解するであろう。

40

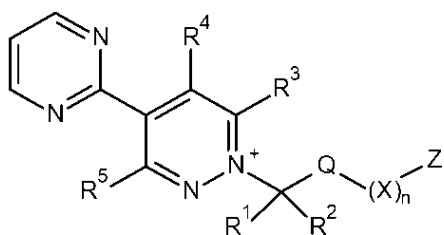
【 0 1 2 3】

表 1 :

この表は、式 (T - 1) :

50

【化 2 2】



(T-1)

10

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 1 に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
 の 5 3 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 2 4】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

| 化合物 番号 | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Z | m | Q |
|-----------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|---|-------------------------|
| 1. 001 | H | H | H | -C (O) OH | 0 | - |
| 1. 002 | H | H | H | -C (O) OMe | 0 | - |
| 1. 003 | H | H | H | -C (O) NHOme | 0 | - |
| 1. 004 | H | H | H | -OC (O) NHOme | 0 | - |
| 1. 005 | H | H | H | -NHC (O) NHOme | 0 | - |
| 1. 006 | H | H | H | -NMeC (O) NHOme | 0 | - |
| 1. 007 | H | H | H | -C (O) NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 008 | H | H | H | -OC (O) NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 009 | H | H | H | -NHC (O) NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 010 | H | H | H | -NMeC (O) NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 011 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 0 | - |
| 1. 012 | H | H | H | -OS (O) ₂ OH | 0 | - |
| 1. 013 | H | H | H | -NHS (O) ₂ OH | 0 | - |
| 1. 014 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ OH | 0 | - |
| 1. 015 | H | H | H | -S (O) OH | 0 | - |
| 1. 016 | H | H | H | -OS (O) OH | 0 | - |
| 1. 017 | H | H | H | -NHS (O) OH | 0 | - |
| 1. 018 | H | H | H | -NMeS (O) OH | 0 | - |
| 1. 019 | H | H | H | -NHS (O) ₂ CF ₃ | 0 | - |
| 1. 020 | H | H | H | -S (O) ₂ NHC (O) Me | 0 | - |
| 1. 021 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHC (O) Me | 0 | - |
| 1. 022 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHC (O) Me | 0 | - |
| 1. 023 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHC (O) Me | 0 | - |
| 1. 024 | H | H | H | -P (O) (OH) (OMe) | 0 | - |
| 1. 025 | H | H | H | -P (O) (OH) (OH) | 0 | - |
| 1. 026 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OMe) | 0 | - |
| 1. 027 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OH) | 0 | - |
| 1. 028 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OMe) | 0 | - |
| 1. 029 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OH) | 0 | - |
| 1. 030 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OMe) | 0 | - |
| 1. 031 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OH) | 0 | - |
| 1. 032 | H | H | H | -テトラゾール | 0 | - |
| 1. 033 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 1 | CH (NH ₂) |
| 1. 033 | H | H | H | -C (O) OH | 1 | CH (NH ₂) |
| 1. 035 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 2 | CH (OH) CH ₂ |
| 1. 036 | H | H | H | -C (O) OH | 2 | CH (OH) CH ₂ |
| 1. 037 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 1 | CH (OH) |
| 1. 038 | H | H | H | -C (O) OH | 1 | CH (OH) |
| 1. 039 | H | H | H | -C (O) NHCN | 0 | - |
| 1. 040 | H | H | H | -OC (O) NHCN | 0 | - |
| 1. 041 | H | H | H | -NHC (O) NHCN | 0 | - |
| 1. 042 | H | H | H | -NMeC (O) NHCN | 0 | - |
| 1. 043 | H | H | H | -S (O) ₂ NHCN | 0 | - |
| 1. 044 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHCN | 0 | - |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| | | | | | | |
|--------|---|---|---|--|---|---|
| 1. 045 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHCN | 0 | - |
| 1. 046 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHCN | 0 | - |
| 1. 047 | H | H | H | -S (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 048 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 049 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 050 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 0 | - |
| 1. 051 | H | H | H | -P (O) H (OH) | 0 | - |
| 1. 052 | H | H | H | -N (OH) C (O) Me | 0 | - |
| 1. 053 | H | H | H | -ONHC (O) Me | 0 | - |

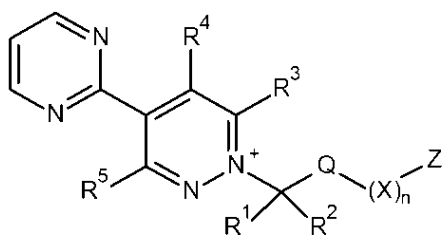
10

【 0 1 2 5 】

表 2 :

この表は、式 (T - 2) :

【化 2 3】



20

(T-2)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 2 に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)

の 4 9 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

30

【 0 1 2 6 】

40

50

【表 2 - 1】

| 化合物 番号 | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Z | m | Q |
|-----------|----------------|----------------|----------------|--|---|---------------------------------------|
| 2. 001 | H | H | H | -C (O) OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 002 | H | H | H | -C (O) OMe | 1 | CH ₂ |
| 2. 003 | H | H | H | -C (O) NHOMe | 1 | CH ₂ |
| 2. 004 | H | H | H | -OC (O) NHOMe | 1 | CH ₂ |
| 2. 005 | H | H | H | -NHC (O) NHOMe | 1 | CH ₂ |
| 2. 006 | H | H | H | -NMeC (O) NHOMe | 1 | CH ₂ |
| 2. 007 | H | H | H | -C (O) NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 008 | H | H | H | -OC (O) NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 009 | H | H | H | -NHC (O) NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 010 | H | H | H | -NMeC (O) NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 011 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 012 | H | H | H | -OS (O) ₂ OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 013 | H | H | H | -NHS (O) ₂ OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 014 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 015 | H | H | H | -S (O) OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 016 | H | H | H | -OS (O) OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 017 | H | H | H | -NHS (O) OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 018 | H | H | H | -NMeS (O) OH | 1 | CH ₂ |
| 2. 019 | H | H | H | -NHS (O) ₂ CF ₃ | 1 | CH ₂ |
| 2. 020 | H | H | H | -S (O) ₂ NHC (O) Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 021 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHC (O) Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 022 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHC (O) Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 023 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHC (O) Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 024 | H | H | H | -P (O) (OH) (OMe) | 1 | CH ₂ |
| 2. 025 | H | H | H | -P (O) (OH) (OH) | 1 | CH ₂ |
| 2. 026 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OMe) | 1 | CH ₂ |
| 2. 027 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OH) | 1 | CH ₂ |
| 2. 028 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OMe) | 1 | CH ₂ |
| 2. 029 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OH) | 1 | CH ₂ |
| 2. 030 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OMe) | 1 | CH ₂ |
| 2. 031 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OH) | 1 | CH ₂ |
| 2. 032 | H | H | H | -テトラゾール | 1 | CH ₂ |
| 2. 033 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 2 | CH ₂ CH (NH ₂) |
| 2. 034 | H | H | H | -C (O) OH | 2 | CH ₂ CH (NH ₂) |
| 2. 035 | H | H | H | -C (O) NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 036 | H | H | H | -OC (O) NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 037 | H | H | H | -NHC (O) NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 038 | H | H | H | -NMeC (O) NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 039 | H | H | H | -S (O) ₂ NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 040 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 041 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 042 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHCN | 1 | CH ₂ |
| 2. 043 | H | H | H | -S (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 044 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |

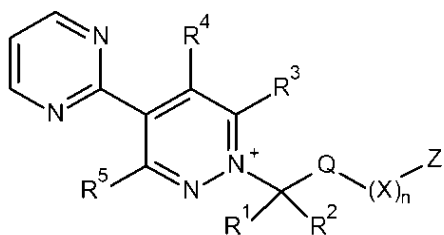
【表 2 - 2】

| | | | | | | |
|--------|---|---|---|--|---|-----------------|
| 2. 045 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 046 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 047 | H | H | H | -P (O) H (OH) | 1 | CH ₂ |
| 2. 048 | H | H | H | -N (OH) C (O) Me | 1 | CH ₂ |
| 2. 049 | H | H | H | -ONHC (O) Me | 1 | CH ₂ |

表 3 :

この表は、式 (T - 3) :

【化 2 4】



10

(T-3)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 3 に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)

の 4 9 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 2 8】

20

30

40

50

【表 3 - 1】

| 化合物 番号 | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Z | m | Q |
|-----------|----------------|----------------|----------------|--|---|---|
| 3. 001 | H | H | H | -C (O) OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 002 | H | H | H | -C (O) OMe | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 003 | H | H | H | -C (O) NHOMe | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 004 | H | H | H | -OC (O) NHOMe | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 005 | H | H | H | -NHC (O) NHOMe | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 006 | H | H | H | -NMeC (O) NHOMe | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 007 | H | H | H | -C (O) NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 008 | H | H | H | -OC (O) NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 009 | H | H | H | -NHC (O) NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 010 | H | H | H | -NMeC (O) NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 011 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 012 | H | H | H | -OS (O) ₂ OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 013 | H | H | H | -NHS (O) ₂ OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 014 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 015 | H | H | H | -S (O) OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 016 | H | H | H | -OS (O) OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 017 | H | H | H | -NHS (O) OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 018 | H | H | H | -NMeS (O) OH | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 019 | H | H | H | -NHS (O) ₂ CF ₃ | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 020 | H | H | H | -S (O) ₂ NHC (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 021 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHC (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 022 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHC (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 023 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHC (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 024 | H | H | H | -P (O) (OH) (OMe) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 025 | H | H | H | -P (O) (OH) (OH) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 026 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OMe) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 027 | H | H | H | -OP (O) (OH) (OH) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 028 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OMe) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 029 | H | H | H | -NHP (O) (OH) (OH) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 030 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OMe) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 031 | H | H | H | -NMeP (O) (OH) (OH) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 032 | H | H | H | -テトラゾール | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 033 | H | H | H | -S (O) ₂ OH | 3 | CH ₂ CH ₂ CH (NH ₂) |
| 3. 034 | H | H | H | -C (O) OH | 3 | CH ₂ CH ₂ CH (NH ₂) |
| 3. 035 | H | H | H | -C (O) NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 036 | H | H | H | -OC (O) NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 037 | H | H | H | -NHC (O) NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 038 | H | H | H | -NMeC (O) NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 039 | H | H | H | -S (O) ₂ NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 040 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 041 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 042 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHCN | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 043 | H | H | H | -S (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 044 | H | H | H | -OS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |

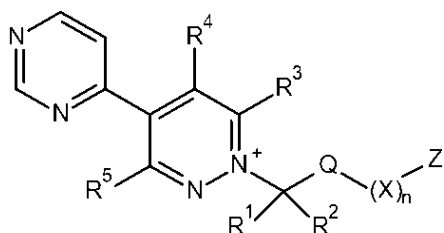
【表 3 - 2】

| | | | | | | |
|--------|---|---|---|--|---|---------------------------------|
| 3. 045 | H | H | H | -NHS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 046 | H | H | H | -NMeS (O) ₂ NHS (O) ₂ Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 047 | H | H | H | -P (O) H (OH) | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 048 | H | H | H | -N (OH) C (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |
| 3. 049 | H | H | H | -ONHC (O) Me | 2 | CH ₂ CH ₂ |

表 4 :

この表は、式 (T - 4) :

【化 2 5】



10

(T-4)

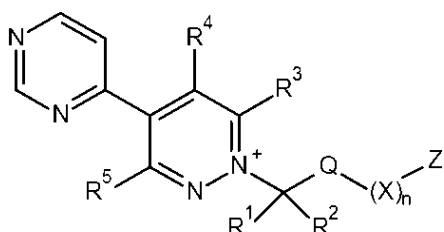
(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 1 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)
の 5 3 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 3 0】

表 5 :

この表は、式 (T - 5) :

【化 2 6】



20

(T-5)

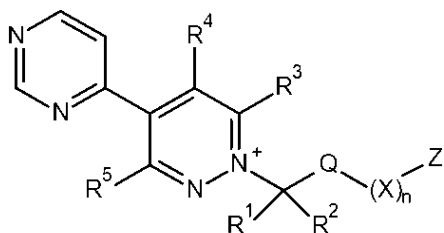
(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 2 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)
の 4 9 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 3 1】

表 6 :

この表は、式 (T - 6) :

【化 2 7】



40

(T-6)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 3 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)
の 4 9 種の特定の化合物を開示する。

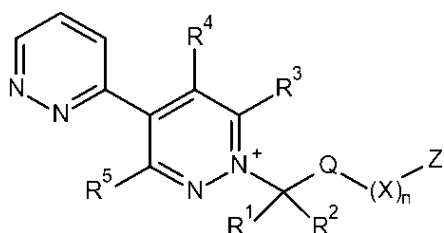
50

【 0 1 3 2 】

表 7 :

この表は、式 (T - 7) :

【 化 2 8 】



10

(T-7)

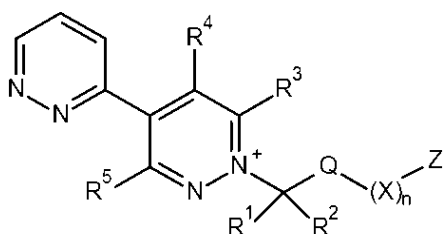
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 1 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
 の 5 3 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 3 3 】

表 8 :

この表は、式 (T - 8) :

【 化 2 9 】



20

(T-8)

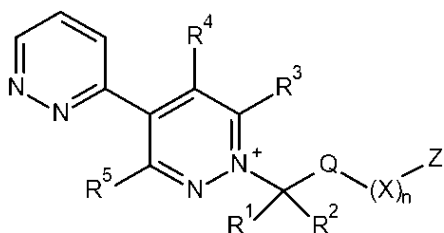
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 2 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
 の 4 9 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 3 4 】

表 9 :

この表は、式 (T - 9) :

【 化 3 0 】



40

(T-9)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 3 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)

50

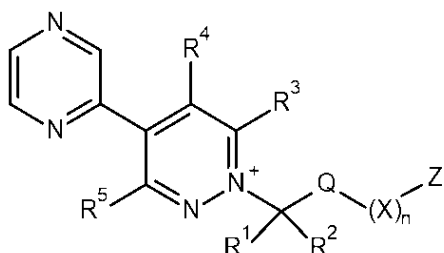
の 49 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 3 5 】

表 10 :

この表は、式 (T - 1 0) :

【 化 3 1 】



10

(T-10)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 1 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)

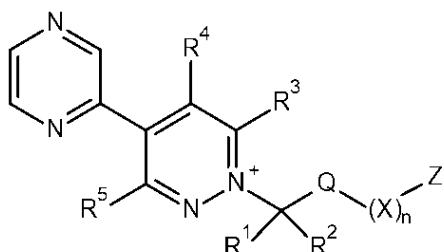
の 53 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 3 6 】

表 11 :

この表は、式 (T - 1 1) :

【 化 3 2 】



20

(T-11)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 2 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)

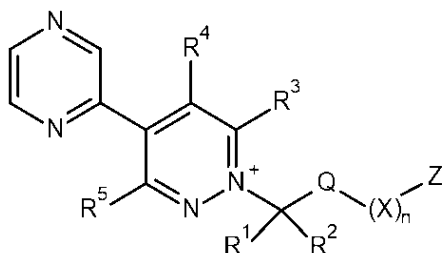
の 49 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 3 7 】

表 12 :

この表は、式 (T - 1 2) :

【 化 3 3 】



30

(T-12)

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 3 において上記に定義されているとおりで

50

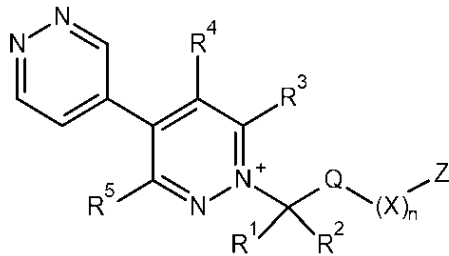
あり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

【0138】

表13：

この表は、式(T-13)：

【化34】



10

(T-13)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表1において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の53種の特定の化合物を開示する。

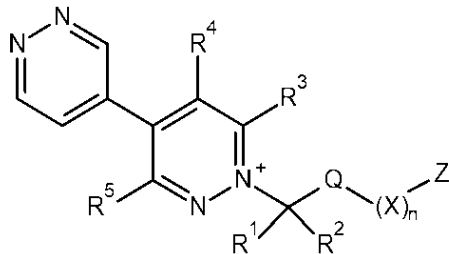
【0139】

20

表14：

この表は、式(T-14)：

【化35】



30

(T-14)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表2において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

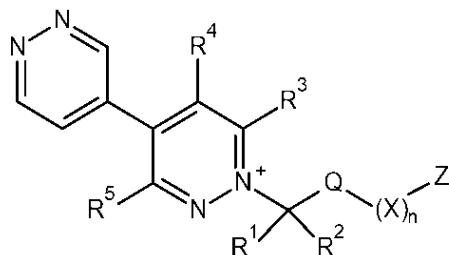
【0140】

表15：

この表は、式(T-15)：

【化36】

40



(T-15)

50

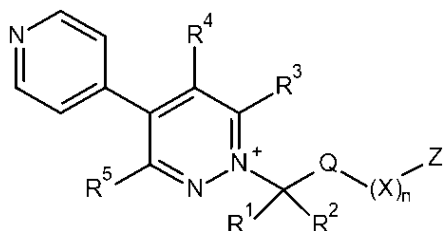
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表3において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

【0141】

表16：

この表は、式(T-16)：

【化37】



10

(T-16)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表1において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の53種の特定の化合物を開示する。

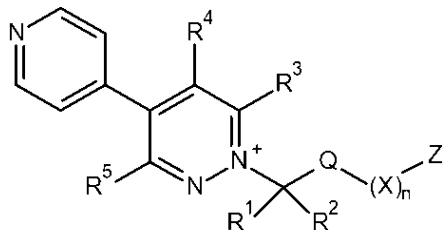
20

【0142】

表17：

この表は、式(T-17)：

【化38】



30

(T-17)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表2において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

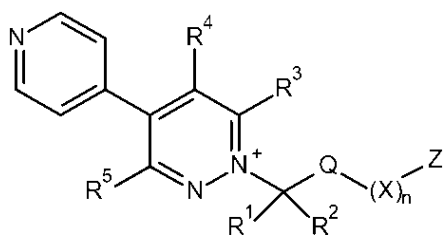
【0143】

表18：

この表は、式(T-18)：

40

【化 3 9】



(T-18)

10

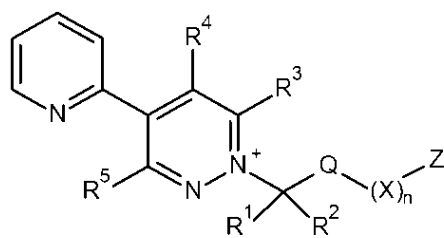
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 3 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
 の 4 9 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 4 4 】

表 1 9 :

この表は、式 (T - 1 9) :

【化 4 0】



(T-19)

20

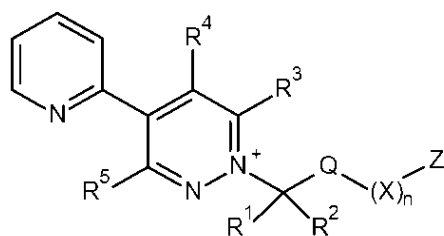
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 1 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
 の 5 3 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 4 5 】

表 2 0 :

この表は、式 (T - 2 0) :

【化 4 1】



(T-20)

40

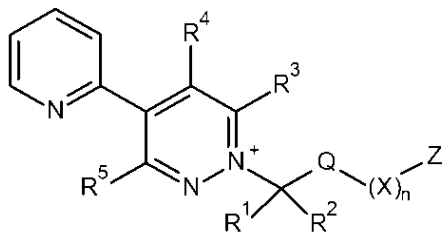
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 2 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
 の 4 9 種 の 特 定 の 化 合 物 を 開 示 す る。

【 0 1 4 6 】

表 2 1 :

50

この表は、式 (T - 2 1) :
【化 4 2】



(T-21)

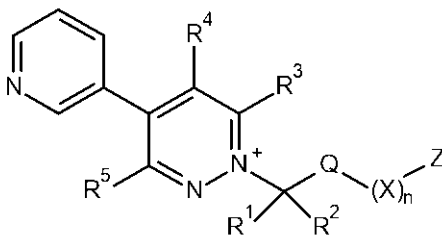
10

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 3 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)
の 4 9 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 4 7】

表 2 2 :

この表は、式 (T - 2 2) :
【化 4 3】



(T-22)

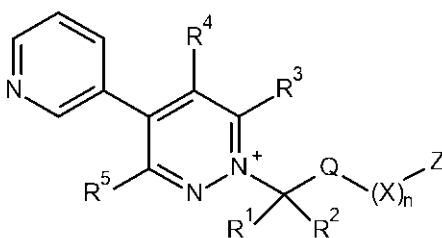
20

(式中、m、Q、R³、R⁴、R⁵及びZは、表 1 において上記に定義されているとおりであり、R¹及びR²は、水素であり、且つnは、0である)
の 5 3 種の特定の化合物を開示する。

【 0 1 4 8】

表 2 3 :

この表は、式 (T - 2 3) :
【化 4 4】



(T-23)

30

40

50

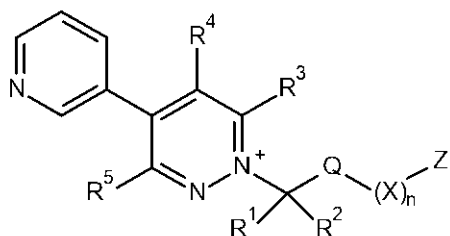
(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表2において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

【0149】

表24：

この表は、式(T-24)：

【化45】



10

(T-24)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表3において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の49種の特定の化合物を開示する。

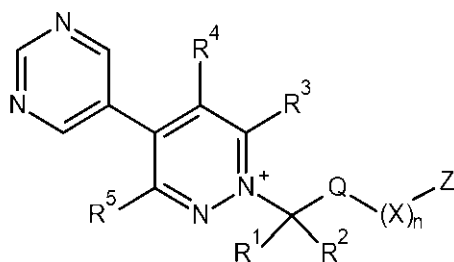
20

【0150】

表25：

この表は、式(T-25)：

【化46】



30

(T-25)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表1において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0である)
の53種の特定の化合物を開示する。

40

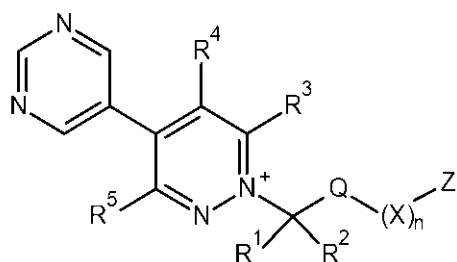
【0151】

表26：

この表は、式(T-26)：

50

【化 4 7】



10

(T-26)

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 2 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
の 49 種の特定の化合物を開示する。

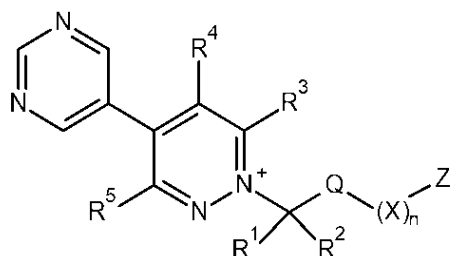
【0152】

表 27 :

この表は、式 (T-27) :

【化 4 8】

20



(T-27)

30

(式中、 m 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Z は、表 3 において上記に定義されているとおりであり、 R^1 及び R^2 は、水素であり、且つ n は、0 である)
の 49 種の特定の化合物を開示する。

【0153】

本発明の化合物は、以下のスキームに従って調製され得、ここで、置換基 n 、 m 、 r 、 A 、 Q 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は、別段の記載がある場合を除き、本明細書中において上記に定義されているとおりである。既述の表 1 ~ 27 の化合物は、従って、同様に入手され得る。

【0154】

40

式 (I) の化合物は、式 (W) (式中、 R^1 、 R^2 、 Q 、 X 、 n 及び Z は、式 (I) の化合物について定義されているとおりであり、且つ LG は、例えば、ハライド又はトリフレート、メシレート若しくはトシレートなどの擬ハロゲンといった好適な脱離基である) の好適なアルキル化剤による、反応スキーム 1 において記載されている好適な溶剤中、好適な温度における式 (X) (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び A は、式 (I) の化合物について定義されているとおりである) の化合物のアルキル化によって調製され得る。例示的な条件としては、式 (W) のアルキル化剤を伴う、アセトン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水、酢酸又はトリフルオロ酢酸などの溶剤又は溶剤の混合物中、-78 ~ 150 の温度での式 (X) の化合物の攪拌が挙げられる。式 (W) のアルキル化剤としては、特に限定されないが

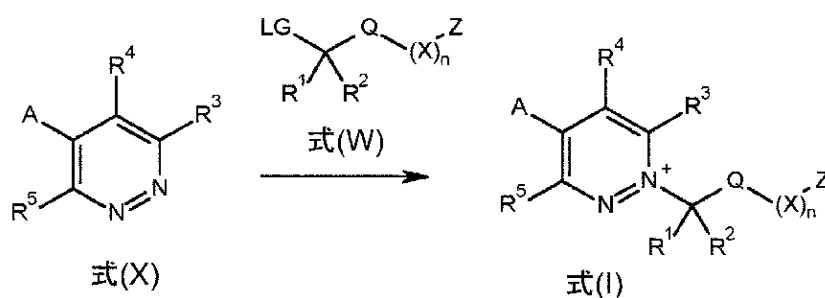
50

、ブromo酢酸、メチルブromo酢酸、3 - ブromoプロピオン酸、メチル3 - ブromoプロピオネート、2 - ブromo - N - メトキシアセタミド、2 - ブromoエタンスルホン酸ナトリウム、2 , 2 - ジメチルプロピル2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) エタンスルホネート、2 - ブromo - N - メタンスルホニルアセタミド、3 - ブromo - N - メタンスルホニルプロパンアミド、ジメトキシホスホリルメチルトリフルオロメタンスルホン酸、ジメチル3 - ブromoプロプルホスホネート、3 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸及びジエチル2 - ブromoエチルホスホネートが挙げられ得る。このようなアルキル化剤及び関連する化合物は、文献において公知であるか、又は公知の文献方法により調製され得る。N - アルキル酸のエステル（これらに限定されないが、カルボン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、スルホン酸及びスルフィン酸のエステルが挙げられる）として記載され得る式（I）の化合物は、その後、好適な溶剤中、0 ~ 100 の好適な温度における例えば水性塩酸又はトリメチルシリルブロミドといった好適な試薬による処理により、部分的又は完全に加水分解され得る。

10

反応スキーム 1

【化 4 9】



20

【0155】

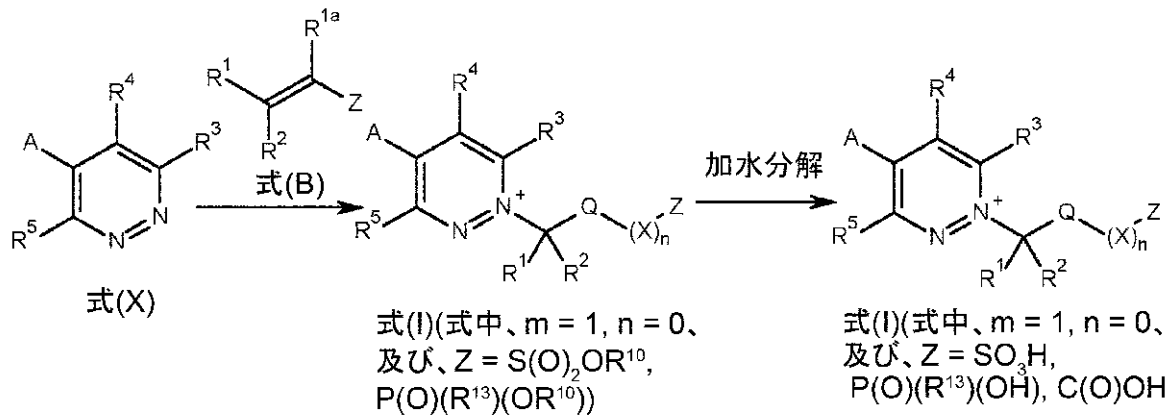
さらに、式（I）の化合物は、式（X）（式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式（I）の化合物について定義されているとおりである）の化合物と、式（B）（式中、Zは、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 又は $-C(O)OR^{10}$ であり、且つ R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 及び R^{13} は、式（I）の化合物について定義されているとおりである）の好適に活性化された求電子性アルケンとを好適な溶剤中、好適な温度において反応させることにより調製され得る。式（B）の化合物は、文献において公知であるか、又は公知の方法によって調製され得る。試薬の例としては、これらに限定されないが、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、3 , 3 - ジメチルアクリル酸、メチルアクリレート、エタンスルホン酸、イソプロピルエチレンスルホネート、2 , 2 - ジメチルプロピルエタンスルホネート及びジメチルビニルホスホネートが挙げられる。N - アルキル酸のエステル（これらに限定されないが、カルボン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、スルホン酸及びスルフィン酸のエステルが挙げられる）として記載され得るこれらの反応による直接的な生成物は、その後、反応スキーム 2 において記載されている好適な溶剤中、好適な温度における好適な試薬による処理により、部分的又は完全に加水分解され得る。

30

反応スキーム 2

40

【化 5 0】



10

【 0 1 5 6】

関連する反応において、式(I)(式中、Qは、 $C(R^{1a}R^{2b})$ であり、 m は、1、2又は3であり、 $n = 0$ 、及びZは、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 又は $-NR^6S(O)_2OH$ である)の化合物は、式(X)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物と、式(E)、(F)又は(AF)(式中、 Y^a は、 $C(R^{1a}R^{2b})$ 、O又は NR^6 であり、且つ R^1 、 R^2 、 R^{1a} 及び R^{2b} は、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の環式アルキル化剤との、反応スキーム3において記載されている好適な溶剤中、好適な温度における反応により調製され得る。好適な溶剤及び好適な温度は、既述のとおりである。式(E)又は(F)のアルキル化剤としては、特に限定されないが、1,3-プロパンスルトン、1,4-ブタンスルトン、エチレンスルフェート、1,3-プロピレンスルフェート及び1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシドが挙げられる。このようなアルキル化剤及び関連する化合物は、文献において公知であるか、又は公知の文献方法により調製され得る。

反応スキーム3

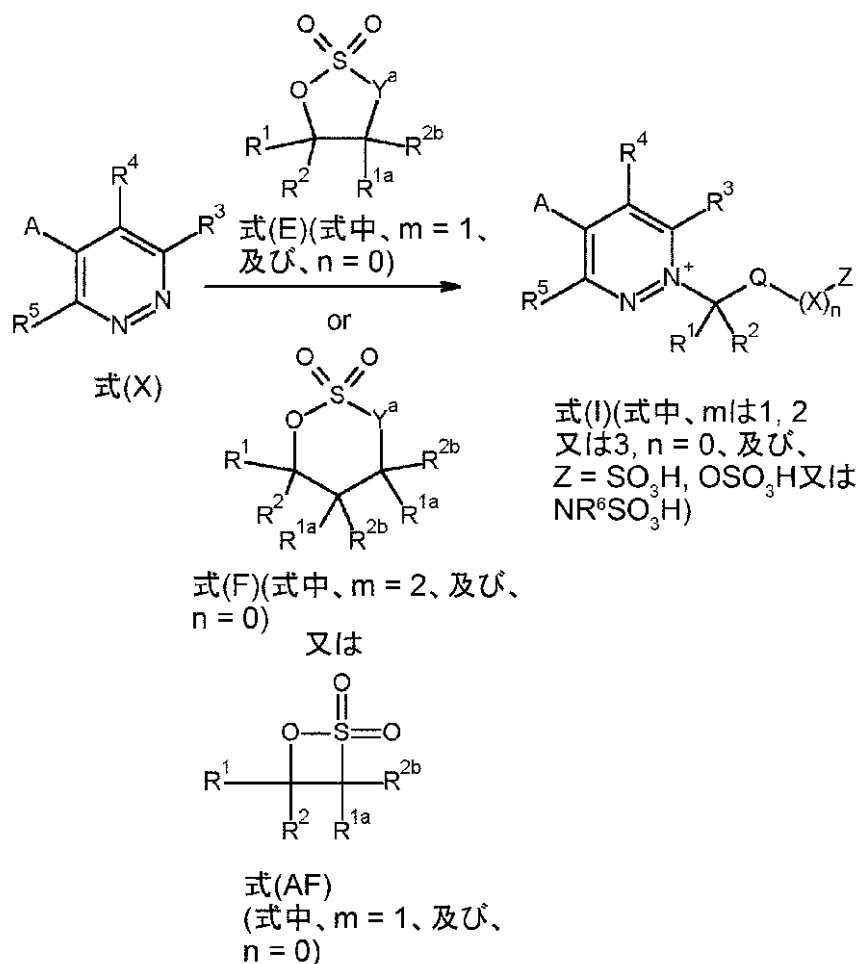
20

30

40

50

【化 5 1】



10

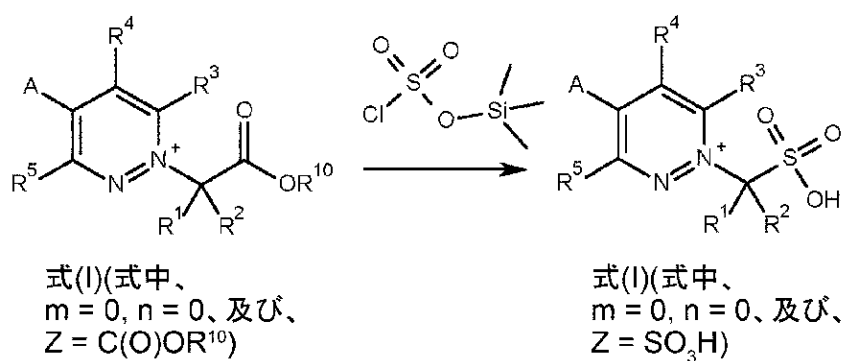
20

【0 1 5 7】

式(I) (式中、 m は、0であり、 n は、0であり、及び Z は、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ である)の化合物は、式(I) (式中、 m は、0であり、 n は、0であり、及び Z は、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ である)の化合物から、反応スキーム4において記載されている好適な溶剤中、好適な温度におけるトリメチルシリルクロロスルホネートによる処理で調製され得る。好ましい条件としては、未希釈のトリメチルシリルクロロスルホネート中、25 ~ 150の温度におけるカルボキシレート前駆体の加熱が挙げられる。

反応スキーム4

【化 5 2】



40

【0 1 5 8】

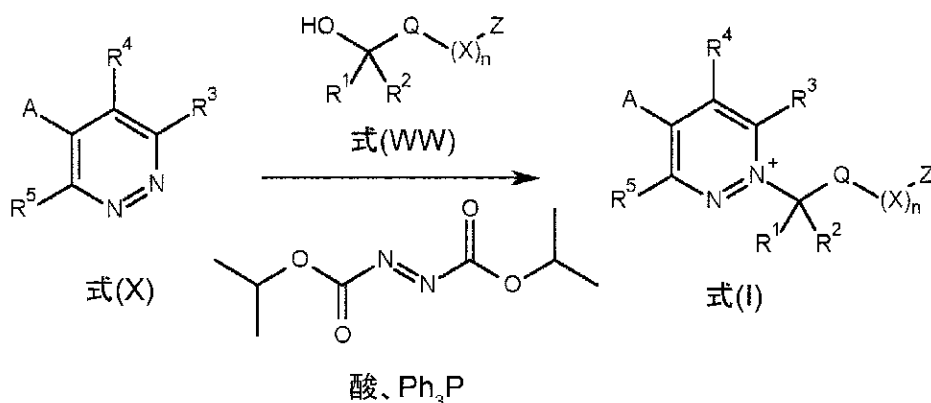
50

さらに、式(I)の化合物は、式(X) (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物と、式(WW) (式中、 R^1 、 R^2 、Q、X、n及びZは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の好適なアルコールとを、Petit et al, Tet. Lett. 2008, 49(22), 3663により報告されているものなどの光延タイプの条件下で反応させることにより調製され得る。反応スキーム5において記載されているとおり、好適なホスフィンとしては、トリフェニルホスフィンが挙げられ、好適なアゾジカルボキシレートとしては、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが挙げられ、好適な酸としては、フルオロ硼酸、トリフリック酸及びビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミンが挙げられる。このようなアルコールは、文献において公知であるか、又は公知の文献方法により調製され得る。

10

反応スキーム5

【化53】



20

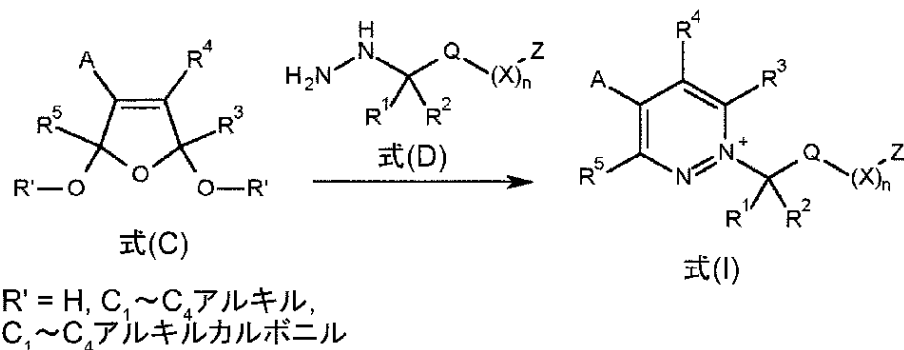
【0159】

式(I)の化合物は、反応スキーム6において記載されているとおり、式(C) (式中、Q、Z、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物と、式(D)のヒドラジンとを好適な溶剤又は溶剤の混合物中、好適な酸の存在下で-78 ~ 150 の好適な温度において反応させることによっても調製され得る。好適な溶剤又はその混合物としては、これらに限定されないが、メタノール、エタノール及びイソプロパノールなどのアルコール、水、水性塩酸、水性硫酸、酢酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。例えば、2,2-ジメチルプロピル2-ヒドラジノエタンスルホネートといった式(D)のヒドラジン化合物は、文献において公知であるか、又は公知の文献手法により調製され得る。

30

反応スキーム6

【化54】



40

【0160】

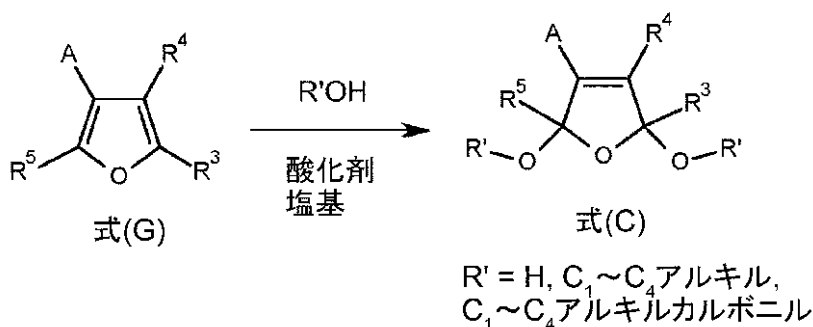
式(C)の化合物は、反応スキーム7において記載されているとおり、式(G) (式中

50

、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物と酸化剤とを好適な溶剤中、 $-78 \sim 150$ の好適な温度、任意選択により好適な塩基の存在下で反応させることにより調製され得る。好適な酸化剤としては、これらに限定されないが、臭素が挙げられ、好適な溶剤としては、これらに限定されないが、メタノール、エタノール及びイソプロパノールなどのアルコールが挙げられる。好適な塩基としては、これらに限定されないが、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム及び酢酸カリウムが挙げられる。同様の反応が文献において公知である(例えば、Hufford, D. L.; Tarbell, D. S.; Koszalka, T. R. J. Amer. Chem. Soc., 1952, 3014)。式(G)のフランは、文献において公知であるか、又は文献の方法を用いて調製され得る。例示的な方法としては、これらに限定されないが、スティル(例えば、Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. Organic Reactions, Vol. 50, 1997及びGazzard, L. et al. J. Med. Chem., 2015, 5053)、鈴木宮浦(例えば、Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T. J. Org. Chem. 2017, 1266-1272及びErnst, J. B.; Rakers, L.; Glorius, F. Synthesis, 2017, 260)、根岸(例えば、Yang, Y.; Oldenhius, N. J.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 615及びBraendvang, M.; Gundersen, L. Bioorg. Med. Chem. 2005, 6360)及び熊田(例えば、Heravi, M. M.; Hajjabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575)などの遷移金属クロスカップリングが挙げられる。カップリングパートナーは、特定のクロスカップリング反応及び標的生成物を参照して選択され得る。遷移金属触媒、リガンド、塩基、溶剤及び温度は、所望のクロスカップリングを参照して選択され得、及びこれらは、文献において公知である。特にこれらに限定されないが、トリフレート、メシレート、トシレート及びアニソールを含む擬ハロゲンを用いるクロスカップリング反応も、関連する条件下で達成され得る。

反応スキーム7

【化55】

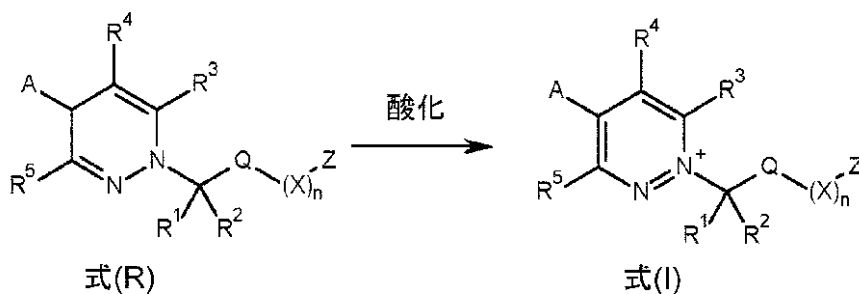


【0161】

他のアプローチにおいて、式(I)(式中、Q、Z、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物は、式(R)の化合物及び酸化剤から、好適な溶剤中、好適な温度において、反応スキーム8において概述されているとおり調製され得る。例示的な酸化剤としては、これらに限定されないが、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、テトラクロロ-p-ベンゾキノン、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ及び臭素が挙げられる。関連する反応は、文献において公知である。

反応スキーム8

【化 5 6】



10

【 0 1 6 2】

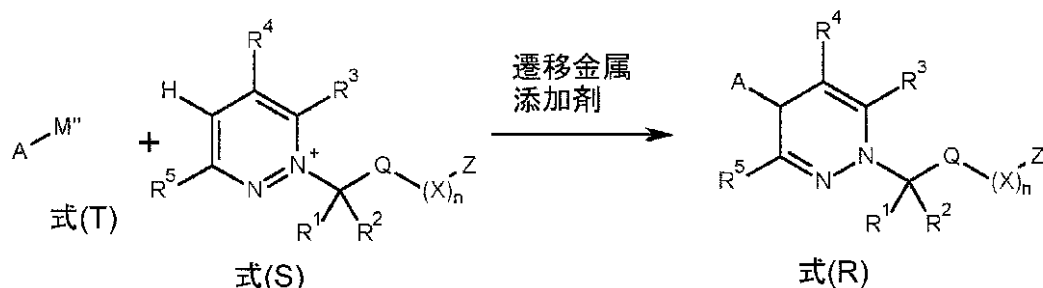
式 (R) (式中、Q、Z、X、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びAは、式 (I) の化合物について定義されているとおりである) の化合物は、式 (S) (式中、Q、Z、X、n、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、式 (I) の化合物について定義されているとおりである) の化合物及び式 (T) (式中、M'' は、特に限定されないが、有機マグネシウム、有機リチウム、有機銅及び有機亜鉛試薬を含む) の有機金属から、好適な溶剤中、好適な温度において、任意選択により追加の遷移金属添加剤の存在下、反応スキーム 9 において概説されているとおり調製され得る。例示的な条件としては、0.05 ~ 100 mol % ヨウ化銅の存在下、テトラヒドロフランなどの溶剤中、-78 ~ 100 の温度における

20

式 (T) のグリニャールによる式 (S) の化合物の処理が挙げられる。式 (T) の有機金属は、文献において公知であるか、又は公知の文献方法により調製され得る。式 (S) の化合物は、式 (X X) の化合物からの式 (I) の化合物の調製に係るものと同様の反応により調製され得る。

反応スキーム 9

【化 5 7】



30

【 0 1 6 3】

式 (X) のピアリールピリダジンは、文献において公知であるか、又は文献の方法を用いて調製され得る。例示的な方法としては、これらに限定されないが、式 (H) 及び式 (J) の化合物又は代わりに式 (K) 及び式 (L) の化合物の遷移金属クロスカップリングが挙げられ、この式 (J) 及び式 (L) の化合物において、M' は、有機スタナン、有機ボロン酸又はエステル、有機トリフルオロボレート、有機マグネシウム、有機銅又は有機亜鉛である (反応スキーム 10 において概説されているとおり)。Hal は、ハロゲン又は例えばトリフェート、メシレート及びトシレートといった擬ハロゲンとして定義される。このようなクロスカップリングとしては、スティル (例えば、Sauer, J.; Heldmann, D. K. Tetrahedron, 1998, 4297)、鈴木宮浦 (例えば、Luebbbers, T.; Flohr, A.; Jolidon, S.; David-Pierson, P.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.; Baumann, K. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 6554)、根岸 (例えば、Imahori, T.; Suzawa, K.; Kondo, Y. Heterocyc

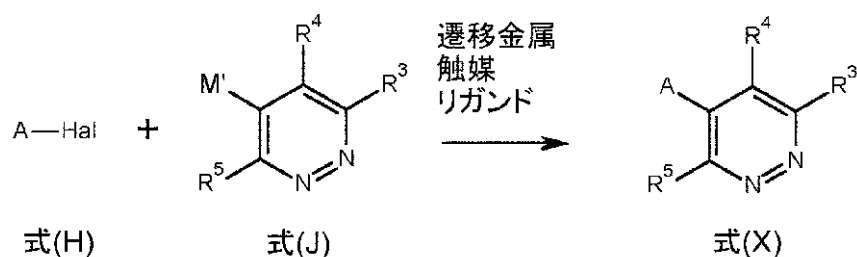
40

50

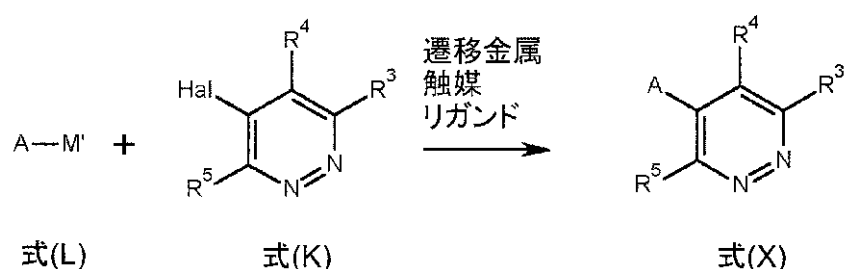
les, 2008, 1057) 及び熊田 (例えば, Heravi, M. M.; Hajjabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575) が挙げられる。カップリングパートナーは、特定のクロスカップリング反応及び標的生成物を参照して選択され得る。遷移金属触媒、リガンド、塩基、溶剤及び温度は、所望のクロスカップリングを参照して選択され得、及びこれらは、文献において公知である。式 (H)、式 (K) 及び式 (L) の化合物は、文献において公知であるか、又は公知の文献方法により調製され得る。

反応スキーム 10

【化 58】



10



20

【0164】

式 (J) (式中、M' は、有機スタナン、有機ボロン酸又はエステル、有機トリフルオロボレート、有機マグネシウム、有機銅又は有機亜鉛である) の化合物は、反応スキーム 11 において概述されているとおり、式 (XX) (式中、R³、R⁴ 及び R⁵ は、式 (I) の化合物について定義されているとおりである) の化合物からメタレーションにより調製され得る。同様の反応が文献において公知である (例えば、Ramphal et al., 国際公開第 2015/153683 号、Unsin et al., Organic Letters, 15(5), 1128-1131; 2013、Sadler et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 12(37), 7318-7327; 2014。代わりに、式 (J) の有機金属は、式 (K) (式中、R³、R⁴、R⁵ は、式 (I) の化合物について定義されているとおりであり、及び Hal は、ハロゲン又は例えばトリフレート、メシレート及びトシレートといった擬ハロゲンとして定義される) の化合物から、スキーム 11 に記載されているとおり調製され得る。式 (J) (式中、M' は、有機スタナンである) の化合物を調製するための例示的な条件としては、適切な溶剤中、適切な温度におけるリチウムトリブチル錫による式 (K) の化合物の処理が挙げられる (例えば、国際公開第 2010/038465 号を参照されたい)。式 (J) (式中、M' は、有機ボロン酸又はエステルである) の化合物を調製するための例示的な条件としては、適切な遷移金属触媒、適切なリガンド、適切な塩基の存在下、適切な溶剤中、適切な温度におけるビス(ピナコラート)ジボロンによる式 (K) の化合物の処理が挙げられる (例えば、韓国特許出願公開第 2015135626 号明細書)。式 (K) 及び式 (XX) の化合物は、文献において公知であるか、又は公知の方法により調製可能である。

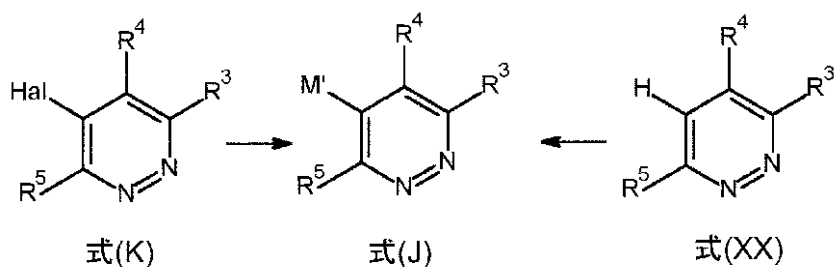
30

40

反応スキーム 11

50

【化59】



10

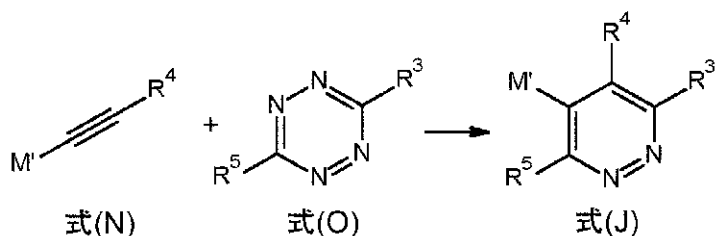
【0165】

他のアプローチにおいて、式(J)の有機金属(ここで、M'は、有機スタナン又は有機ボロン酸又はエステルいずれかである)は、式(N)の化合物及び式(O)(式中、R³、R⁴及びR⁵は、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物から、反応スキーム12において概述されているとおり調製され得る。このような反応の例は、例えば、Helm et al., Org. and Biomed. Chem., 2006, 4(23), 4278、Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885及びHelm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 3889といった文献において公知である。式(N)及び式(O)の化合物は、

20

反応スキーム12

【化60】



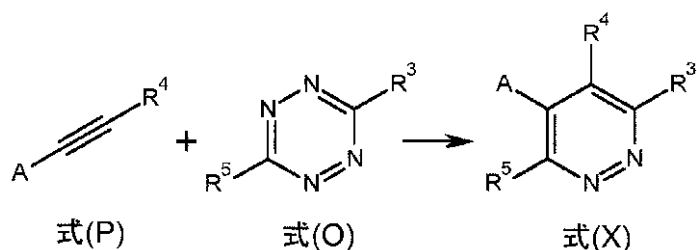
30

【0166】

式(X)(式中、R³、R⁴、R⁵及びAは、既に定義されているとおりである)の化合物は、式(P)及び式(O)の化合物から、適切な溶剤中、適切な温度において、反応スキーム13において概述されているとおり調製され得る。このような反応の例は、例えば、Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885といった文献において公知である。式(P)の化合物は、文献において公知であるか、又は公知の方法によって調製され得る。

反応スキーム13

【化61】



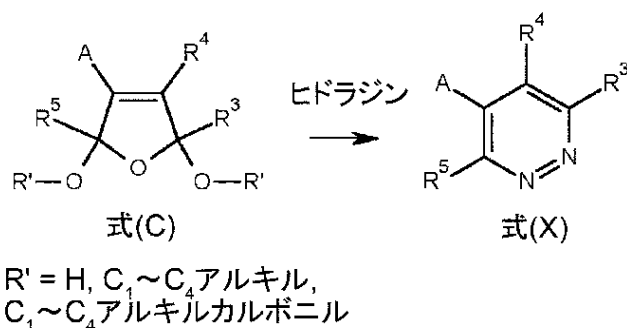
40

【0167】

50

さらなるアプローチにおいて、式(X) (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは、式(I)の化合物について定義されているとおりである)の化合物は、式(C)の化合物及びヒドラジンから、適切な溶剤中、適切な温度において、反応スキーム14において概述されているとおり調製され得る。この反応は、任意選択により、例えば水性硫酸又は水性塩酸といった酸の存在下でも実施され得る。同様の反応が文献において公知である(例えば、独国特許出願公開第102005029094号明細書及びChen, B.; Bohner, T.; Zhou, X.; Dedon, P. C. Chem. Res. Toxicol., 2004, 1406)。式(C)の化合物は、既に概述されているとおり調製され得る。

【化62】



【0168】

本発明に従う化合物は、修飾されない形態で除草剤として使用することができるが、一般に、担体、溶媒及び界面活性物質などの製剤補助剤を用いて様々な方法で組成物に配合される。製剤は、種々の物理的形態、例えば散布剤、ゲル、水和剤、水分散性顆粒、水分散性錠剤、発泡性ペレット、乳化性濃縮物、マイクロ乳化性濃縮物、水中油型エマルション、オイルフロアブル剤、水性分散体、油性分散体、サスポエマルション、カプセル懸濁液、乳化性顆粒、可溶性液体、水溶性濃縮物(担体として水又は水混和性有機溶媒を含む)、含浸ポリマーフィルムの形態又は例えばManual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010)から知られている他の形態とすることができる。このような製剤は、直接使用することができるか、又は使用前に希釈することができる。希釈は、例えば、水、液体肥料、微量栄養素、生物有機体、油又は溶媒を用いて行うことができる。

【0169】

製剤は、例えば、微粉化固体、顆粒、溶液、分散体又はエマルションの形態の組成物を得るために、有効成分を製剤補助剤と混合することによって調製することができる。また、有効成分は、微粉化固体、鉱油、植物又は動物由来の油、植物又は動物由来の変性油、有機溶媒、水、界面活性物質又はこれらの組み合わせなどの他の補助剤と共に配合することができる。

【0170】

また、有効成分は、微細なマイクロカプセル中に含有させることもできる。マイクロカプセルは、多孔質担体中に有効成分を含有する。これは、有効成分が制御された量で環境に放出される(例えば、持続放出)ことを可能にする。マイクロカプセルは、通常、0.1~500ミクロンの直径を有する。マイクロカプセルは、カプセル重量の約25~95重量%の量の有効成分を含有する。有効成分は、モノリシック固体の形態、固体又は液体分散体中の微粒子の形態又は適切な溶液の形態であり得る。カプセル化膜は、例えば、天然又は合成ゴム、セルロース、スチレン/ブタジエンコポリマー、ポリアクリロニトリル、ポリアクリレート、ポリエステル、ポリアミド、ポリ尿素、ポリウレタン又は化学修飾ポリマー及びデンプンキサンテート又は当業者に知られている他のポリマーを含むことが

できる。代わりに、有効成分が基体の固体マトリックス中に微粉化粒子の形態で含有された微細なマイクロカプセルを形成することができるが、マイクロカプセル自体は、カプセル化されない。

【0171】

本発明に従う組成物の調製に適した製剤補助剤は、それ自体知られている。液体担体としては、水、トルエン、キシレン、石油エーテル、植物油、アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、酸無水物、アセトニトリル、アセトフェノン、酢酸アミル、2-ブタノン、炭酸ブチレン、クロロベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキサノール、酢酸のアルキルエステル、ジアセトンアルコール、1,2-ジクロロプロパン、ジエタノールアミン、p-ジエチルベンゼン、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールアビエタート、ジエチレングリコールブチルエーテル、ジエチレングリコールエチルエーテル、ジエチレングリコールメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、ジプロピレングリコール、ジプロピレングリコールメチルエーテル、ジプロピレングリコールジベンゾアート、ジプロキシトール、アルキルピロリドン、酢酸エチル、2-エチルヘキサノール、炭酸エチレン、1,1,1-トリクロロエタン、2-ヘプタノン、アルファ-ピネン、d-リモネン、乳酸エチル、エチレングリコール、エチレングリコールブチルエーテル、エチレングリコールメチルエーテル、ガンマ-ブチロラクトン、グリセロール、酢酸グリセロール、二酢酸グリセロール、三酢酸グリセロール、ヘキサデカン、ヘキシレングリコール、酢酸イソアミル、酢酸イソボルニル、イソオクタン、イソホロン、イソプロピルベンゼン、ミリスチン酸イソプロピル、乳酸、ラウリルアミン、酸化メシチル、メトキシプロパノール、メチルイソアミルケトン、メチルイソブチルケトン、ラウリン酸メチル、オクタン酸メチル、オレイン酸メチル、塩化メチレン、m-キシレン、n-ヘキサン、n-オクチルアミン、オクタデカン酸、オクチルアミン酢酸塩、オレイン酸、オレイルアミン、o-キシレン、フェノール、ポリエチレングリコール、プロピオン酸、乳酸プロピル、炭酸プロピレン、プロピレングリコール、プロピレングリコールメチルエーテル、p-キシレン、トルエン、トリエチルホスファート、トリエチレングリコール、キシレンスルホン酸、パラフィン、鉱油、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、酢酸エチル、酢酸アミル、酢酸ブチル、プロピレングリコールメチルエーテル、ジエチレングリコールメチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びより高分子量のアルコール、例えばアミルアルコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ヘキサノール、オクタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、N-メチル-2-ピロリドンなどが使用され得る。

【0172】

適切な固体担体は、例えば、タルク、二酸化チタン、パイロフィライトクレイ、シリカ、アタパルジャイトクレイ、珪藻土、石灰石、炭酸カルシウム、ベントナイト、カルシウムモンモリロナイト、綿実殻、小麦粉、大豆粉、軽石、木粉、粉末クルミ殻、リグニン及び同様の物質である。

【0173】

多数の界面活性物質は、固体及び液体製剤の両方において、特に使用する前に担体により希釈され得る製剤において有利に使用することができる。界面活性物質は、アニオン性、カチオン性、非イオン性又は高分子であり得、乳化剤、湿潤剤若しくは懸濁化剤として又は他の目的のために使用することができる。典型的な界面活性物質には、例えば、アルキル硫酸の塩、例えばラウリル硫酸ジエタノールアンモニウムなど；アルキルアリアルスルホン酸の塩、例えばドデシルベンゼンスルホン酸カルシウムなど；アルキルフェノール/アルキレンオキシド付加生成物、例えばノニルフェノールエトキシレートなど；アルコール/アルキレンオキシド付加生成物、例えばトリデシルアルコールエトキシレートなど；石鹼、例えばステアリン酸ナトリウムなど；アルキルナフタレンスルホン酸の塩、例えばジブチルナフタレンスルホン酸ナトリウムなど；スルホコハク酸塩のジアルキルエステル、例えばジ(2-エチルヘキシル)スルホコハク酸ナトリウムなど；ソルビトールエステル、例えばソルビトールオレアートなど；第4級アミン、例えば塩化ラウリルトリメチ

10

20

30

40

50

ルアンモニウム、脂肪酸のポリエチレングリコールエステルなど、例えばステアリン酸ポリエチレングリコールなど；エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマー；並びにモノ - 及びジ - アルキルリン酸エステルの塩が含まれ、例えば McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, M C Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981) に記載されるさらなる物質も含まれる。

【0174】

農薬製剤において使用することができるさらなる補助剤には、結晶化抑制剤、粘度調整剤、懸濁化剤、染料、酸化防止剤、起泡剤、光吸収剤、混合助剤、消泡剤、錯化剤、中和又はpH調整物質及び緩衝剤、防蝕剤、香料、湿潤剤、吸収増強剤、微量栄養素、可塑剤、流動化剤、潤滑剤、分散剤、増粘剤、凍結防止剤、殺菌剤並びに液体及び固体肥料が含まれる。

10

【0175】

本発明に従う組成物は、植物又は動物由来の油、鉱油、このような油のアルキルエステル又はこのような油及び油誘導体の混合物を含む添加剤を含むことができる。本発明に従う組成物中の油添加剤の量は、適用される混合物を基準として一般に0.01~10%である。例えば、油添加剤は、スプレー混合物を調製した後、所望の濃度でスプレータンクに添加することができる。好ましい油添加剤は、鉱油又は植物由来の油（例えば、菜種油、オリーブ油又はヒマワリ油）、乳化植物油、植物由来の油のアルキルエステル（例えば、メチル誘導体）又は動物由来の油（例えば、魚油又は牛脂など）を含む。好ましい油添加剤は、C₈~C₂₂脂肪酸のアルキルエステル、特にC₁₂~C₁₈脂肪酸のメチル誘導体、例えばラウリン酸、パルミチン酸及びオレイン酸のメチルエステル（それぞれラウリン酸メチル、パルミチン酸メチル及びオレイン酸メチル）を含む。Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010から多数の油誘導体が知られている。

20

【0176】

除草組成物は、一般に、0.1~99重量%、特に0.1~95重量%の式(I)の化合物と、好ましくは0~25重量%の界面活性物質を含む1~99.9重量%の製剤補助剤とを含む。本発明の組成物は、一般に、0.1~99重量%、特に0.1~95重量%の本発明の化合物と、好ましくは0~25重量%の界面活性物質を含む1~99.9重量%の製剤補助剤とを含む。市販の製品は、好ましくは、濃縮物として配合され得るが、エンドユーザーは、通常、希釈製剤を使用するであろう。

30

【0177】

適用率は、広い範囲内で異なり、土壌の性質、適用方法、作物植物、防除される有害生物、優勢な気候条件並びに適用方法、適用の時期及び標的作物に支配される他の要因によって決まる。一般的な指針として、化合物は、1~2000l/ha、特に10~1000l/haの割合で適用され得る。

【0178】

好ましい製剤は、以下の組成（重量%）を有することができる。

【0179】

乳化性濃縮物：

有効成分：1~95%、好ましくは60~90%

界面活性剤：1~30%、好ましくは5~20%

液体担体：1~80%、好ましくは1~35%

【0180】

散布剤：

有効成分：0.1~10%、好ましくは0.1~5%

固体担体：99.9~90%、好ましくは99.9~99%

【0181】

懸濁液濃縮液：

40

50

有効成分：５～７５％、好ましくは１０～５０％

水：９４～２４％、好ましくは８８～３０％

界面活性剤：１～４０％、好ましくは２～３０％

【０１８２】

水和剤：

有効成分：０．５～９０％、好ましくは１～８０％

界面活性剤：０．５～２０％、好ましくは１～１５％

固体担体：５～９５％、好ましくは１５～９０％

【０１８３】

顆粒：

有効成分：０．１～３０％、好ましくは０．１～１５％

固体担体：９９．５～７０％、好ましくは９７～８５％

【０１８４】

本発明の組成物は、少なくとも１つの付加的な農薬をさらに含み得る。例えば、本発明に従う化合物は、他の除草剤又は植物成長調節剤と組み合わせて使用することもできる。好ましい実施形態では、付加的な農薬は、除草剤及び／又は除草剤薬害軽減剤である。

【０１８５】

従って、式（Ⅰ）の化合物を１つ又は複数の他の除草剤と組み合わせて使用して、種々の除草剤混合物を提供することができる。このような混合物の特定の例としては、以下が挙げられる（ここで、「Ⅰ」は、式（Ⅰ）の化合物を表す）：Ⅰ＋アセトクロール；Ⅰ＋アシフルオルフェン（アシフルオルフェン－ナトリウムを含む）；Ⅰ＋アクロニフェン；Ⅰ＋アラクロール；Ⅰ＋アロキシジム；Ⅰ＋アメトリン；Ⅰ＋アミノカルバゾン；Ⅰ＋アミドスルフロン；Ⅰ＋アミノシクロピラクロル；Ⅰ＋アミノピラリド；Ⅰ＋アミトロール；Ⅰ＋アシュラム；Ⅰ＋アトラジン；Ⅰ＋ベンスルフロン（ベンスルフロン－メチルを含む）；Ⅰ＋ベントゾン；Ⅰ＋ビシクロピロン；Ⅰ＋ピラナホス；Ⅰ＋ピフェノックス；Ⅰ＋ビスピリバック－ナトリウム；Ⅰ＋ピクスロゾン；Ⅰ＋プロマシル；Ⅰ＋プロモキシニル；Ⅰ＋ブタクロール；Ⅰ＋ブタフェナシル；Ⅰ＋カフェンストロール；Ⅰ＋カルフェントラゾン（カルフェントラゾン－エチルを含む）；クロランスラム（クロランスラム－メチルを含む）；Ⅰ＋クロリムロン（クロリムロン－エチルを含む）；Ⅰ＋クロロトルロン；Ⅰ＋シノスルフロン；Ⅰ＋クロルスルフロン；Ⅰ＋シンメチリン；Ⅰ＋クラシホス；Ⅰ＋クレトジム；Ⅰ＋クロジナホップ（クロジナホップ－プロパルギルを含む）；Ⅰ＋クロマゾン；Ⅰ＋クロピラリド；Ⅰ＋シクロピラニル；Ⅰ＋シクロピリモレート；Ⅰ＋シクロスルファミロン；Ⅰ＋シハロホップ（シハロホップ－ブチルを含む）；Ⅰ＋２，４－Ｄ（コリン塩及びその２－エチルヘキシルエステルを含む）；Ⅰ＋２，４－ＤＢ；Ⅰ＋ダイムロン；Ⅰ＋デスメディファミン；Ⅰ＋ジカンパ（そのアルミニウム、アミノプロピル、ビス－アミノプロブルメチル、コリン、ジクロロプロップ、ジグリコールアミン、ジメチルアミン、ジメチルアンモニウム、カリウム及びナトリウム塩を含む）；Ⅰ＋ジクロホップ－メチル；Ⅰ＋ジクロスラム；Ⅰ＋ジフルヘニカン；Ⅰ＋ジフェンゾコート；Ⅰ＋ジフルヘニカン；Ⅰ＋ジフルフェンゾピル；Ⅰ＋ジメタクロール；Ⅰ＋ジメテナミド－Ｐ；Ⅰ＋ダイコートジプロミド；Ⅰ＋ジウロン；Ⅰ＋エスプロカルブ；Ⅰ＋エタルフルラリン；Ⅰ＋エトフメセート；Ⅰ＋フェノキサプロップ（フェノキサプロップ－Ｐ－エチルを含む）；Ⅰ＋フェノキサスルフォン；Ⅰ＋フェンキノトリオン；Ⅰ＋フェントラザミド；Ⅰ＋フラザスルフロン；Ⅰ＋フロラスラム；Ⅰ＋フルピラウキシフェン；Ⅰ＋フルアジホップ（フルアジホップ－Ｐ－ブチルを含む）；Ⅰ＋フルカルバゾン（フルカルバゾン－ナトリウムを含む）；Ⅰ＋フルフェナセット；Ⅰ＋フルメトラリン；Ⅰ＋フルメツラム；Ⅰ＋フルミオキサジン；Ⅰ＋フルピルスルフロン（フルピルスルフロン－メチル－ナトリウムを含む）；Ⅰ＋フルロキシピル（フルロキシピル－メプチルを含む）；Ⅰ＋フルチアセット－メチル；Ⅰ＋フォメサフェン；Ⅰ＋ホラムスルフロン；Ⅰ＋グルホシネート（そのアンモニウム塩を含む）；Ⅰ＋グリホサート（そのジアンモニウム、イソプロピルアンモニウム及びカリウム塩を含む）；Ⅰ＋ハラウキシフェン（ハラウキシフェン－メチルを

10

20

30

40

50

含む) ; I + ハロスルフロ - メチル ; I + ハロキシホップ (ハロキシホップ - メチルを
 含む) ; I + ヘキサジノン ; I + ヒダントシジン ; I + イマザモックス ; I + イマザピッ
 ク ; I + イマザピル ; I + イマザキン ; I + イマゼタピル ; I + インダジフラム ; I + イ
 オドスルフロ (イオドスルフロ - メチル - ナトリウムを含む) ; I + イオフェンスル
 フロン ; I + イオフェンスルフロ - ナトリウム ; I + アイオキシニル ; I + イブフェン
 カルバゾン ; I + イソプロツロン ; I + イソキサベン ; I + イソキサフルトール ; I + ラ
 クトフェン ; I + ランコトリオン ; I + リニユロン ; I + M C P A ; I + M C P B ; I +
 メコプロップ - P ; I + メフェナセット ; I + メソスルフロ ; I + メソスルフロ - メ
 チル ; I + メソトリオン ; I + メタミトロン ; I + メタザクロール ; I + メチオゾリン ;
 I + メトブロムロン ; I + メトラクロール ; I + メトスラム ; I + メトキシウロン ;
 I + メトリブジン ; I + メトスルフロ ; I + モリネート ; I + ナプロパミド ; I + ニコ
 スルフロ ; I + ノルフラゾン ; I + オルソスルファミロン ; I + オキサジアルギル ; I +
 オキサジアゾン ; I + オキサスルフロ ; I + オキシフルオルフェン ; I + パラコート
 ジクロリド ; I + ペンディメタリン ; I + ペノキスラム ; I + フェンメディファミン ; I +
 ピクロラム ; I + ピコリナフェン ; I + ピノキサデン ; I + プレチラクロール ; I + プ
 リミスルフロ - メチル ; I + プロジアミン ; I + プロメトリン ; I + プロパクロル ; I +
 プロパニル ; I + プロパキサホップ ; I + プロファミン ; I + プロピリスルフロ、I +
 プロピザミド ; I + プロスルホカルブ ; I + プロスルフロ ; I + ピラクロニル ; I + ピ
 ラフルフェン (ピラフルフェン - エチルを含む) ; I + ピラスルホトール ; I + ピラゾリ
 ネット、I + ピラゾスルフロ - エチル ; I + ピリベンゾキシム ; I + ピリデート ; I +
 ピリフタリド ; I + ピリミスルファン、I + ピリチオバック - ナトリウム ; I + ピロキサ
 スルホン ; I + ピロキシスラム ; I + キンクロラック ; I + キンメラック ; I + キザロホ
 ップ (キザロホップ - P - エチル及びキザロホップ - P - テフリルを含む) ; I + リムス
 ルフロ ; I + サフルフェナシル ; I + セトキシジム ; I + シマジン ; I + S - メトラク
 ロール ; I + スルコトリオン ; I + スルフェントラゾン ; I + スルホスルフロ ; I + テ
 ブチウロン ; I + テフリルトリオン ; I + テンボトリオン ; I + テルブチラジン ; I + テ
 ルブトリン ; I + チエンカルバゾン ; I + チフェンスルフロ ; I + チアフェナシル ; I +
 トルピラレート ; I + トブラメゾン ; I + トラルコキシジム ; I + トリアファモネ ; I +
 トリアレート ; I + トリアスルフロ ; I + トリベヌロン (トリベヌロン - メチルを含
 含む) ; I + トリクロピル ; I + トリフロキシスルフロ (トリフロキシスルフロ - ナト
 リウムを含む) ; I + トリフルジモキサジン ; I + トリフルラリン ; I + トリフルスルフ
 ロン ; I + トリトスルフロ ; I + 4 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 - メチル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] イミダゾリジン - 2 - オン ; I + 4 - ヒド
 ロキシ - 1 , 5 - ジメチル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] イミダ
 ザゾリジン - 2 - オン ; I + 5 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - [4 - (ト
 リフルオロメチル) - 2 - ピリジル] イミダゾリジン - 2 - オン ; I + 4 - ヒドロキシ -
 1 - メチル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] イミダゾリジン - 2 -
 オン ; I + 4 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジメチル - 3 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロ
 メチル) ピラゾール - 3 - イル] イミダゾリジン - 2 - オン ; I + (4 R) 1 - (5 - t
 - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - イ
 ミダゾリジン - 2 - オン ; I + 3 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル
 - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 , 4
 - ジオン ; I + 2 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ -
 ピリダジン - 4 - カルボニル] - 5 - メチル - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン ; I + 2
 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 -
 カルボニル] シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン ; I + 2 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフ
 エニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 5 , 5 - ジメチル
 - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン ; I + 6 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) -
 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチ
 ル - シクロヘキサン - 1 , 3 , 5 - トリオン ; I + 2 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェ

10

20

30

40

50

ニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 5 - エチル - シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン; I + 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 4, 4, 6, 6 - テトラメチル - シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン; I + 2 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 5 - メチル - シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン; I + 3 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] ビシクロ[3 . 2 . 1] オクタン - 2, 4 - ジオン; I + 2 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 5, 5 - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン; I + 6 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - シクロヘキサン - 1, 3, 5 - トリオン; I + 2 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン; I + 4 - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - テトラヒドロピラン - 3, 5 - ジオン及び I + 4 - [6 - シクロプロピル - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - テトラヒドロピラン - 3, 5 - ジオン。

【 0 1 8 6 】

また、式 (I) の化合物の混合パートナーは、例えば、The Pesticide Manual, Fourteenth Edition, British Crop Protection Council, 2006 において言及されるように、エステル又は塩の形態であり得る。

【 0 1 8 7 】

また、式 (I) の化合物は、殺真菌剤、殺線虫剤又は殺虫剤などの他の農業化学品 (その例は、The Pesticide Manual に示される) との混合物で使用することもできる。

【 0 1 8 8 】

式 (I) の化合物の混合パートナーに対する混合比は、好ましくは、1 : 100 ~ 1000 : 1 である。

【 0 1 8 9 】

混合物は、上記の製剤 (この場合、「有効成分」は、式 (I) の化合物と混合パートナーとのそれぞれの混合物に関する) において有利に使用することができる。

【 0 1 9 0 】

本発明の式 (I) の化合物は、除草剤毒性緩和剤とも組み合わせられ得る。好ましい組み合わせ (ここで、「I」は、式 (I) の化合物を表す) としては、- I + ベノキサコール; I + クロキントセット (クロキントセットメキシルを含む) ; I + シプロスルファミド; I + ジクロルミド; I + フェンクロラゾール (フェンクロラゾール - エチルを含む) ; I + フェンクロリム; I + フルキソフェニム; I + フリラゾール I + イソキサジフェン (イソキサジフェン - エチルを含む) ; I + メフェンピル (メフェンピル - ジエチルを含む) ; I + メトカミフェン; I + N - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド及び I + オキサベトリニルが挙げられる。

【 0 1 9 1 】

式 (I) の化合物と、シプロスルファミド、イソキサジフェン (イソキサジフェン - エチルを含む) 、クロキントセット (クロキントセットメキシルを含む) 及び / 又は N - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [(メチル - アミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミドとの混合物が特に好ましい。

【 0 1 9 2 】

また、式 (I) の化合物の薬害軽減剤は、例えば、The Pesticide Manual, 14th Edition (B C P C) , 2006 において言及されるように、エ

10

20

30

40

50

ステル又は塩の形態であり得る。クロキントセット - メキシルへの言及は、国際公開第 02 / 3 4 0 4 8 号に開示されるように、そのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄、アンモニウム、第 4 級アンモニウム、スルホニウム又はホスホニウム塩にも適用され、及びフェンクロラゾール - エチルへの言及は、フェンクロラゾールにも適用されるなどである。

【 0 1 9 3 】

好ましくは、式 (I) の化合物の薬害軽減剤に対する混合比は、1 0 0 : 1 ~ 1 : 1 0、特に 2 0 : 1 ~ 1 : 1 である。

【 0 1 9 4 】

混合物は、上記の製剤 (この場合、「有効成分」は、式 (I) の化合物と薬害軽減剤とのそれぞれの混合物に関する) において有利に使用することができる。

10

【 0 1 9 5 】

本発明の式 (I) の化合物は、除草剤として有用である。従って、本発明は、不要な植物を防除する方法をさらに含み、本方法は、有効量の本発明の化合物又は前記化合物を含む除草組成物を前記植物又はそれを含む生息地に適用することを含む。「防除」は、死滅、成長の低減若しくは遅延又は発芽の防止若しくは低減を意味する。一般に、防除される植物は、不要な植物 (雑草) である。「生息地」は、植物が成長している領域又は成長する予定の領域を意味する。

【 0 1 9 6 】

式 (I) の化合物の適用率は、広い範囲内で異なり、土壌の性質、適用方法 (出芽前 ; 出芽後 ; まき溝への適用 ; 非耕作適用など)、作物植物、防除される雑草、優勢な気候条件並びに適用方法、適用の時期及び標的作物に支配される他の要因によって決まり得る。本発明に従う式 (I) の化合物は、一般に、1 0 ~ 2 0 0 0 g / h a、特に 5 0 ~ 1 0 0 0 g / h a の割合で適用される。

20

【 0 1 9 7 】

適用は、一般に、通常広い領域のためにトラクターに取り付けられた噴霧器によって組成物を噴霧することによって行われるが、散布 (粉末用)、滴下又は灌注などの他の方法を使用することもできる。

【 0 1 9 8 】

本発明に従う組成物を使用することができる有用な植物には、穀物、例えば大麦及び小麦、綿、アブラナ、ヒマワリ、トウモロコシ、米、大豆、テンサイ、サトウキビ及び芝生などの作物が含まれる。

30

【 0 1 9 9 】

また、作物植物は、果樹、ヤシの木、ココヤシの木又は他のナッツなどの木も含むことができる。また、ブドウなどのつる植物、果実の低木、果実植物及び野菜も含まれる。

【 0 2 0 0 】

作物は、従来の育種方法又は遺伝子操作によって除草剤又は除草剤の種類 (例えば、A L S -、G S -、E P S P S -、P P O -、A C C a s e - 及び H P P D - 抑制剤) に対して耐性にされた作物も含むと理解されるべきである。従来の育種方法によってイミダゾリノン、例えばイマザモックスに対して耐性にされた作物の一例は、C l e a r f i e l d (登録商標) 夏ナタネ (キャノーラ) である。遺伝子操作方法によって除草剤に対して耐性にされた作物の例としては、例えば、商品名 R o u n d u p R e a d y (登録商標) 及び L i b e r t y L i n k (登録商標) で市販されているグリホサート耐性及びグルホシネート耐性のトウモロコシ品種が挙げられる。

40

【 0 2 0 1 】

また、作物は、遺伝子操作方法によって害虫に対して耐性にされたもの、例えば B t トウモロコシ (ヨーロッパアワノメイガに耐性)、B t 綿 (綿花ゾウムシに耐性) 及びさらに B t ジャガイモ (コロラドハムシに耐性) でもあると理解されるべきである。B t トウモロコシの例は、N K (登録商標) (S y n g e n t a S e e d s) の B t 1 7 6 トウモロコシハイブリッドである。B t 毒素は、バチルス・チューリンゲンシス (B a c i l

50

lus thuringiensis) 土壌細菌によって天然に形成されるタンパク質である。毒素又はこのような毒素を合成することができるトランスジェニック植物の例は、欧州特許出願公開第 4 5 1 8 7 8 号明細書、欧州特許出願公開第 3 7 4 7 5 3 号明細書、国際公開第 9 3 / 0 7 2 7 8 号、国際公開第 9 5 / 3 4 6 5 6 号、国際公開第 0 3 / 0 5 2 0 7 3 号及び欧州特許出願公開第 4 2 7 5 2 9 号明細書に記載されている。殺虫剤耐性をコードし、1 つ又は複数の毒素を発現する 1 つ又は複数の遺伝子を含むトランスジェニック植物の例は、Knock Out (登録商標) (トウモロコシ)、Yield Gard (登録商標) (トウモロコシ)、NuCOTIN 3 3 B (登録商標) (綿)、Bollgard (登録商標) (綿)、New Leaf (登録商標) (ジャガイモ)、Nature Gard (登録商標) 及び Protexcta (登録商標) である。植物作物又はその種子材料は、いずれも除草剤に対して耐性であり、同時に昆虫の摂取に対しても耐性であり得る(「積層」トランスジェニック事象)。例えば、種子は、殺虫性 Cry 3 タンパク質を発現する能力を有し、同時にグリホサートに対して耐性である。

10

【0202】

また、作物は、従来の育種方法又は遺伝子操作方法によって得られ、いわゆる出力形質(output trait) (例えば、改善された貯蔵安定性、より高い栄養価及び改善された風味) を含有するものも含むことが理解されるべきである。

【0203】

他の有用な植物には、例えば、ゴルフ場、芝地、公園及び沿道における芝草又は芝生のために商業的に栽培された芝草並びに花又は低木などの観賞植物が含まれる。

20

【0204】

本発明の式(I)の化合物及び組成物は、通常、様々な種類の単子葉及び双子葉雑草種を防除するために使用することができる。通常防除することができる単子葉種の例としては、アロペクルス・ミオスロイデス(*Alopecurus myosuroides*)、アベナ・ファツア(*Avena fatua*)、ブラキアリア・プランタギネア(*Brachiaria plantaginea*)、ブロムス・テクトルム(*Bromus tectorum*)、キベルス・エスクレンツス(*Cyperus esculentus*)、ディギタリア・サングイナリス(*Digitaria sanguinalis*)、エキノクローア・クルスガリ(*Echinochloa crus-galli*)、ロリウム・ペレンネ(*Lolium perenne*)、ロリウム・マルチフロラム(*Lolium multiflorum*)、パニクム・ミリアケウム(*Panicum milia*
ceum)、ポア・アヌア(*Poa annua*)、セタリア・ビリディス(*Setaria viridis*)、セタリア・ファベリ(*Setaria faberi*) 及びソルガム・ビコロ(*Sorghum bicolor*) が挙げられる。防除することができる双子葉種の例としては、アブティロン・テオフラスティ(*Abutilon theophrasti*)、アマランサス・レトロフレクサス(*Amaranthus retroflexus*)、ビデンス・ピローサ(*Bidens pilosa*)、ケノポディウム・アルBUM(*Chenopodium album*)、ユーフォルビア・ヘテロフィラ(*Euphorbia heterophylla*)、ガリウム・アパリネ(*Galium aparine*)、イポモエア・ヘデラケア(*Ipomoea hederacea*)、コキア・スコパリア(*Kochia scoparia*)、ポリゴナム・コンボルブルス(*Polygonum convolvulus*)、シダ・スピノサ(*Sida spinosa*)、シナピス・アルベンシス(*Sinapis arvensis*)、ソラナム・ニグルム(*Solanum nigrum*)、ステラリア・メディア(*Stellaria media*)、ペロニカ・ペルシカ(*Veronica persica*) 及びキサランチウム・ストルマリウム(*Xanthium strumarium*) が挙げられる。

30

40

【0205】

本発明の化合物/組成物は、非選択的なバーンダウン(burn down)適用において特に有用であり、従って自生植物を防除するか又は作物植物を退避させるためにも使用され得る。

50

【 0 2 0 6 】

本発明の種々の態様及び実施形態は、ここで、例としてさらに詳細に説明されるであろう。本発明の範囲から逸脱することなく詳細の変更がなされ得ることが認識されるであろう。

【実施例】

【 0 2 0 7 】

以下の実施例は、本発明を例示するためのものであり、限定するものではない。

【 0 2 0 8 】

配合例

【表 4】

| 水和剤 | a) | b) | c) |
|---|-----|-----|-----|
| 有効成分 | 25% | 50% | 75% |
| リグノスルホン酸ナトリウム | 5% | 5% | - |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 3% | - | 5% |
| ジイソブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム | - | 6% | 10% |
| フェノールポリエチレングリコールエーテル (7~8molのエチレンオキシド) | - | 2% | - |
| 高分散ケイ酸 | 5% | 10% | 10% |
| カオリン | 62% | 27% | - |

10

20

【 0 2 0 9 】

組み合わせを補助剤と十分に混合し、混合物を好適なミル中において十分に粉砕して、水で希釈して所望の濃度の懸濁液とすることが可能である水和剤が得られる。

【 0 2 1 0 】

乳化性濃縮物

有効成分 10%

オクチルフェノールポリエチレングリコールエーテル 3%

(4~5molのエチレンオキシド)

ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム 3%

ヒマシ油ポリグリコールエーテル(35molのエチレンオキシド) 4%

シクロヘキサノン 30%

キシレン混合物 50%

【 0 2 1 1 】

植物の保護に使用可能であるいずれかの要求される希釈率のエマルジョンを、この濃縮物から水による希釈によって得ることが可能である。

【 0 2 1 2 】

【表 5】

| 粉剤 | a) | b) | c) |
|-------|-----|-----|-----|
| 有効成分 | 5% | 6% | 4% |
| タルカム | 95% | - | - |
| カオリン | - | 94% | - |
| 無機充填材 | - | - | 96% |

40

【 0 2 1 3 】

直ちに使用可能な粉剤は、組み合わせとキャリアとを混合し、混合物を好適なミル中において粉砕することにより得られる。

【 0 2 1 4 】

押出し顆粒

50

有効成分 15%

リグノスルホン酸ナトリウム 2%

カルボキシメチルセルロース 1%

カオリン 82%

【0215】

組み合わせを補助剤と混合及び粉碎し、混合物を水で湿らせる。混合物を押し出し、次いで空気流中で乾燥させる。

【0216】

被被覆顆粒

有効成分 8%

ポリエチレングリコール (mol. wt. 200) 3%

カオリン 89%

【0217】

ミキサ中において、微細に粉末化した組み合わせを、ポリエチレングリコールで湿らせたカオリンに均一に適用する。これにより、粉剤を含まない被覆顆粒が得られる。

【0218】

懸濁液濃縮物

有効成分 40%

プロピレングリコール 10%

ノニルフェノールポリエチレングリコールエーテル (15 mol のエチレンオキシド) 6%

リグノスルホン酸ナトリウム 10%

カルボキシメチルセルロース 1%

シリコン油 (75% 水中エマルジョンの形態) 1%

水 32%

【0219】

微細に粉碎した組み合わせを補助剤と完全に混合し、これにより懸濁液濃縮物を得、これから、いずれかの所望の希釈率の懸濁液を、水による希釈によって得ることが可能である。

【0220】

緩効性カプセル懸濁液

28部の組み合わせを2部の芳香族溶剤及び7部のトルエンジイソシアネート/ポリメチレン-ポリフェニルイソシアネート-混合物(8:1)と混合する。この混合物を、1.2部のポリビニルアルコール、0.05部の脱泡剤及び51.6部の水の混合物中において、所望される粒径が達成されるまで乳化させる。このエマルジョンに5.3部の水中の2.8部の1,6-ジアミノヘキサンの混合物を添加する。混合物を重合反応が完了するまで攪拌する。

【0221】

得られたカプセル懸濁液を、0.25部の増粘剤及び3部の分散剤を添加することにより安定化させる。カプセル懸濁液配合物は、28%の有効成分を含有する。中度のカプセル直径は、8~15ミクロンである。

【0222】

得られる配合物を目的に好適な装置中において水性懸濁液として種子に適用する。

【0223】

略語リスト:

B o c = t - ブチルオキシカルボニル

b r = 幅広

C D C l₃ = クロロホルム - d

C D₃ O D = メタノール - d

= 摂氏度

D₂ O = 水 - d

10

20

30

40

50

D C M = ジクロロメタン

d = 二重項

d d = 二重の二重項

d t = 二重の三重項

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t O A c = 酢酸エチル

h = 時間

H C l = 塩酸

H P L C = 高速液体クロマトグラフィ (H P L C に用いた装置及び方法の説明は、以下に示される)

m = 多重項

M = モル数

m i n = 分

M H z = メガヘルツ

m L = ミリリットル

m p = 融点

p p m = 百万分率

q = 四重項

q u i n = 五重項

r t = 室温

s = 一重項

t = 三重項

T H F = テトラヒドロフラン

L C / M S = 液体クロマトグラフィ質量分光測定

【 0 2 2 4 】

分取逆相 H P L C 法 :

2 7 6 7 インジェクタ / コレクタと、2 5 4 5 勾配ポンプ、2 つの 5 1 5 アイドクラクティックポンプ、S F O、2 9 9 8 発光ダイオードアレイ (波長範囲 (n m) : 2 1 0 ~ 4 0 0)、2 4 2 4 E L S D 及び Q D a 質量分光計とを備える、W a t e r s F r a c t i o n L y n x A u t o p u r i f i c a t i o n システムにおいて E S + / E S - を用いる質量分析 (m a s s d i r e c t e d) 分取 H P L C により、化合物を精製した。W a t e r s A t l a n t i s T 3 5 ミクロン 1 9 × 1 0 m m のガードカラムを W a t e r s A t l a n t i s T 3 O B D、5 ミクロン 3 0 × 1 0 0 m m の分取カラムと共に用いた。

【 0 2 2 5 】

イオン化法 : エレクトロスプレー陽極及び陰極 : コーン (V) 2 0 . 0 0、ソース温度 () 1 2 0、コーンガス流 (L / H r .) 5 0
質量範囲 (D a) : 陽極 1 0 0 ~ 8 0 0、陰極 1 1 5 ~ 8 0 0。

【 0 2 2 6 】

以下の勾配表に従い、1 1 . 4 分間のランタイム (カラムセレクトによりバイパスしてカラム希釈では用いなかった) を使用して分取 H P L C を実施した。

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 6】

| 時間 (min) | 溶剤 A (%) | 溶剤 B (%) | 流量 (ml/min) |
|----------|----------|----------|-------------|
| 0.00 | 100 | 0 | 35 |
| 2.00 | 100 | 0 | 35 |
| 2.01 | 100 | 0 | 35 |
| 7.0 | 90 | 10 | 35 |
| 7.3 | 0 | 100 | 35 |
| 9.2 | 0 | 100 | 35 |
| 9.8 | 99 | 1 | 35 |
| 11.35 | 99 | 1 | 35 |
| 11.40 | 99 | 1 | 35 |

10

515ポンプ 0 ml/min アセトニトリル(ACD)

515ポンプ 1 ml/min 90%メタノール/10%水(メークアップポンプ)

溶剤A: 水+0.05%トリフルオロ酢酸

溶剤B: アセトニトリル+0.05%トリフルオロ酢酸

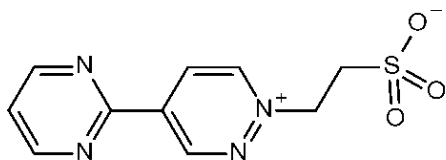
【0228】

調製例

20

実施例 1 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタン
スルホネート A 1 の調製

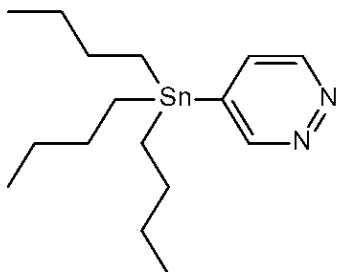
【化 6 3】



ステップ 1 : トリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナンの調製

30

【化 6 4】



40

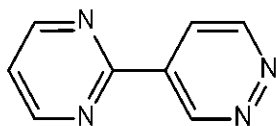
リチウムジイソプロピルアミドの溶液 (テトラヒドロフラン中に 1 M 溶液、 125 mL) に - 78 、窒素雰囲気下でピリダジン (10 g) 及びトリ - n - ブチル錫クロリド (44.6 g) の THF (100 mL) 中の溶液を滴下した。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、飽和水性塩化アンモニウム (100 mL) で失活させ、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 30 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィにより精製して、トリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナンを薄い茶色の液体として得た。
¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 9.17 (t , 1 H) 9.02 (dd , 1 H) 7.54 (dd , 1 H) 1.57 - 1.49 (m , 6 H) 1.37 - 1.29 (m , 6 H) 1.19 - 1.13 (m , 6 H) 0.92 - 0.86 (m , 9 H) .

50

【 0 2 2 9 】

ステップ 2 : 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジンの調製

【 化 6 5 】



2 - ブロモピリミジン (2 . 5 0 g) 及びトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (5 . 8 0 g) のテトラヒドロフラン (2 5 m L) 中の溶液をアルゴンで 2 0 分間脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 8 0 g) を反応混合物に室温で添加し、次いで 1 2 0 ° で 3 0 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 8 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィにより精製して、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジンをベージュ色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 1 0 . 1 7 (d d , 1 H) 9 . 3 9 (d d , 1 H) 8 . 9 2 (d , 2 H) 8 . 4 3 (d d , 1 H) 7 . 3 9 (t , 1 H) .

【 0 2 3 0 】

ステップ 3 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 1 の調製

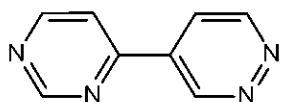
2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 1 2 0 g) 及び 2 - ブロモエタンスルホン酸ナトリウム (0 . 1 9 6 g) の混合物を水 (2 . 3 m L) 中において 1 0 0 ° で 4 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC により精製して、2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネートをベージュ色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , D_2O) 1 0 . 1 9 (d , 1 H) 9 . 8 4 (d , 1 H) 9 . 2 0 (d d , 1 H) 8 . 9 9 (d , 2 H) 7 . 6 4 (t , 1 H) 5 . 2 7 - 5 . 1 8 (m , 2 H) 3 . 7 1 - 3 . 6 3 (m , 2 H) .

【 0 2 3 1 】

実施例 2 : 4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジンの調製

【 化 6 6 】



マイクロ波バイアルにトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (0 . 3 8 7 g) 、 4 - クロロピリミジン (0 . 1 0 0 g) 、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) (0 . 1 0 1 g) 、フッ化セシウム (0 . 2 6 5 g) 、ヨウ化銅 (0 . 0 0 6 6 5 g) 及び 1 , 4 - ジオキサン (4 . 3 7 m L) を仕込み、マイクロ波条件下で 1 時間、1 4 0 ° に加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の 0 ~ 7 0 % のアセトニトリル勾配で溶離するシリカにおけるクロマトグラフィにより精製して、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジンをオレンジ色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 9 . 9 0 - 9 . 8 3 (m , 1 H) 9 . 4 1 (d d , 2 H) 8 . 9 7 (d , 1 H) 8 . 2 1 - 8 . 1 3 (m , 1 H) 7 . 8 9 (d d , 1 H) .

【 0 2 3 2 】

実施例 3 : メチル 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) アセテートプロミド A 2 の調製

10

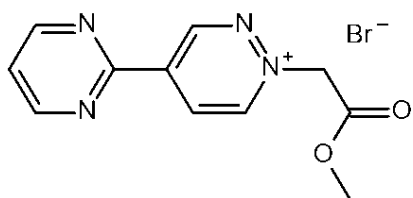
20

30

40

50

【化 6 7】



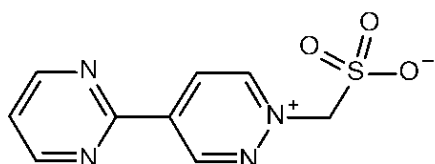
メチルプロモ酢酸（0.755 g）を2-ピリダジン-4-イルピリミジン（0.505 g）のアセトン（6.4 mL）中の溶液に滴下し、60℃で24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンで倍散した。得られる固体をろ過し、アセトンで洗浄し、乾燥させて、メチル2-（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）アセテートプロミドを茶色の固体として得た。

^1H NMR（400 MHz, D_2O ）10.22（d, 1H）9.84（d, 1H）9.30（dd, 1H）9.01（d, 2H）7.66（t, 1H）5.84（s, 2H）3.79（s, 3H）。

【0233】

実施例4：（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）メタンスルホン酸A3の調製

【化 6 8】



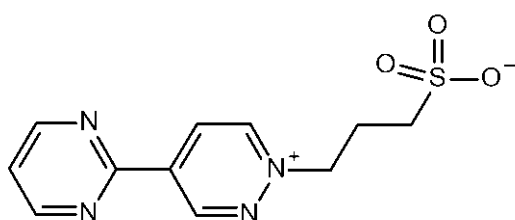
メチル2-（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）アセテートプロミド（0.420 g）をトリメチルシリルクロロスルホネート（4.96 g）中において80℃で66時間撹拌した。反応混合物を慎重に水で失活させ、濃縮し、分取逆相HPLCにより精製して、（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）メタンスルホン酸を薄い茶色の固体として得た。

^1H NMR（400 MHz, D_2O ）10.26（brs, 1H）9.94（brd, 1H）9.27 - 9.39（m, 1H）8.96 - 9.14（m, 2H）7.56 - 7.73（m, 1H）5.97（s, 2H）。

【0234】

実施例5：3-（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）プロパン-1-スルホネートA6の調製

【化 6 9】



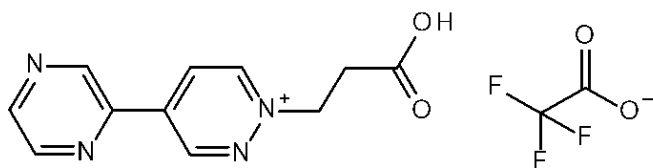
2-ピリダジン-4-イルピリミジン（0.200 g）の1,4-ジオキサン（3.79 mL）中の溶液に1,3-プロパンスルホン（0.189 g）を添加した。混合物を90℃で44時間撹拌した。得られる固体をろ出し、アセトンで洗浄した。固体を分取逆相HPLCにより精製して、3-（4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル）プロパン-1-スルホネートを得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.18 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (quin, 2H).

【0235】

実施例6：3-(4-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸2,2,2-トリフルオロアセテートA9の調製

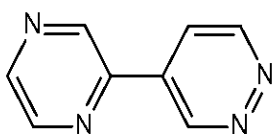
【化70】



10

ステップ1：2-ピリダジン-4-イルピラジンの調製

【化71】



20

トリブチル(ピリダジン-4-イル)スタナン(3.87g)、2-クロロピラジン(1.00g)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(1.03g)及び1,4-ジオキサン(43.7mL)の混合物をマイクロ波条件下で140℃に1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の0%~50%のアセトニトリル勾配を用いてシリカにおいて精製して、2-ピリダジン-4-イルピラジンをオフホワイトの固体として得た。

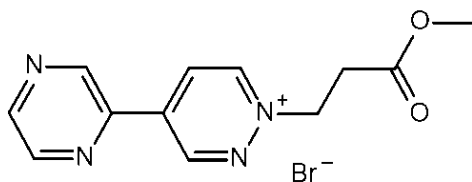
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.87 (dd, 1H) 9.39 (dd, 1H) 9.19 (d, 1H) 8.81-8.75 (m, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H).

【0236】

30

ステップ2：メチル3-(4-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパノエートブロミドの調製

【化72】



40

メチル3-ブロモプロパノエート(0.518mL)を2-ピリダジン-4-イルピラジン(0.250g)のアセトニトリル(15.8mL)中の溶液に添加した。反応混合物を80℃に24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水中にとり、ジクロロメタンで洗浄した。水性相を濃縮して、粗メチル3-(4-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパノエートブロミド(3-(5-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸ブロミドとの1:1混合物として)を茶色のガムとして得、これを粗生成物としてその後の反応において用いた。

【0237】

ステップ3：3-(4-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸2,2,2-トリフルオロアセテートA9の調製

メチル3-(4-ピラジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパノエ

50

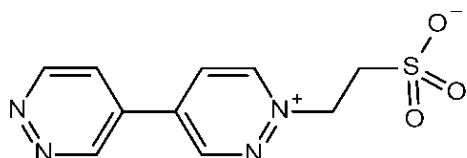
ートプロミド (0.515 g) 及び濃塩酸 (11.1 mL) の粗混合物を 80 に 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、一晚静置させた。反応混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC により精製して、3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを茶色のガムとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 10.28 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96 - 8.93 (m, 1H) 8.90 (d, 1H) 5.19 - 5.12 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) .

【0238】

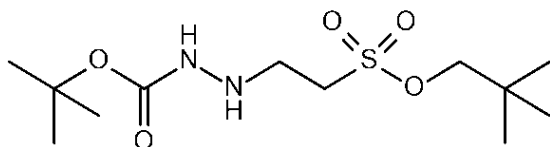
実施例 7 : 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A11 の調製

【化 73】



ステップ 1 : 2, 2 - ジメチルプロピル 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルヒドラジノ) エタンスルホネートの調製

【化 74】



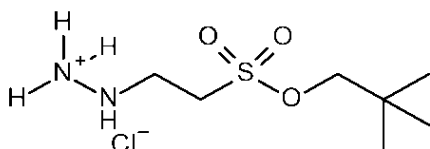
Boc - ヒドラジド (1.00 g) を 2, 2 - ジメチルプロピルエタンスルホネート (1.35 g) のメタノール (10.1 mL) 中の溶液に添加し、70 に 24 時間加熱した。反応を濃縮して、2, 2 - ジメチルプロピル 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルヒドラジノ) エタンスルホネートを高粘度の黄色の液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.90 (s, 2H) 3.38 - 3.30 (m, 4H) 1.50 - 1.43 (s, 9H) 1.00 - 0.97 (s, 9H) .

【0239】

ステップ 2 : [2 - (2, 2 - ジメチルプロボキシスルホニル) エチルアミノ] 塩化アンモニウムの調製

【化 75】



2, 2 - ジメチルプロピル 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルヒドラジノ) エタンスルホネート (1.00 g) 及び 3 M 塩化水素メタノール (24.2 mL) の混合物を 70 に 7 時間加熱した。反応混合物を濃縮して、[2 - (2, 2 - ジメチルプロボキシスルホニル) エチルアミノ] 塩化アンモニウムをピンク色のガムとして得たところ、これは、静置で固化した。

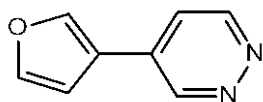
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 3.95 (s, 2H) 3.59 - 3.53 (m, 2H) 3.44 - 3.39 (m, 2H) 1.00 (s, 9H)

サンプルは、約 20 % メタノールを含んでおり、そのまま用いた。

【 0 2 4 0 】

ステップ 3 : 4 - (3 - フリル) ピリダジンの調製

【 化 7 6 】



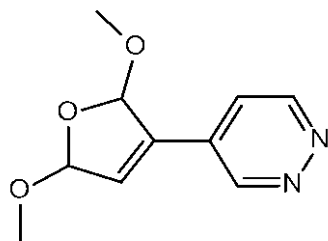
4 - ブロモピリダジン - 1 - イウムブロミド (2 . 5 0 g)、炭酸ナトリウム (2 . 2 g)、脱気したトルエン (1 7 . 3 m L) 及び 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フエロセンパラジウム (I I) ジクロリド (0 . 6 3 4 g) の混合物に 3 - フリルボロン酸 (1 . 0 0 g) のエタノール (1 7 . 3 m L) 中の溶液を添加した。混合物を窒素雰囲気下で 8 0 に 2 4 時間加熱した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣を水及びジクロロメタンに分割し、次いでさらなるジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮したる液をイソヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配で溶離するシリカにおいて精製して、4 - (3 - フリル) ピリダジンを濃い赤色の半固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 9 . 4 5 (s , 1 H) 9 . 0 3 - 9 . 1 6 (m , 1 H) 8 . 3 6 (s , 1 H) 7 . 8 6 (d d , 1 H) 7 . 7 1 (t , 1 H) 7 . 0 4 (d , 1 H) .

【 0 2 4 1 】

ステップ 4 : 4 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ピリダジンの調製

【 化 7 7 】



4 - (3 - フリル) ピリダジン (0 . 0 2 5 g) 及び重炭酸ナトリウム (0 . 1 4 g) のメタノール (0 . 5 m L) 中の混合物を - 1 0 に冷却し、臭素 (0 . 0 6 9 g) を滴下した。3 0 分後、反応を 1 : 1 飽和水性重炭酸ナトリウム及び 1 M 水性チオ硫酸ナトリウム (3 m L) で失活させた。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して、粗 4 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ピリダジンを得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 9 . 4 2 - 9 . 4 1 (m , 1 H) 9 . 2 0 - 9 . 1 9 (m , 1 H) 7 . 8 5 (d t , 1 H) 7 . 0 2 - 6 . 9 4 (m , 1 H) 6 . 0 8 - 5 . 7 7 (m , 2 H) 3 . 4 6 (d , 3 H) 3 . 4 2 (d , 3 H) .

【 0 2 4 2 】

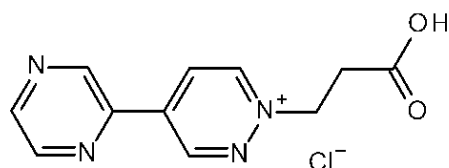
ステップ 5 : 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 1 1 の調製

4 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ピリダジン (0 . 5 0 0 g) 及び [2 - (2 , 2 - ジメチルプロボキシスルホニル) エチルアミノ] 塩化アンモニウム (0 . 6 5 8 g) の混合物を水性 3 M 塩酸 (1 2 m L) 中において 6 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 H P L C により精製して、2 - (4 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネートを茶色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 9 . 8 0 - 9 . 9 7 (m , 2 H) 9 . 6 2 - 9 . 7 5 (m , 1 H) 9 . 3 5 - 9 . 5 0 (m , 1 H) 8 . 9 7 (d d , 1 H) 8 . 1 9 - 8 .

4.2 (m, 1H) 5.20 - 5.29 (m, 2H) 3.59 - 3.73 (m, 2H).
【0243】

実施例 8：3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリド A 29 の調製
【化 78】



10

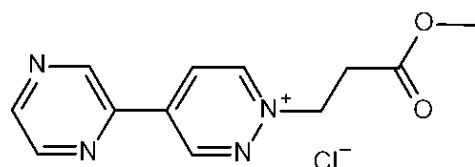
イオン交換樹脂 (5.84 g、Discovery DSC-SCX) を充填したカラムを水 (3 × カラム容積) で洗浄した。最低量の水中に溶解した 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (0.292 g) をカラムに仕込んだ。カラムをまず水 (3 × カラム容積) で溶離し、次いで 2 M の塩酸 (3 × カラム容積) で溶離した。回収した洗浄物を濃縮して、3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリドを黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87 - 8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H).

20

【0244】

実施例 9：メチル 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエートクロリド A 30 の調製
【化 79】



30

イオン交換樹脂 (1.6 g、Discovery DSC-SCX) を充填したカラムをメタノール (3 × カラム容積) で洗浄した。最低量のメタノール中に溶解した 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (0.081 g) をカラムに仕込んだ。カラムをまずメタノール (3 × カラム容積) で溶離し、次いで 3 M のメタノール塩酸 (3 × カラム容積) で溶離した。回収した洗浄物を濃縮して、メチル 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエートクロリドを青色のガムとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 10.30 - 10.26 (m, 1H) 10.04 - 10.00 (m, 1H) 9.66 - 9.64 (m, 1H) 9.33 - 9.30 (m, 1H) 8.97 - 8.93 (m, 1H) 8.91 - 8.88 (m, 1H) 5.25 - 5.14 (m, 2H) 3.71 - 3.68 (m, 3H) 3.35 - 3.27 (m, 2H).

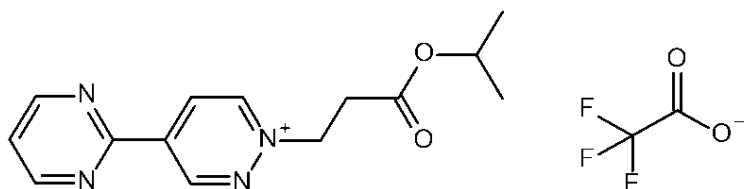
40

【0245】

実施例 10：イソプロピル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 81 の調製

50

【化 8 0】



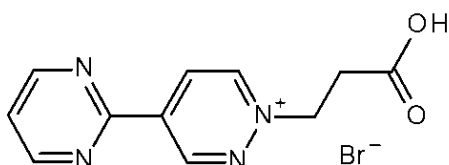
ヨウ化ナトリウム (0.24 g) 及びイソプロピル 3 - クロロプロパノエート (0.357 g) を 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.25 g) のアセトニトリル (6 mL) 中の溶液に添加し、80 で 25 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC により精製して、イソプロピル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを茶色のガムとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 10.29 - 10.43 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36 - 9.49 (m, 1H) 9.04 - 9.18 (m, 2H) 7.63 - 7.76 (m, 1H) 5.10 - 5.24 (m, 2H) 4.92 - 5.04 (m, 1H) 3.14 - 3.41 (m, 2H) 1.12 - 1.25 (m, 6H) .

【0246】

実施例 11 : 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸ブロミド A 107 の調製

【化 8 1】



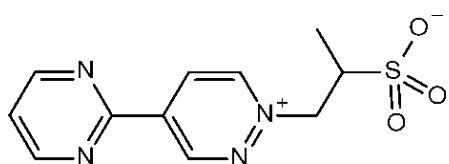
メチル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (0.2 g)、濃縮した臭化水素 (1 mL、48 質量%) 及び水 (5 mL) の混合物を 80 に 4 時間加熱し、一晩放置して冷却した。80 でさらに 4 時間加熱した後、反応混合物を濃縮し、得られる黄色のガムをアセトンで倍散して、3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸ブロミドをクリーム色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21 - 9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) .

【0247】

実施例 12 : 1 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 2 - スルホネート A 134 の調製

【化 8 2】



ステップ 1 : メチル 2 - (2, 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) アセテートの調製

10

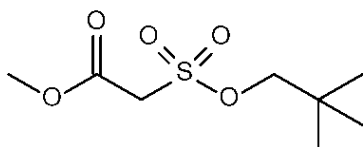
20

30

40

50

【化 8 3】

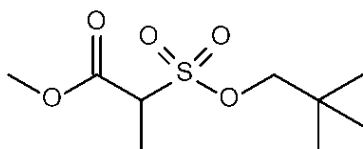


メチル 2 - クロロスルホニルアセテート (0 . 5 g) を、冷却した (氷浴) 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (0 . 3 0 6 g) 及びピリジン (0 . 2 8 4 m L) のジクロロメタン (1 4 . 5 m L) 中の溶液に滴下した。反応混合物をさらに 2 時間冷却しながら
10
攪拌し、次いで水性飽和塩化アンモニウムで分割した。水性相をさらなるジクロロメタン (× 2) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を濃縮し、ジエチルエーテルで溶離するシリカプラグに通した。ろ液を濃縮して、メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) アセテートを黄色の液体として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 4 . 1 1 (s , 2 H) 4 . 0 0 (s , 2 H) 3 . 8 4 (s , 3 H) 1 . 0 1 (s , 9 H) .

【 0 2 4 8 】

ステップ 2 : メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) プロパノエートの調製
【化 8 4】

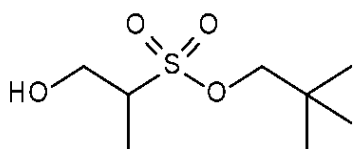


水素化ナトリウム (鉱油中に 6 0 % , 0 . 0 3 9 g) のテトラヒドロフラン (4 . 4 6 m L) 中の混合物を窒素雰囲気下で 0 に冷却した (氷浴) 。これにメチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) アセテート (0 . 2 g) のテトラヒドロフラン (1 . 7 8 m L) 中の溶液を添加し、この温度で 5 分間攪拌した。ヨードメタン (0 . 0 6 7 m L) を添加し、反応を室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 塩酸及び酢酸エチル間に分割した。水性層をさらなる酢酸エチル (× 2) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) プロパノエートを黄色の液体として得た。
30

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 4 . 1 2 - 4 . 0 9 (m , 1 H) 3 . 9 7 (d , 2 H) 3 . 8 3 (s , 3 H) 1 . 6 9 (d , 3 H) 0 . 9 9 (s , 9 H) .

【 0 2 4 9 】

ステップ 3 : 2 , 2 - ジメチルプロピル 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - スルホネートの調製
【化 8 5】



メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) プロパノエート (1 g) のジクロロメタン (1 2 6 m L) 中の冷却した (氷浴) 溶液に窒素雰囲気下で水素化ジイソブチルアンモニウム (ジクロロメタン中に 1 M , 1 0 . 5 m L) を、添加中温度を 5 未満に維持しながら滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。プロパン - 2 - オール (1 2 . 6 m L) を添加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物を 2 M の水性塩酸及びジクロロメタン間に分割した。有機相を硫酸マグネシウムで乾
50

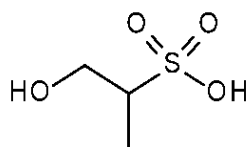
燥させ、濃縮し、イソヘキサン中の0～100%のEtOAc勾配を用いるシリカにおけるクロマトグラフィに供して、2,2-ジメチルプロピル1-ヒドロキシプロパン-2-スルホネートを無色の液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.03 - 3.84 (m, 4H) 3.43 - 3.33 (m, 1H) 2.60 - 2.52 (m, 1H) 1.45 (d, 3H) 1.00 (s, 9H) .

【0250】

ステップ4：1-ヒドロキシプロパン-2-スルホン酸の調製

【化86】



10

2,2-ジメチルプロピル1-ヒドロキシプロパン-2-スルホネート(0.25g)及び6Mの水性塩酸(9.51mL)の混合物を95℃に4時間加熱した。反応混合物を冷却し、凍結乾燥により濃縮した。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 3.88 - 3.78 (m, 1H) 3.56 - 3.47 (m, 1H) 2.98 - 2.89 (m, 1H) 1.18 (d, 3H) .

20

【0251】

ステップ5：1-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-2-スルホネートA134の調製

2-ピリダジン-4-イルピリミジン(0.1g)の乾燥アセトニトリル(6.32mL)中の冷却した(氷浴)溶液に1,1,1-トリフルオロ-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(0.131mL)を添加し、反応混合物を室温で15分間撹拌した。この混合物にトリフェニルホスフィン(0.332g)と1-ヒドロキシプロパン-2-スルホン酸(0.133g)のアセトニトリル(0.5mL)中の溶液とを添加し、続いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.25mL)を滴下した。反応混合物を80℃で170時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水及びジエチルエーテル間に分割した。水性層を濃縮し、分取逆相HPLCにより精製して、1-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-2-スルホネートを白色の固体として得た。

30

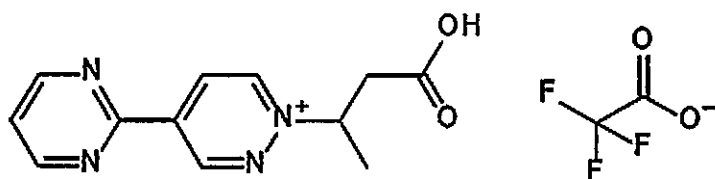
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.20 - 10.18 (m, 1H) 9.81 (dd, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.10 - 5.07 (m, 2H) 3.84 - 3.74 (m, 1H) 1.39 (d, 3H) .

【0252】

実施例13：3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブタン酸2,2,2-トリフルオロアセテートA40の調製

【化87】

40



2-ピリダジン-4-イルピリミジン(0.5g)の水(10mL)中の混合物にブタン酸(0.816g)を添加した。混合物を還流で40時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られる固体をt-ブチルメチルエーテル及びアセトンで倍散した。固体を

50

分取逆相 HPLC により精製して、3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを得た。

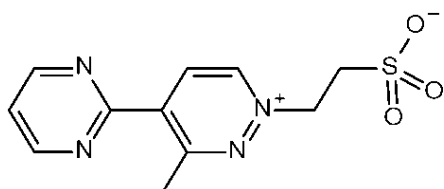
^1H NMR (400 MHz , D_2O) 10 . 22 (d , 1 H) 9 . 92 (d , 1 H) 9 . 18 - 9 . 26 (m , 1 H) 8 . 99 - 9 . 05 (m , 2 H) 7 . 68 (t , 1 H) 5 . 49 - 5 . 60 (m , 1 H) 3 . 39 (dd , 1 H) 3 . 10 - 3 . 21 (m , 1 H) 1 . 71 (d , 3 H) .

【 0 2 5 3 】

実施例 14 : 2 - (3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 8 8 の調製

【 化 8 8 】

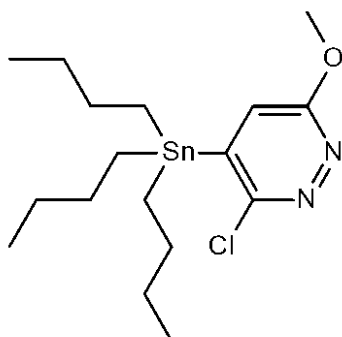
10



ステップ 1 : トリブチル - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリダジン - 4 - イル) スタナンの調製

【 化 8 9 】

20



30

リチウムジイソプロピルアミドの溶液 (テトラヒドロフラン中に 1 M、1 . 7 m L) を - 7 8 に冷却した。これに、温度を - 7 0 未満に維持しながら、3 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリダジン (0 . 2 g) のテトラヒドロフラン (2 m L) 中の溶液を添加した。得られる混合物を - 7 8 で 40 分間攪拌した。これにトリ - n - ブチル錫クロリド (0 . 47 m L) を - 7 8 で 10 分間の時間にわたってゆっくりと添加し、次いで - 7 8 で 2 時間攪拌を継続した。反応混合物を水 (10 m L) で失活させ、酢酸エチル (50 m L) で抽出した。水性層をさらなる酢酸エチル (50 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 100 % の酢酸エチル勾配を用いるシリカにおけるクロマトグラフィに供して、粗トリブチル - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリダジン - 4 - イル) スタナン (HPLC 保持時間 2 . 07 分間) を異性体トリブチル - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - ピリダジン - 4 - イル) スタナン (HPLC 保持時間 1 . 79 分間) との 2 : 1 の比率で得た。

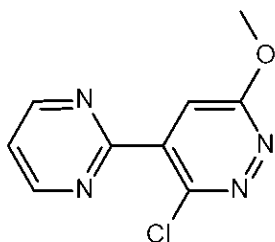
40

【 0 2 5 4 】

ステップ 2 : 3 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

50

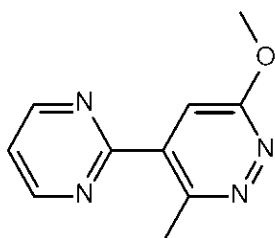
【化 9 0】



粗トリブチル - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリダジン - 4 - イル) スタナン (1 5 . 2 g) の 1 , 4 - ジオキサン (3 0 4 m L) 中の溶液を窒素で 2 0 分間脱気した。これにヨウ化銅 (1 . 0 2 g) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1 . 6 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (0 . 7 6 3 g) を添加し、再度 2 0 分間脱気した。2 - プロモピリミジン (6 . 1 3 g) を添加した後、反応混合物を還流で 1 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配を用いるシリカにおけるクロマトグラフィに供して、異性体 3 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン及び 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの混合物をオフホワイトの固体として得、これを粗生成物として次のステップにおいて用いた。

【 0 2 5 5】

ステップ 3 : 6 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製
【化 9 1】

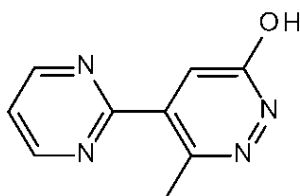


粗 3 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (1 . 5 g) の 1 , 4 - ジオキサン (4 5 m L) 中の溶液に窒素雰囲気下でメチルボロン酸 (1 . 2 g) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (0 . 4 9 g) を添加した。混合物を窒素で 1 5 分間脱気し、次いで 1 0 0 度 に加熱した。炭酸セシウム (4 . 4 g) を 5 分間かけて添加し、混合物を 1 0 0 度 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配を用いるシリカにおけるクロマトグラフィに供して、6 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 1 (d , 1 H) 8 . 8 2 - 8 . 9 9 (m , 1 H) 7 . 5 2 (s , 1 H) 7 . 3 7 (t , 1 H) 4 . 1 7 (s , 3 H) 2 . 8 8 (s , 3 H) .

【 0 2 5 6】

ステップ 4 : 6 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 3 - オールの調製
【化 9 2】



10

20

30

40

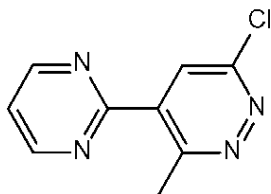
50

6 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (0 . 5 g) の濃縮した臭化水素 (1 0 m L 、 4 8 質量 %) 中の混合物を 8 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、トルエン (2 × 3 0 m L) と共に共沸して粗 6 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 3 - オールを得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

【 0 2 5 7 】

ステップ 5 : 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

【 化 9 3 】



10

6 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 3 - オール (0 . 0 2 5 g) のオキシ塩化リン (0 . 2 5 m L) 中の混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を氷冷した水 (2 m L) で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水性層を酢酸エチル (2 × 1 5 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

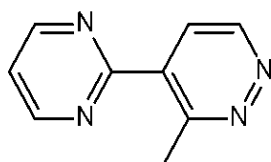
20

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 4 (d , 2 H) 8 . 1 3 (s , 1 H) 7 . 4 1 (t , 1 H) 3 . 0 3 (s , 3 H) .

【 0 2 5 8 】

ステップ 6 : 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

【 化 9 4 】



30

6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (0 . 3 7 g) のエタノール (1 5 m L) 中の溶液にトリエチルアミン (0 . 2 4 g) 及び 1 0 % パラジウム炭素 (0 . 0 3 5 g) を添加した。混合物を風船圧力下で 1 時間水素化した。反応混合物をエタノール (1 0 m L) で希釈し、セライトを通してろ過し、さらなるエタノール (2 × 2 0 m L) で洗浄した。ろ液を濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配を用いるシリカにおけるクロマトグラフィに供して、3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを白色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 2 5 (d , 1 H) 8 . 9 3 (d , 2 H) 8 . 0 2 (d , 1 H) 7 . 3 8 (t , 1 H) 3 . 0 4 (s , 3 H) .

40

【 0 2 5 9 】

ステップ 7 : 2 - (3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 8 8 の調製

3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (0 . 1 2 5 g) 及び 2 - ブロモエタンスルホン酸ナトリウム (0 . 1 5 3 g) の水 (2 . 5 m L) 中の混合物を還流で 1 8 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 H P L C により精製して、2 - (3 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 8 8 を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D ₂ O) 9 . 7 6 (d , 1 H) 9 . 6 9 - 9 . 8 8 (m , 1

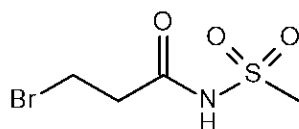
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H).

【0260】

実施例 15: 3-ブロモ-N-メチルスルホニル-プロパンアミドの調製

【化95】



10

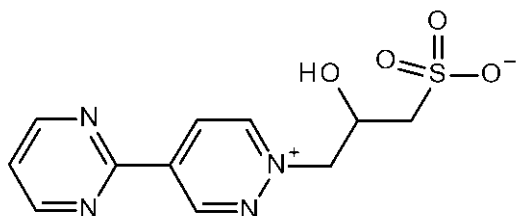
メタンスルホンアミド (0.5 g) のトルエン (25.8 mL) 中の溶液に 3-ブロモプロピオニルクロリド (1.77 g) を室温で滴下した。反応混合物を 110 で 4 時間加熱した。反応を氷中で冷却し、得られる固体をろ過し、冷トルエンで洗浄して、3-ブロモ-N-メチルスルホニル-プロパンアミドを無色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (br s, 1H) 3.62 (t, 2H) 3.34 (s, 3H) 2.94 (t, 2H).

【0261】

実施例 16: 2-ヒドロキシ-3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-1-スルホネート A143 の調製

【化96】



20

2-ピリダジン-4-イルピリミジン (0.3 g)、水 (6 mL) 及び 3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロパン-1-スルホン酸ナトリウム (0.45 g) の混合物を還流で 3 日間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られる固体を t-ブチルメチルエーテル及びアセトンで洗浄した。固体を分取逆相 HPLC により精製して、2-ヒドロキシ-3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-1-スルホネート A143 を得た。

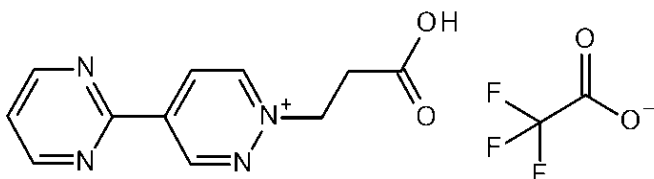
30

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64 - 4.71 (m, 1H) 3.19 - 3.36 (m, 2H).

【0262】

実施例 17: 3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸 2,2,2-トリフルオロアセテート A125 の調製

【化97】



40

3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸クロリド (0.119 g) を 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (4 mL) 中において室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、凍結乾燥させて、3-(4-ピリミジン-2-イルピ

50

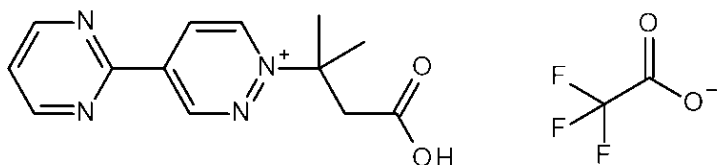
リダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 2 5 を薄い黄色のガムとして得たところ、これは、静置で固化した。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.18 - 10.13 (m, 1H) 9.87 - 9.82 (m, 1H) 9.20 - 9.14 (m, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.24 (t, 2H).

【0263】

実施例 18: 3 - メチル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 3 1 の調製

【化 9 8】



10

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (1 g)、3, 3 - ジメチルアクリル酸 (1.96 g)、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (5 mL) 及び水 (5 mL) の混合物を 100 でマイクロ波条件下において 18 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られる固体をジエチルエーテル (5 × 10 mL) で洗浄した。固体を分取逆相 HPLC により精製して、3 - メチル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 3 1 を得た。

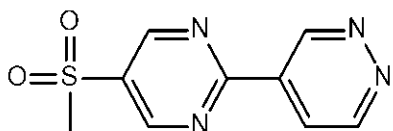
20

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.18 (m, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.21 (m, 1H) 8.98 (m, 2H) 7.61 (m, 1H) 3.36 (s, 2H) 1.94 (s, 6H).

【0264】

実施例 19: 5 - メチルスルホニル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンの調製

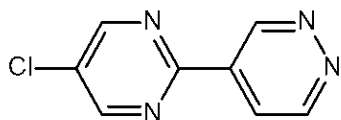
【化 9 9】



30

ステップ 1: 5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンの調製

【化 100】



2, 5 - ジクロロピリミジン (6 g) の 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 中の溶液を窒素で 20 分間脱気した。これにトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (14.87 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4.66 g) を添加し、混合物を 110 で 18 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 75 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンをピンクがかった固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.12 (dd, 1H) 9.38 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 8.38 (dd, 1H)

【0265】

ステップ 2: 5 - メチルスルホニル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンの調製

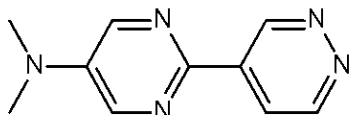
50

5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (0 . 8 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 中の溶液にメタンスルフィン酸ナトリウム (1 g) を添加し、混合物を 1 0 0 で 1 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷した水 (5 0 m L) に注ぎ入れた。得られる固体をろ過し、乾燥させて、5 - メチルスルホニル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンを白色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , d_6 - DMSO) 1 0 . 0 1 - 1 0 . 1 0 (m , 1 H) 9 . 4 5 - 9 . 6 0 (m , 3 H) 8 . 4 6 - 8 . 5 5 (m , 1 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) .
【 0 2 6 6 】

実施例 2 0 : N , N - ジメチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - アミンの調製

【 化 1 0 1 】

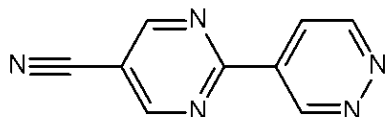


マイクロ波バイアル中の 5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (0 . 0 3 5 g) のジメチルアミン (水中に 4 0 質量 % 、 1 m L) 中の混合物に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m L) を添加した。混合物をマイクロ波条件下において 1 5 0 で 6 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (3 0 m L) 及び水 (1 5 m L) 間に分割した。水性層をさらなる酢酸エチル (3 0 m L) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、N , N - ジメチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - アミンを黄色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 1 0 . 0 5 (s , 1 H) 9 . 2 4 (d , 1 H) 8 . 3 0 (s , 2 H) 8 . 2 5 (d d , 1 H) 3 . 1 2 (s , 6 H) .
【 0 2 6 7 】

実施例 2 1 : 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボニトリルの調製

【 化 1 0 2 】

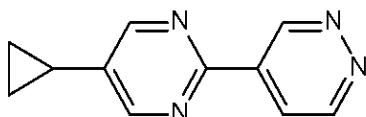


5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (2 g) 、シアン化亜鉛 (0 . 7 5 g) 、亜鉛 (0 . 0 6 8 g) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 9 8 g) 及びジシクロヘキシル - [2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (0 . 9 9 g) の N , N - ジメチルアセタミド (1 6 m L) 中の混合物を 1 2 0 で窒素雰囲気下において 1 2 時間加熱した。冷却した後、反応を水及び酢酸エチル間に分割した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボニトリルを黄色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 1 0 . 1 9 - 1 0 . 2 0 (m , 1 H) 9 . 5 0 (d , 1 H) 9 . 1 9 (s , 2 H) 8 . 4 7 - 8 . 4 9 (m , 1 H) .
【 0 2 6 8 】

実施例 2 2 : 5 - シクロプロピル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンの調製

【 化 1 0 3 】



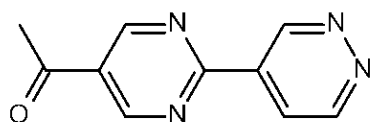
5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (0 . 0 5 g)、トリシクロヘキシルホスファン (0 . 0 0 7 g)、シクロプロプルボロン酸 (0 . 0 4 5 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (0 . 0 2 4 g) 及びリン酸カリウム (0 . 0 7 g) のジオキサン (0 . 5 m L) 中の混合物を 1 2 0 で窒素雰囲気下において 4 時間加熱した。反応を濃縮し、シクロヘキサン中の 6 0 % の酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、5 - シクロプロピル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンを黄色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 0 0 - 1 0 . 2 1 (m , 1 H) 9 . 2 7 - 9 . 4 0 (m , 1 H) 8 . 5 4 - 8 . 6 7 (m , 2 H) 8 . 3 5 - 8 . 4 6 (m , 1 H) 2 . 1 4 - 2 . 2 2 (m , 1 H) 1 . 1 8 - 1 . 2 4 (m , 2 H) 0 . 8 7 - 0 . 9 3 (m , 2 H) .

【 0 2 6 9 】

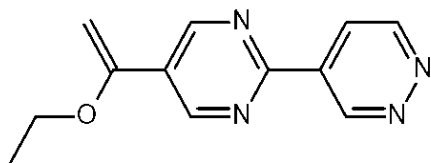
実施例 2 3 : 1 - (2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) エタノンの調製

【 化 1 0 4 】



ステップ 1 : 5 - (1 - エトキシビニル) - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンの調製

【 化 1 0 5 】



5 - クロロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (1 g)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スタナン (2 . 0 6 2 g)、パラジウム (I I) ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロリド (0 . 3 6 8 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中の混合物を 7 0 で 1 6 時間加熱した。冷却した後、反応を水及び酢酸エチル間に分割した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、5 - (1 - エトキシビニル) - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジンを黄色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 1 7 (s , 1 H) 9 . 3 6 - 9 . 4 7 (m , 1 H) 9 . 0 9 (s , 2 H) 8 . 8 7 (s , 1 H) 4 . 8 3 - 4 . 8 8 (m , 1 H) 4 . 4 6 - 4 . 4 9 (m , 1 H) 3 . 9 7 - 4 . 0 4 (m , 2 H) 1 . 4 5 - 1 . 5 1 (m , 3 H) .

【 0 2 7 0 】

ステップ 2 : 1 - (2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) エタノンの調製

5 - (1 - エトキシビニル) - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (0 . 4 g)、アセトン (4 m L) 及び 2 M の水性塩酸 (0 . 8 8 m L) の溶液を 6 5 で 1 8 時間加熱した。冷却した後、反応を水及び酢酸エチル間に分割した。有機層を水及び塩水でさらに洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、1 - (2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) エタノンを得た。

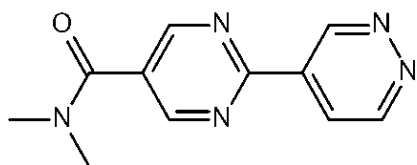
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 1 5 (s , 1 H) 9 . 4 1 (d , 1 H) 8 . 8 8 (s , 2 H) 8 . 4 2 - 8 . 4 4 (m , 1 H) 2 . 1 0 (s , 3 H) .

【 0 2 7 1 】

実施例 2 4 : N , N - ジメチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボキ

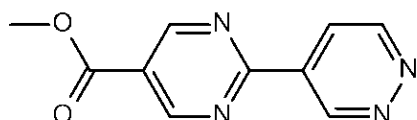
サミドの調製

【化 1 0 6】



ステップ 1：メチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボキシレート の調製

【化 1 0 7】



2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボニトリル (0 . 5 2 g) のメタノール (5 . 2 m L) 中の溶液に水酸化カリウム (0 . 0 2 3 g) の水 (5 . 2 m L) 中の溶液を 0 で添加した。0 で 9 0 分間攪拌した後、反応混合物を酢酸で pH 3 に酸性化した。反応混合物を濃縮し、水及び酢酸エチル間に分割した。水性層をさらなる酢酸エチル (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、メチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボキシレートを茶色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 2 2 (s , 1 H) 9 . 4 1 - 9 . 4 6 (m , 3 H) 8 . 5 0 (d d , 1 H) 4 . 0 5 (s , 3 H) .

【 0 2 7 2】

ステップ 2：N, N - ジメチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボキサミドの調製

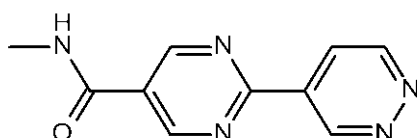
シールしたバイアル中のメチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 0 2 g) 及び N - メチルメタンアミン (2 m L) の混合物を 8 5 で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮して、N, N - ジメチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボキサミドを白色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D ₂ O) 9 . 8 2 - 9 . 8 8 (m , 1 H) 9 . 2 8 - 9 . 3 2 (m , 1 H) 8 . 9 8 (s , 2 H) 8 . 4 2 - 8 . 4 4 (m , 1 H) 2 . 9 8 - 3 . 0 2 (m , 6 H) .

【 0 2 7 3】

実施例 2 5：N - メチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボキサミドの調製

【化 1 0 8】



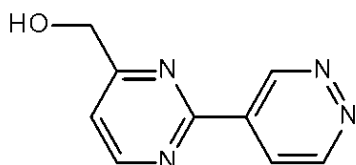
シールしたバイアル中におけるメチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 0 2 g) 及びメチルアミンのメタノール (2 M 溶液、0 . 2 m L) 中の混合物を 1 0 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮して、N - メチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボキサミドを茶色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 1 0 . 0 5 - 1 0 . 2 0 (m , 1 H) 9 . 4 0 - 9 . 4 5 (m , 1 H) 9 . 2 7 - 9 . 3 9 (m , 2 H) 8 . 6 6 (d d , 1 H) 2 . 9 9 (s , 3 H) .

【 0 2 7 4 】

実施例 26：(2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル)メタノールの調製

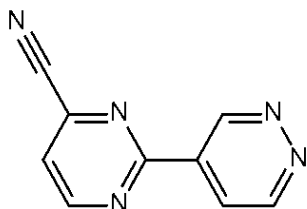
【化 1 0 9】



ステップ 1：2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボニトリルの調製

10

【化 1 1 0】



2 - クロロピリミジン - 4 - カルボニトリル (4.89 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液を窒素で 30 分間脱気した。これにトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (12.9 g) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4.06 g) を添加し、反応混合物を 110 で 12 時間加熱した。冷却した後、反応を水及び酢酸エチル間に分割し、さらなる酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 20 ~ 100 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボニトリルを茶色の固体として得た。

20

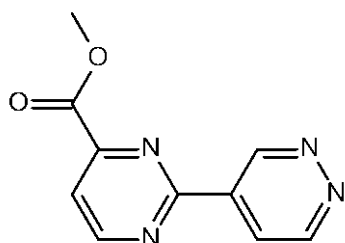
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.17 (dd, 1H) 9.46 (dd, 1H) 9.09 - 9.20 (m, 1H) 8.36 - 8.53 (m, 1H) 7.72 (d, 1H) .

【 0 2 7 5 】

30

ステップ 2：メチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボキシレートの調製

【化 1 1 1】



40

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボニトリル (2.7 g) のメタノール (27 mL) 中の溶液に水酸化カリウム (0.55 g) の水 (27 mL) 中の溶液を 0 で添加した。0 で 90 分間撹拌した後、反応混合物を酢酸で pH 3 に酸性化した。反応混合物を濃縮し、水及び酢酸エチル間に分割した。水性層をさらなる酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、メチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボキシレートを茶色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.24 (s, 1H) 9.44 (dd, 1H) 9.17 (d, 1H) 8.53 (dd, 1H) 8.06 (d, 1H) 4.11 (s, 3H) .

50

【 0 2 7 6 】

ステップ 3 : (2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) メタノールの調製

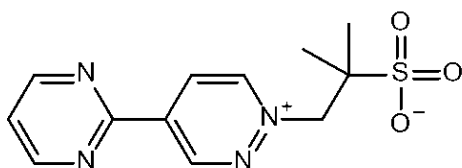
メチル 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - カルボキシレート (0 . 0 5 g) のメタノール (0 . 5 m L) 中の溶液に窒素雰囲気下で水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 8 g) をゆっくりと、反応温度を 2 0 未満に維持しながら添加した。混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を水で失活させ、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。水性層をクロロホルム (1 0 0 m L) 中の 1 0 % イソプロパノールでさらに抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、(2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) メタノールを黄色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , d_6 - DMSO) 1 0 . 0 0 (s , 1 H) 9 . 4 5 (d , 1 H) 9 . 0 2 (d , 1 H) 8 . 4 0 - 8 . 4 4 (m , 1 H) 7 . 6 8 (d , 1 H) 4 . 7 0 (d , 2 H) .

【 0 2 7 7 】

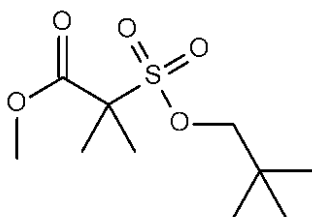
実施例 2 7 : 2 - メチル - 1 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 2 - スルホネート A 1 1 4 の調製

【 化 1 1 2 】



ステップ 1 : メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) - 2 - メチル - プロパノエートの調製

【 化 1 1 3 】



水素化ナトリウム (鉱油中に 6 0 % 、 0 . 3 9 2 g) に窒素雰囲気下及び氷浴中で冷却しながら、テトラヒドロフラン (2 2 . 3 m L) 、続いてメチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) アセテート (1 g) のテトラヒドロフラン (8 . 9 2 m L) 中の溶液を添加した。反応混合物をこの温度で 5 分間撹拌し、次いでヨードメタン (0 . 6 9 4 m L) を添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水で失活させ、酢酸エチル (× 3) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、メチル 2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシスルホニル) - 2 - メチル - プロパノエートを黄色の液体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 3 . 9 5 (s , 2 H) 3 . 8 2 (s , 3 H) 1 . 7 1 (s , 6 H) 0 . 9 8 (s , 9 H) .

【 0 2 7 8 】

ステップ 2 : 2 , 2 - ジメチルプロピル 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホネートの調製

10

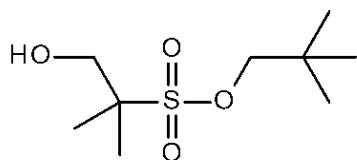
20

30

40

50

【化 1 1 4】



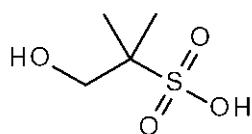
水素化ジイソブチルアンモニウム（ジクロロメタン中に 1 M、6.62 mL）をメチル 2 - （2, 2 - ジメチルプロボキシスルホニル） - 2 - メチル - プロパノエート（0.668 g）のジクロロメタン（79.4 mL）中の冷却した（氷浴）溶液に窒素雰囲気下において、添加中の温度を 5 未満に維持しながら滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。プロパン - 2 - オール（7.94 mL）を反応混合物に添加し、攪拌を 0 でさらに 1 時間継続し、次いでこれを室温に温めた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、2 M の水性塩酸で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶離するシリカにおけるクロマトグラフィに供して、2, 2 - ジメチルプロピル 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホネートを清透な無色の液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.94 (s, 2H) 3.80 (d, 2H) 2.53 (t, 1H) 1.46 (s, 6H) 1.00 (s, 9H) .

【0 2 7 9】

ステップ 3：1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホン酸の調製

【化 1 1 5】



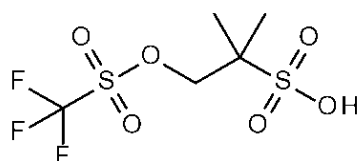
2, 2 - ジメチルプロピル 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホネート（0.393 g）及び 6 M の水性塩酸（14.0 mL）の混合物を 95 に 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。残渣をアセトニトリル中にとり、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホン酸を無色のガムとして得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 3.93 - 3.86 (m, 2H) 1.15 - 1.08 (m, 6H) .

【0 2 8 0】

ステップ 4：2 - メチル - 1 - （トリフルオロメチルスルホニルオキシ）プロパン - 2 - スルホネートの調製

【化 1 1 6】



2, 6 - ジメチルピリジン（0.278 g）及び 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルホン酸（0.200 g）のジクロロメタン（2.33 mL）中の混合物を氷浴中において 0 に冷却した。トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（0.403 g）を滴下し、反応混合物を 15 分間冷却しながら攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物を水で失活させ、ジクロロメタン（×3）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、2 - メチル - 1 - （トリフル

オロメチルスルホニルオキシ)プロパン - 2 - スルホネートを茶色のガムとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.09 (s, 2H) 1.77 (s, 6H).
【0281】

ステップ5: 2 - メチル - 1 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル)プロパン - 2 - スルホネート A114 の調製

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.040 g)、2 - メチル - 1 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロパン - 2 - スルホネート (0.072 g) 及び 1, 4 - ジオキサン (2.0 mL) の混合物を 90 に一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取逆相 HPLC により精製して、2 - メチル - 1 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル)プロパン - 2 - スルホネート A114 を白色の固体として得た。

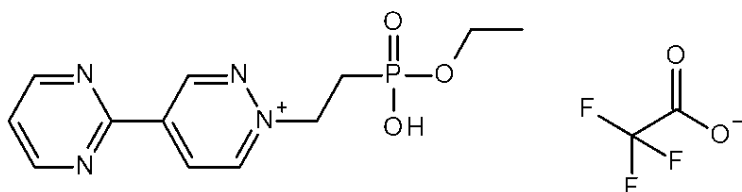
10

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.17 - 10.12 (m, 1H) 9.75 - 9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H).

【0282】

実施例 28: エトキシ - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル)エチル]ホスフィネート A113 の調製

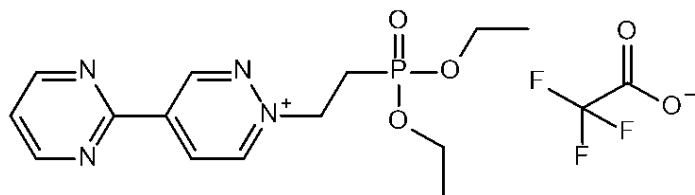
【化117】



20

ステップ1: 1 - (2 - ジエトキシホスホリルエチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム A124 の調製

【化118】



30

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.5 g) のアセトニトリル (10 mL) 中の混合物に 1 - ブロモ - 2 - ジエトキシホスホリル - エタン (0.929 g) を添加した。混合物を還流で 2 時間加熱した。反応を濃縮し、残渣を酢酸エチル及びアセトンで洗浄した。残渣を分取逆相 HPLC (溶離液中にトリフルオロ酢酸が存在していた) により精製して、1 - (2 - ジエトキシホスホリルエチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム A124 を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.26 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.00 - 9.06 (m, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.11 - 5.23 (m, 2H) 4.03 - 4.15 (m, 4H) 2.84 (dt, 2H) 1.21 (t, 6H).

【0283】

ステップ2: エトキシ - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル)エチル]ホスフィネート A113 の調製

1 - (2 - ジエトキシホスホリルエチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム (0.2 g) の 2 M の水性塩酸 (4 mL) 中の混合物を 60 で 4 時間加熱し

50

た。反応を濃縮し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、エトキシ - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エチル] ホスフィネート A 1 1 3 を得た。

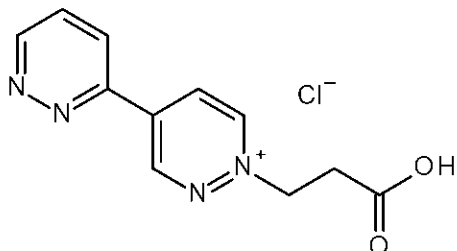
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.22 (d, 1 H) 9.86 (d, 1 H) 9.23 (dd, 1 H) 9.04 (d, 2 H) 7.69 (t, 1 H) 5.06 (dt, 2 H) 3.85 (quin, 2 H) 2.44 - 2.53 (m, 2 H) 1.13 (t, 3 H) .

【 0 2 8 4 】

実施例 29 : 3 - (4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリド A 1 3 8 の調製

【 化 1 1 9 】

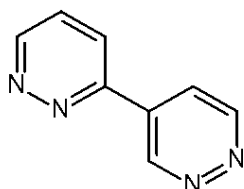
10



ステップ 1 : 3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジンの調製

20

【 化 1 2 0 】



窒素雰囲気下でマイクロ波バイアルにトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (0.697 g)、3 - プロモピリダジン (0.25 g)、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) (0.185 g) 及び 1, 4 - ジオキサン (7.86 mL) を仕込み、140 でマイクロ波下において1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の 0 % ~ 50 % のアセトニトリル勾配を用いてシリカにおいて精製して、3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジンをオレンジ色の固体として得た。

30

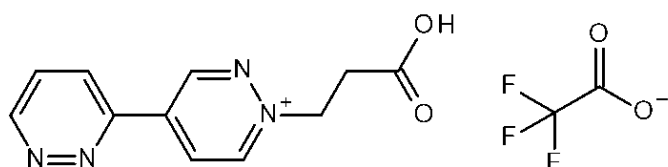
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.94 - 9.89 (m, 1 H) 9.42 (d, 1 H) 9.35 (dd, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.09 (dd, 1 H) 7.79 - 7.72 (m, 1 H) .

【 0 2 8 5 】

ステップ 2 : 3 - (4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 8 2 の調製

40

【 化 1 2 1 】



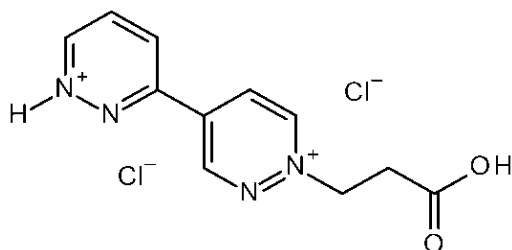
3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン (0.25 g)、水 (15 mL) 及び 3 - プロモプロパン酸 (0.363 g) の混合物を 100 で 25 時間加熱した。混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、3 -

50

(4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセレート A 1 8 2 を得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (1つの CO_2H プロトンが欠けている) 【0286】

ステップ3: 3 - (4 - ピリダジン - 1 - イウム - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸ジクロリド A 2 3 4 の調製
【化122】

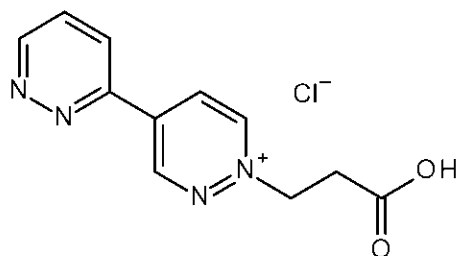


3 - (4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセレート (6.56 g) 及び 2 M の水性塩酸 (114 mL) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を少量の水にとり、凍結乾燥させた。得られるガラス状黄色の固体をアセトン (105 mL) 中において一晩撹拌した。固体材料をろ過により回収し、さらなるアセトンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、3 - (4 - ピリダジン - 1 - イウム - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸ジクロリド A 2 3 4 をベージュ色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (br d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48 - 8.56 (m, 1H) 7.92 - 8.07 (m, 1H) 4.98 - 5.20 (m, 2H) 3.18 - 3.32 (m, 2H) (1つの CO_2H プロトンが欠けている)

【0287】

ステップ4: 3 - (4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリド A 1 3 8 の調製
【化123】



3 - (4 - ピリダジン - 1 - イウム - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸ジクロリド (0.541 g) 及び 2 - プロパノール (10 mL) の混合物を 90 で加熱した。清透な溶液が得られるまで水を滴下したところ、これは、約 0.8 mL を必要とした。これにさらなる熱 2 - プロパノール (10 mL) を添加し、溶液を放置して冷却した。沈殿物をろ出し、冷 2 - プロパノール及びアセトンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、3 - (4 - ピリダジン - 3 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリド A 1 3 8 をベージュ色の固体として得た。

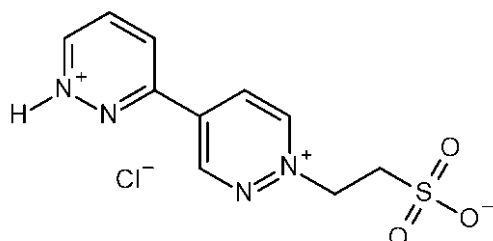
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.

3.2 (dd, 1H) 9.12 - 9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)

【0288】

実施例30：2-(4-ピリダジン-1-イウム-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネートクロリドA213の調製

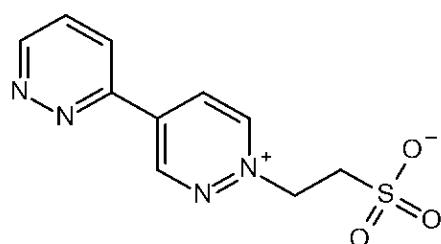
【化124】



10

ステップ1：2-(4-ピリダジン-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネートA5の調製

【化125】



20

3-ピリダジン-4-イルピリダジン(0.41g)、ナトリウム2-ブロモエタンスルホン酸(0.656g)及び水(7.78mL)の混合物を100で17時間加熱した。反応混合物を冷却し、シリンジフィルタを通してろ過し、分取逆相HPLC(トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している)により精製して、2-(4-ピリダジン-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネートを黄色の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, D₂O) 10.15(d, 1H) 9.87(d, 1H) 9.33(dd, 1H) 9.12(dd, 1H) 8.52(dd, 1H) 7.99(dd, 1H) 5.32 - 5.19(m, 2H) 3.73 - 3.65(m, 2H)

【0289】

ステップ2：2-(4-ピリダジン-1-イウム-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネートクロリドA213の調製

2-(4-ピリダジン-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネート(0.2g)及び2Mの水性塩酸(5mL)の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を少量の水にとり、凍結乾燥させて、2-(4-ピリダジン-1-イウム-3-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)エタンスルホネートクロリドをクリーム色のガラス様の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, D₂O) 10.13(d, 1H) 9.86(d, 1H) 9.35(dd, 1H) 9.11(dd, 1H) 8.57(dd, 1H) 8.05(dd, 1H) 5.27 - 5.21(m, 2H) 3.71 - 3.64(m, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている)

【0290】

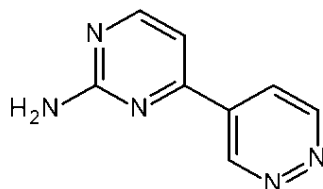
実施例31：4-ピリダジン-4-イルピリミジン-2-アミンの調製

30

40

50

【化 1 2 6】



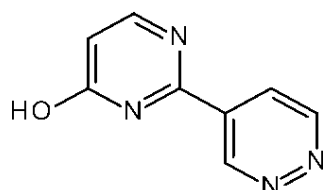
窒素雰囲気下でマイクロ波バイアルにトリブチル（ピリダジン - 4 - イル）スタナン（3.42 g）、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 2 - アミン（0.727 g）、パラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスフィン）（0.892 g）、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（1.35 mL）及び1, 4 - ジオキサン（38.6 mL）を仕込み、マイクロ波中において140℃に1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の0%～70%のアセトニトリル勾配を用いてシリカにおいて精製して、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 2 - アミンをベージュ色の固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）9.82（dd, 1H）9.41（dd, 1H）8.47（d, 1H）8.22（dd, 1H）7.38（d, 1H）6.98（br s, 2H）

【0 2 9 1】

実施例 3 2：2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - オールの調製

【化 1 2 7】



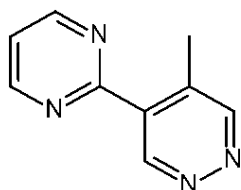
2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - アミン（0.1 g）及び酢酸（1 mL）の混合物に亜硝酸ナトリウム（0.12 g）の水（1 mL）中の溶液を室温で滴下した。混合物を90℃に30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られる固体を水及びt - ブチルメチルエーテルで洗浄して、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン - 4 - オールを得た。

¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）12.39 - 13.52（m, 1H）9.82 - 9.86（m, 1H）9.46（d, 1H）8.37（d, 1H）8.30（d, 1H）6.64（d, 1H）

【0 2 9 2】

実施例 3 3：4 - メチル - 5 - プリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

【化 1 2 8】



ステップ 1：2 - （5 - メチル - 1, 4 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル）プリミジンの調製

10

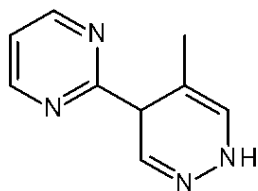
20

30

40

50

【化 1 2 9】



2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (2 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の溶液を窒素雰囲気下で 0 °C に冷却し、これにメチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン中に 3 M、8 . 4 m L) を添加した。反応混合物を室温に温め、1 6 時間撹拌した。反応混合物を水性塩化アンモニウム及び酢酸エチル間に分割した。有機層を塩水 (2 ×) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗 2 - (5 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) ピリミジンを得、これをさらに精製せずに用いた。

【 0 2 9 3】

ステップ 2 : 4 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

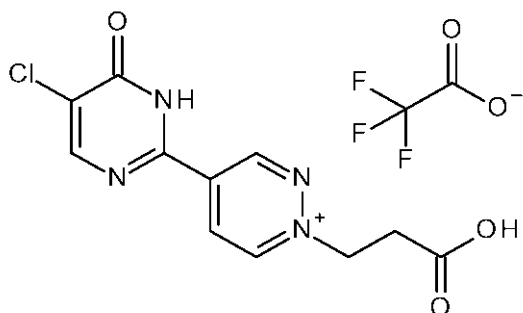
2 - (5 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) ピリミジン (1 g) のジクロロメタン (2 0 m L) 中の溶液に窒素雰囲気下で 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン (2 . 6 1 g) を添加し、混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の 2 0 % のメタノールを溶離液として用いてシリカにおいて精製した。得られる固体を酢酸エチルで倍散して、4 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , d₆ - D M S O) 9 . 5 4 (m , 1 H) 9 . 2 8 - 9 . 3 1 (m , 1 H) 9 . 0 2 - 9 . 0 7 (m , 2 H) 7 . 6 0 - 7 . 6 8 (m , 1 H) 2 . 6 2 (s , 3 H)

【 0 2 9 4】

実施例 3 4 : 3 - [4 - (5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 1 6 1 の調製

【化 1 3 0】



ステップ 1 : エチル 3 - [4 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパノエートブロミドの調製

10

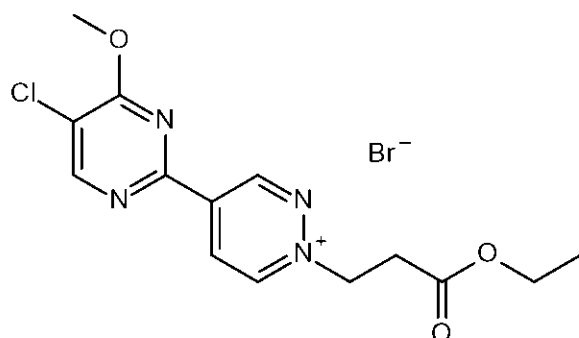
20

30

40

50

【化 1 3 1】



10

5 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン (0 . 4 g) のアセトニトリル (4 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下でエチル 3 - プロモプロパノエート (0 . 3 4 6 mL) を添加した。混合物を 6 0 で 4 8 時間加熱し、濃縮して、粗エチル 3 - [4 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパノエートブロミドを得、これをさらに精製せずに用いた。

【 0 2 9 5 】

ステップ 2 : 3 - [4 - (5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパン酸 ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 1 6 1 の調製

20

エチル 3 - [4 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパノエート (0 . 8 8 g) 及び 2 M の水性塩酸 (8 . 8 mL) の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、3 - [4 - (5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを得た。

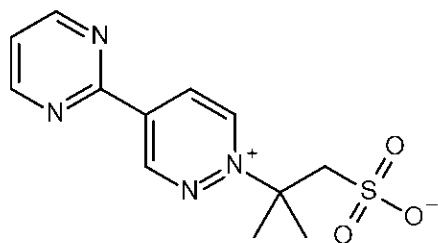
¹H NMR (4 0 0 MHz , D₂O) 9 . 9 5 (s , 1 H) 9 . 8 7 (d , 1 H) 9 . 0 0 (dd , 1 H) 8 . 4 4 (s , 1 H) 5 . 0 9 (t , 2 H) 3 . 2 2 (t , 2 H) (1 つの NH プロトン及び 1 つの CO₂H プロトンが欠けている)

30

【 0 2 9 6 】

実施例 3 5 : 2 - メチル - 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホネート A 1 8 4 の調製

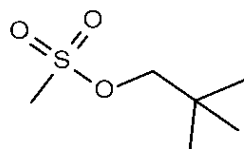
【化 1 3 2】



40

ステップ 1 : 2 , 2 - ジメチルプロピルメタンスルホン酸の調製

【化 1 3 3】



50

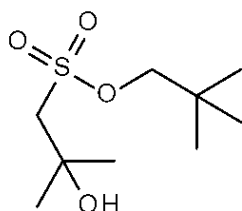
トリエチルアミン (8 . 1 m L) 及び 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (2 . 3 g) のジクロロメタン (4 0 m L) 中の溶液を氷 / アセトン浴中において 0 に冷却した。これにメタンスルホニルクロリド (2 . 2 m L) を滴下した。反応混合物を 2 時間冷却しながら攪拌し、水性塩化アンモニウムで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をエーテル中に溶解した。エーテル溶液を、さらなるエーテルで溶離するシリカプラグに通した。エーテルろ液を濃縮して、2 , 2 - ジメチルプロピルメタンスルホン酸を明るい黄色の液体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 3 . 9 0 - 3 . 8 5 (m , 2 H) 3 . 0 1 (s , 3 H) 1 . 0 0 (s , 9 H)

【 0 2 9 7 】

ステップ 2 : 2 , 2 - ジメチルプロピル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホネートの調製

【 化 1 3 4 】



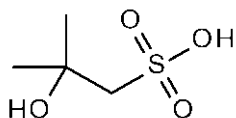
2 , 2 - ジメチルプロピルメタンスルホン酸 (1 . 7 5 g) のテトラヒドロフラン (2 2 . 1 m L) 中の溶液を窒素雰囲気下で - 7 8 に冷却した。これに n - ブチルリチウム (ヘキサン中に 2 . 5 m o l / L 、 5 . 1 m L) を滴下した。反応混合物を 2 時間かけて - 3 0 にゆっくりと温め、アセトン (7 . 7 3 m L) を添加した。反応混合物を室温に温め、さらに 1 . 5 時間攪拌した。反応を 2 M の水性塩酸で失活させ、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配を用いてシリカにおいて精製して、2 , 2 - ジメチルプロピル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホネートを無色の液体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 3 . 9 0 (s , 2 H) 3 . 3 2 (s , 2 H) 2 . 7 9 (b r s , 1 H) 1 . 4 4 (s , 6 H) 0 . 9 9 (s , 9 H)

【 0 2 9 8 】

ステップ 3 : 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸の調製

【 化 1 3 5 】



2 , 2 - ジメチルプロピル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホネート (1 . 8 4 g) 及び 6 M の水性塩酸 (3 2 . 8 m L) の混合物を 9 5 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、一晚凍結乾燥させて、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 2 . 9 9 (s , 2 H) 1 . 2 4 (s , 6 H) (1 つの OH プロトン及び 1 つの SO_3H プロトンが欠けている)

【 0 2 9 9 】

ステップ 4 : 2 - メチル - 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホネート A 1 8 4 の調製

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 5 0 7 g) の乾燥アセトニトリル (3 2 . 1 m L) 中の混合物を氷浴中において冷却した。これに 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N -

10

20

30

40

50

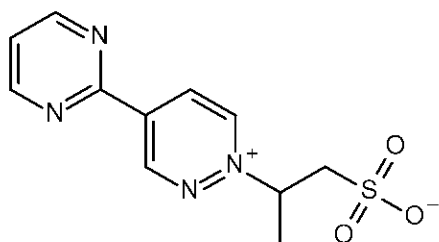
(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(0.663 mL)を添加し、反応混合物を室温で15分間撹拌した。これにトリフェニルホスフィン(1.68 g)及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-スルホン酸(0.741 g)の乾燥アセトニトリル(0.5 mL)中の溶液を添加し、続いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.26 mL、1.30 g)を滴下した。次いで、反応混合物を80℃で144時間加熱した。反応混合物を水及びジクロロメタン間に分割し、水性層を分取逆相HPLC(トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している)により精製して、2-メチル-2-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-1-スルホネートを黄色の固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 10.41 - 10.35 (m, 1H) 10.05 - 9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H)

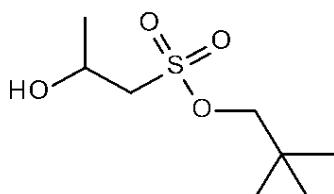
【0300】

実施例36: 2-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン-1-スルホネートA181の調製

【化136】



ステップ1: 2,2-ジメチルプロピル2-ヒドロキシプロパン-1-スルホネートの調製
【化137】



2,2-ジメチルプロピルメタンスルホン酸(2 g)のテトラヒドロフラン(25 mL)中の溶液を窒素雰囲気下で-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(ヘキサン中に2.5 mol/L、5.8 mL)を滴下した。反応混合物を1時間かけて-30℃にゆっくりと温め、アセトアルデヒド(6.8 mL)を添加した。

【0301】

反応混合物を室温に温め、さらに2.5時間撹拌した。反応を2 Mの水性塩酸で失活させ、酢酸エチル(×3)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、イソヘキサン中の0~100%の酢酸エチル勾配を用いてシリカにおいて精製して、2,2-ジメチルプロピル2-ヒドロキシプロパン-1-スルホネートを黄色の液体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 4.47 - 4.34 (m, 1H) 3.96 - 3.87 (m, 2H) 3.25 - 3.17 (m, 2H) 3.01 (br s, 1H) 1.34 (d, 3H) 1.00 (s, 9H)

【0302】

ステップ2: 2-ヒドロキシプロパン-1-スルホン酸の調製

10

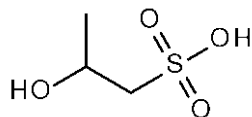
20

30

40

50

【化 1 3 8】



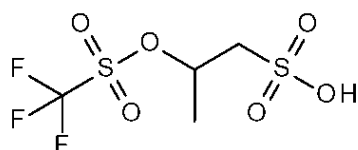
2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホネート (1 . 3 5 g) 及び 6 M の水性塩酸 (3 2 . 8 m L) の混合物を 9 5 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、一晚凍結乾燥させて、2 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホン酸を茶色の固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D₂O) 4 . 1 7 - 4 . 0 6 (m , 1 H) 2 . 9 9 - 2 . 8 5 (m , 2 H) 1 . 1 6 (d , 3 H) (1 つの O H プロトン及び 1 つの S O₃H プロトンが欠けている)

【 0 3 0 3】

ステップ 3 : 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパン - 1 - スルホン酸の調製

【化 1 3 9】



2 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホン酸 (0 . 2 g) のジクロロメタン (2 . 5 7 m L) 中の混合物に 2 , 6 - ジメチルピリジン (0 . 3 3 m L) を添加し、得られる混合物を 0 に冷却した。これにトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (0 . 2 6 4 m L) を滴下し、この温度で 1 5 分間攪拌を継続した。冷却を外し、反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を水で失活させ、ジクロロメタン (× 3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパン - 1 - スルホン酸を約 5 0 % 純度の茶色のガムとして得た。この生成物をさらに精製することなくその後の反応において直ちに用いた。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 生成物ピークは、5 . 5 7 - 5 . 4 1 (m , 1 H) 4 . 1 8 - 3 . 9 8 (m , 1 H) 3 . 5 8 - 3 . 3 5 (m , 1 H) 1 . 7 6 - 1 . 6 5 (m , 3 H) のみ (1 つの S O₃H プロトンが欠けている)

【 0 3 0 4】

ステップ 4 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホネート A 1 8 1 の調製

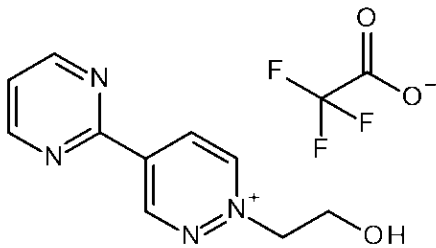
2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 1 5 g) 、 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパン - 1 - スルホネート (0 . 5 5 g) 及び 1 , 4 - ジオキサン (7 . 8 m L) の混合物を 9 0 で 2 4 時間加熱した。反応混合物を水及びジクロロメタン間に分割し、水性層を分取逆相 H P L C (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホネートを黄色の固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D₃O D) 1 0 . 4 3 - 1 0 . 3 7 (m , 1 H) 9 . 9 3 (d d , 1 H) 9 . 3 4 (d d , 1 H) 9 . 1 1 (d , 2 H) 7 . 6 8 (t , 1 H) 5 . 6 6 - 5 . 5 3 (m , 1 H) 3 . 6 6 (d d , 1 H) 3 . 4 3 (d d , 1 H) 1 . 8 3 (d , 3 H)

【 0 3 0 5】

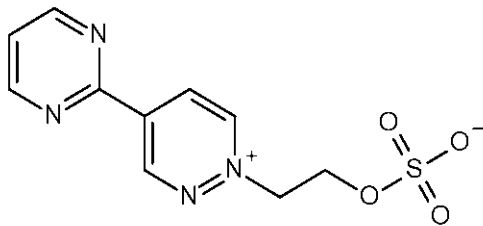
実施例 3 7 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタ

ノール 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 9 5 の調製
【化 1 4 0】



10

ステップ 1 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) 硫酸エチル A 1 9 4 の調製
【化 1 4 1】



20

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 2 g)、1, 2 - ジクロロエタン (3 . 8 mL) 及び 1, 3, 2 - ジオキサチオラン 2, 2 - ジオキソド (0 . 1 9 8 g) の混合物を室温で 2 2 時間撹拌した。得られる沈殿物をろ出し、ジクロロメタンで洗浄して、位置異性体の混合物を得た。この混合物を水で倍散し、ろ過して、2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) 硫酸エチルを薄い灰色の固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz, D_2O) 1 0 . 2 8 (d, 1 H) 9 . 8 7 (d, 1 H) 9 . 2 9 (dd, 1 H) 9 . 0 7 (d, 2 H) 7 . 7 2 (t, 1 H) 5 . 1 8 - 5 . 2 8 (m, 2 H) 4 . 6 2 - 4 . 7 2 (m, 2 H)

【 0 3 0 6 】

30

ステップ 2 : 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタノール 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 1 9 5 の調製

粗 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) 硫酸エチル (0 . 2 5 g、位置異性体の混合物) 及び 2 M の水性塩酸 (5 mL) の混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シクロヘキサン及び t - ブチルメチルエーテルで洗浄し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタノール 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz, D_2O) 1 0 . 2 5 (d, 1 H) 9 . 8 1 (d, 1 H) 9 . 2 6 (dd, 1 H) 9 . 0 5 (d, 2 H) 7 . 7 0 (t, 1 H) 4 . 9 4 - 5 . 0 8 (m, 2 H) 4 . 1 7 - 4 . 2 2 (m, 2 H)

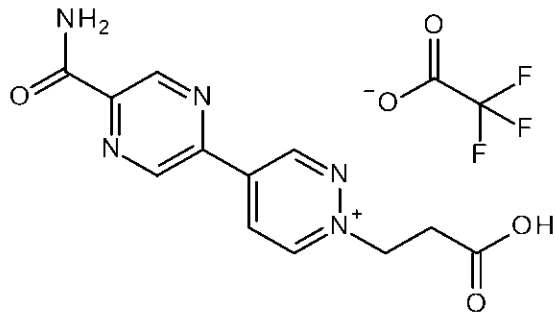
40

【 0 3 0 7 】

実施例 3 8 : 3 - [4 - (5 - カルバモイルピラジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパン酸 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A 2 0 2 の調製

50

【化 1 4 2】



10

エチル 3 - [4 - (5 - シアノピラジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパノエートブロミド (0 . 3 3 g) 及び 2 M の水性塩酸 (5 m L) の混合物を室温で 4 0 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シクロヘキサン及び t - ブチルメチルエーテルで洗浄し、分取逆相 H P L C (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、3 - [4 - (5 - カルバモイルピラジン - 2 - イル) ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル] プロパン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを得た。

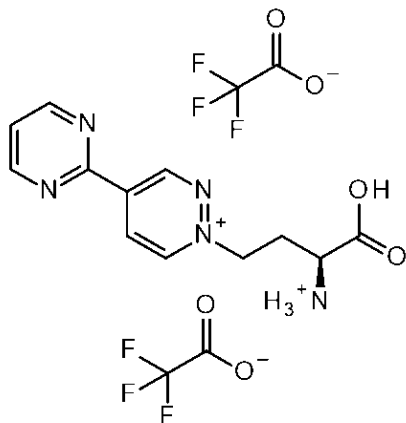
^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 1 0 . 1 8 (d , 1 H) 9 . 9 2 (d , 1 H) 9 . 5 1 (d , 1 H) 9 . 4 3 (d , 1 H) 9 . 2 0 (d d , 1 H) 5 . 1 8 (t , 2 H) 3 . 3 1 (t , 2 H) (2 つの NH プロトン及び 1 つの CO_2H プロトンが欠けている)

20

【 0 3 0 8 】

実施例 3 9 : [(1 S) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 2 0 1 の調製

【化 1 4 3】

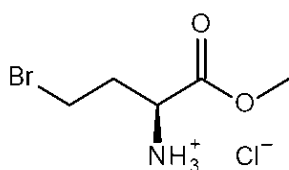


30

ステップ 1 : [(1 S) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル - プロピル] 塩化アンモニウムの調製

40

【化 1 4 4】



(2 S) - 2 - アミノ - 4 - ブロモ - ブタン酸 (0 . 2 g) の乾燥メタノール (4 m L) 中の混合物に 0 、窒素雰囲気下で塩化チオニル (0 . 3 9 2 g) を滴下した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮して、粗 [(1 S) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル]

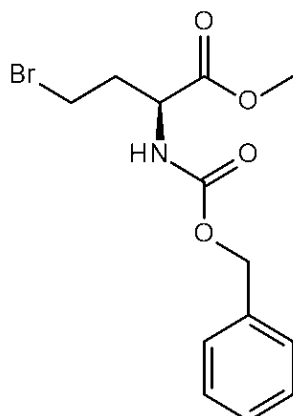
50

ル - プロピル] 塩化アンモニウムをオレンジ色のガムとして得、これをさらに精製せずに用いた。

【 0 3 0 9 】

ステップ 2 : メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - ブロモ - ブタノエートの調製

【 化 1 4 5 】



10

粗 [(1 S) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル - プロピル] 塩化アンモニウムをジクロロメタン (4 m L) 中において攪拌し、炭酸水素ナトリウム (0 . 2 8 g) の水 (4 m L) 中の溶液を添加した。混合物を 0 に冷却し、カルボノクロリド酸ベンジル (0 . 2 2 5 g) を添加した。反応塊を室温に温め、1 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シクロヘキサン中の 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル勾配を用いてシリカにおいて精製して、メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - ブロモ - ブタノエートを得た。

20

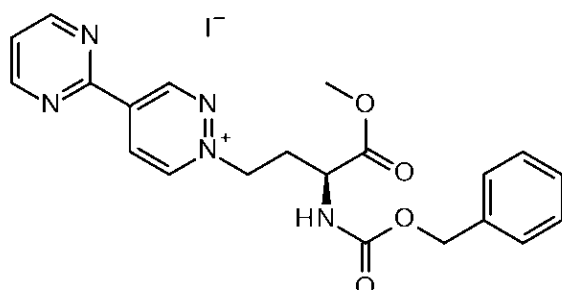
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 0 - 7 . 4 0 (m , 5 H) 5 . 3 7 - 5 . 4 3 (m , 1 H) 5 . 1 3 (s , 2 H) 3 . 7 8 (s , 3 H) 3 . 4 2 - 3 . 4 6 (m , 2 H) 2 . 2 5 - 2 . 4 9 (m , 2 H)

30

【 0 3 1 0 】

ステップ 3 : メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタノエートヨージドの調製

【 化 1 4 6 】



40

メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - ブロモ - ブタノエート (0 . 1 g) の乾燥アセトン (2 m L) 中の溶液に窒素雰囲気下でヨウ化ナトリウム (0 . 0 5 4 g) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。これに 2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 0 4 8 g) を添加し、混合物を還流で 1 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタノエートヨージドをさらに精製することなく次のステップにおいて用いた。

50

【 0 3 1 1 】

ステップ 4 : [(1 S) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 2 0 1 の調製

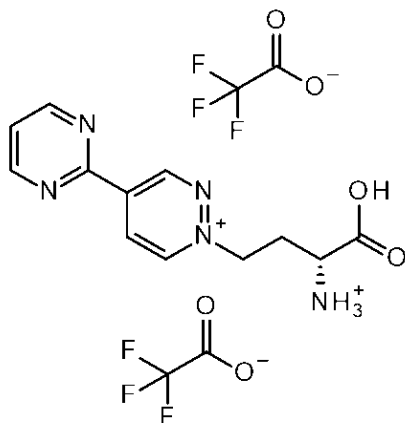
メチル (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) ブタノエートヨージド (0 . 5 g) 及び濃塩酸 (4 . 9 m L) の混合物を 8 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、水中に溶解し、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。水性層を分取逆相 H P L C (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、[(1 S) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 1 0 . 2 6 (d , 1 H) 9 . 9 0 (d , 1 H) 9 . 2 7 (d d , 1 H) 9 . 0 6 (d , 2 H) 7 . 7 2 (t , 1 H) 5 . 1 7 (t , 2 H) 4 . 0 9 (d d , 1 H) 2 . 7 6 - 2 . 7 9 (m , 2 H) (3 つの N H プロトン及び 1 つの C O 2 H プロトンが欠けている)

【 0 3 1 2 】

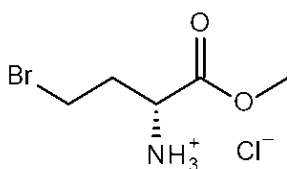
実施例 4 0 : [(1 R) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 2 0 7 の調製

【 化 1 4 7 】



ステップ 1 : [(1 R) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル - プロピル] 塩化アンモニウムの調製

【 化 1 4 8 】

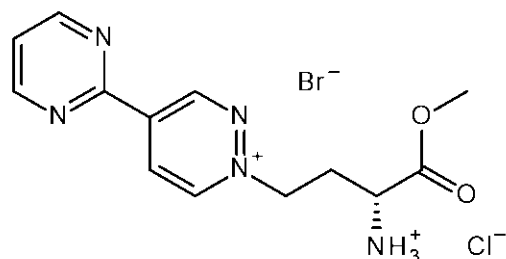


[(1 R) - 3 - ブロモ - 1 - カルボキシ - プロピル] アンモニウムブロミド (0 . 1 g) の乾燥メタノール (2 m L) 中の混合物に 0 . 0 8 3 m L 、窒素雰囲気下で塩化チオニル (0 . 0 8 3 m L) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して、粗 [(1 S) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル - プロピル] 塩化アンモニウムを黄色の固体として得、これをさらに精製せずに用いた。

【 0 3 1 3 】

ステップ 2 : [(1 R) - 1 - メトキシカルボニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウムブロミドクロリドの調製

【化 1 4 9】



10

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.1 g) のアセトニトリル (3.16 mL) 中の混合物に [(1R) - 3 - ブロモ - 1 - メトキシカルボニル - プロピル] 塩化アンモニウム (0.16 g) を添加した。混合物を還流で 12 時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗 [(1R) - 1 - メトキシカルボニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウムブロミドを濃い茶色のガムとして得、これをさらに精製せずに用いた。

【0314】

ステップ 3: [(1R) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A207 の調製

20

[(1R) - 1 - メトキシカルボニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウムブロミド (0.5 g) 及び 2 M の水性塩酸 (7.29 mL) の混合物を 80 で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、[(1R) - 1 - カルボキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロピル] アンモニウム 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを得た。

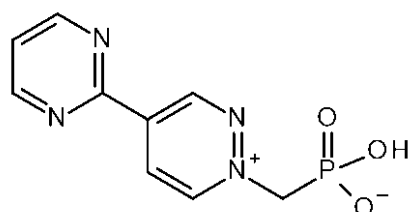
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99 - 9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69 - 2.85 (m, 2H) (3つの NH プロトン及び 1つの CO_2H プロトンが欠けている)

30

【0315】

実施例 41: ヒドロキシ - [(4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) メチル] ホスフィネート A205 の調製

【化 1 5 0】

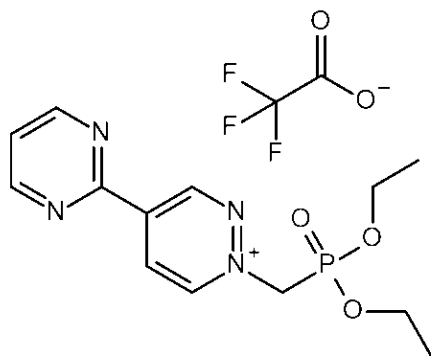


40

ステップ 1: 1 - (ジエトキシホスホリルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート A230 の調製

50

【化 1 5 1】



10

ジエトキシホスホリルメタノール（0.2 g）のジクロロメタン（3.57 mL）中の溶液に - 78、窒素雰囲気下でN, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.244 mL）、続いてトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（0.24 mL）を添加した。反応を2時間かけて0 にゆっくりと温めた。この混合物に2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン（0.188 g）のジクロロメタン（3.57 mL）中の溶液を添加し、反応を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で失活させ、エタノールで希釈し、濃縮し、分取逆相HPLC（トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している）により精製して、1 - （ジエトキシホスホリルメチル） - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを茶色のガムとして得た。

20

^1H NMR（400 MHz, d_6 -DMSO）10.39 - 10.35（m, 1H）10.01（d, 1H）9.47（dd, 1H）9.22（d, 2H）7.84（t, 1H）5.78（d, 2H）4.24 - 4.13（m, 4H）1.27（t, 6H）

【0316】

ステップ2：ヒドロキシ - [（4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル）メチル]ホスフィネートA205の調製

1 - （ジエトキシホスホリルメチル） - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム2, 2, 2 - トリフルオロアセテート（0.17 g）の乾燥アセトニトリル（7.42 mL）中の混合物に室温、窒素雰囲気下でプロモ（トリメチル）シラン（0.049 mL）を添加した。一晩撹拌した後、さらにプロモ（トリメチル）シラン（0.049 mL）を添加した。一晩撹拌した後、再度、最後の分量のプロモ（トリメチル）シラン（0.049 mL）を添加した。一晩撹拌した後、反応混合物を水で失活させ、分取逆相HPLC（トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している）により精製して、ヒドロキシ - [（4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル）メチル]ホスフィネートをオフホワイトの固体として得た。

30

^1H NMR（400 MHz, D_2O ）10.16 - 10.13（m, 1H）9.72 - 9.68（m, 1H）9.20（dd, 1H）8.99（d, 2H）7.64（t, 1H）5.11（d, 2H）（1つのOHプロトンが欠けている）

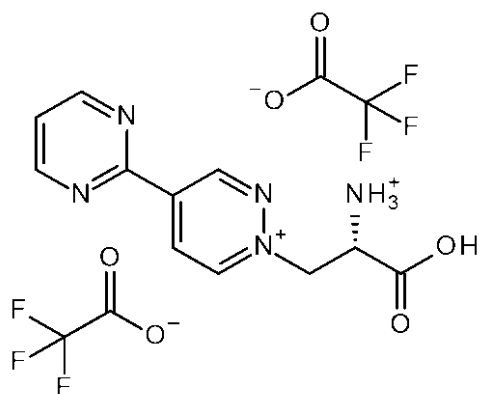
【0317】

40

実施例42：[（1S） - 1 - カルボキシ - 2 - （4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル）エチル]アンモニウム2, 2, 2 - トリフルオロアセテートA208の調製

50

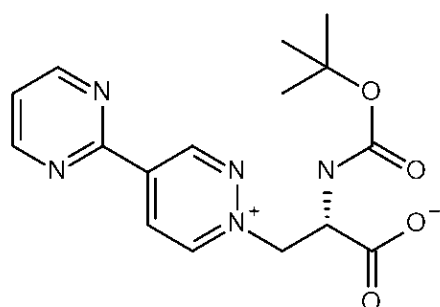
【化 1 5 2】



10

ステップ 1 : (2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエートの調製

【化 1 5 3】



20

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 0 5 g) の乾燥アセトニトリル (1 m L) 中の混合物に t - ブチル N - [(3 S) - 2 - オキソオキセタン - 3 - イル] カルバメート (0 . 0 7 1 g) を添加し、反応混合物を室温で 4 8 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗 (2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエートを得、これをさらに精製せずに用いた。

30

【 0 3 1 8 】

ステップ 2 : [(1 S) - 1 - カルボキシ - 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エチル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 2 0 8 の調製

(2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート (0 . 4 g) 及び 2 M の水性塩酸 (1 0 m L) の混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取逆相 H P L C (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、[(1 S) - 1 - カルボキシ - 2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エチル] アンモニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを得た。

40

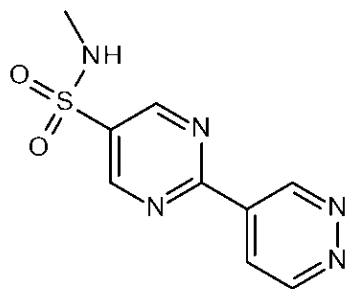
^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 1 0 . 2 6 (s , 1 H) 9 . 9 4 (d , 1 H) 9 . 3 1 - 9 . 3 4 (m , 1 H) 9 . 0 4 (d d , 2 H) 7 . 6 9 (t , 1 H) 5 . 4 8 (d , 2 H) 4 . 7 5 (t , 1 H) (3 つの NH プロトン及び 1 つの CO_2H プロトンが欠けている)

【 0 3 1 9 】

実施例 4 3 : N - メチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - スルホンアミドの調製

50

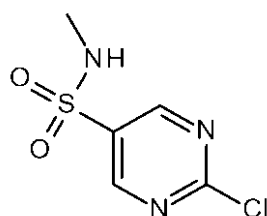
【化 1 5 4】



10

ステップ 1：2 - クロロ - N - メチル - ピリミジン - 5 - スルホンアミドの調製

【化 1 5 5】



2 - クロロピリミジン - 5 - 塩化スルホニル (0 . 0 5 g) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の溶液を - 7 8 °C、窒素雰囲気下で冷却し、メタンアミン (テトラヒドロフラン中に 2 M、0 . 1 1 7 mL)、続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 6 5 mL) を添加した。反応を 2 0 分間攪拌し、氷冷した水 (2 0 mL) で失活させ、酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗 2 - クロロ - N - メチル - ピリミジン - 5 - スルホンアミドを得た。

20

¹H NMR (4 0 0 MHz, d₆-DMSO) 9 . 1 0 (s, 2 H) 7 . 9 6 - 8 . 0 0 (m, 1 H) 2 . 5 4 (d, 3 H)

【 0 3 2 0】

ステップ 2：N - メチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - スルホンアミドの調製

30

窒素雰囲気下でマイクロ波バイアルにトリブチル (ピリダジン - 4 - イル) スタナン (0 . 6 4 g)、2 - クロロ - N - メチル - ピリミジン - 5 - スルホンアミド (0 . 3 g)、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) (0 . 1 6 7 g) 及び 1, 4 - ジオキサン (4 . 5 mL) を仕込み、130 °C でマイクロ波中において 3 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、t - ブチルメチルエーテルで倍散して、N - メチル - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - スルホンアミドを黒色の固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 MHz, d₆-DMSO) 10 . 0 3 - 10 . 0 4 (m, 1 H) 9 . 5 3 - 9 . 5 4 (m, 1 H) 9 . 3 5 (s, 2 H) 8 . 4 9 - 8 . 5 1 (m, 1 H) 8 . 0 4 - 8 . 0 5 (m, 1 H) 2 . 5 8 (d, 3 H)

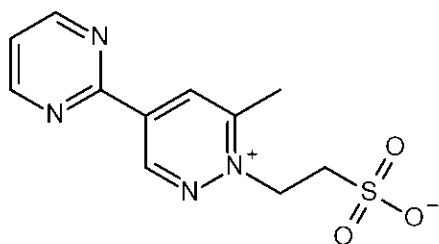
【 0 3 2 1】

40

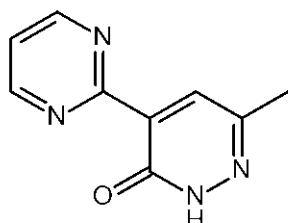
実施例 4 4：2 - (6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 2 1 2 の調製

50

【化 1 5 6】



ステップ 1：3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - ピリダジン - 6 - オンの調製
【化 1 5 7】

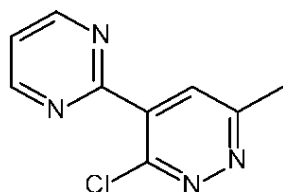


5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピリダジン - 6 - オン (0 . 1 g) の脱気した 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下でトリブチル (ピリミジン - 2 - イル) スタナン (0 . 2 3 4 g)、ジクロロパラジウムトリフェニルホスファン (0 . 0 3 8 g) 及びヨウ化銅 (0 . 0 2 g) を添加し、混合物を 1 3 0 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を 1 , 4 - ジオキサンで希釈し、シリンジフィルタを用いてろ過して、不溶性の物質を除去し、ジクロロメタン中の 0 ~ 1 0 % のメタノール勾配を用いてシリカにおいて精製して、3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - ピリダジン - 6 - オンを白色の固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 MHz , d₆ - DMSO) 1 2 . 9 0 - 1 3 . 2 0 (br s , 1 H) 8 . 9 2 - 8 . 9 3 (m , 2 H) 7 . 6 8 (s , 1 H) 7 . 5 3 - 7 . 5 4 (m , 1 H) 2 . 3 1 (s , 3 H)

【 0 3 2 2】

ステップ 2：3 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製
【化 1 5 8】



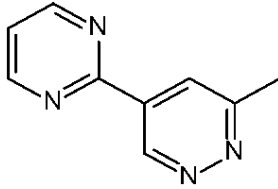
3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - ピリダジン - 6 - オン (1 . 9 3 g) 及びオキシ塩化リン (1 . 9 3 mL) の混合物を 1 0 0 ° で 3 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、氷上に注ぎ入れ、冷たい重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8 に塩基性化した。水性層を酢酸エチル (2 × 1 5 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 4 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、3 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを得た。

¹H NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) 8 . 9 4 - 8 . 9 5 (m , 2 H) 7 . 7 8 (s , 1 H) 7 . 4 2 - 7 . 4 4 (m , 1 H) 2 . 8 0 (s , 3 H)

【 0 3 2 3】

ステップ 3：3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンの調製

【化 1 5 9】



トリエチルアミン (1 . 3 2 m L) をエタノール (4 0 m L) 及び酢酸エチル (1 0 m L) の混合物中の 3 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (1 . 5 g) の溶液に添加した。この混合物を窒素で脱気し、10 % パラジウム炭素 (0 . 2 g) を添加した。この混合物を室温で水素の風船雰囲気下において1時間水素化した。さらなる触媒 (0 . 2 g) を添加し、水素化をさらに3時間継続した。反応混合物をエタノール (5 0 m L) で希釈し、セライトを通してろ過し、エタノール (2 × 4 0 m L) で洗浄した。ろ液を濃縮し、ジクロロメタン中の0 ~ 10 % のメタノール勾配を用いてシリカにおいて精製して、3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジンを白色の固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 9 7 (d , 1 H) 8 . 8 9 (d , 2 H) 8 . 2 7 (d , 1 H) 7 . 3 5 - 7 . 3 8 (m , 1 H) 2 . 8 2 (s , 3 H)

【 0 3 2 4 】

ステップ4 : 2 - (6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネート A 2 1 2 の調製

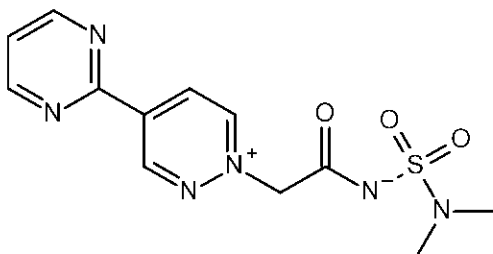
3 - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (0 . 8 g) 及び2 - プロモエタンスルホン酸ナトリウム (1 . 0 7 8 g) の水 (1 6 m L) 中の混合物を120 ° で24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、t - ブチルメチルエーテルで洗浄し、分取逆相HPLC (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、2 - (6 - メチル - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) エタンスルホネートを得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D ₂O) 1 0 . 0 0 (d , 1 H) 9 . 0 8 (d , 1 H) 9 . 0 0 (d , 2 H) 7 . 6 5 (t , 1 H) 5 . 1 6 (t , 2 H) 3 . 6 8 (t , 2 H) 3 . 1 2 (s , 3 H)

【 0 3 2 5 】

実施例45 : ジメチルスルファモイル - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) アセチル] アザニド A 2 1 4 の調製

【化 1 6 0】



ステップ1 : 2 - プロモ - N - (ジメチルスルファモイル) アセトアミドの調製

10

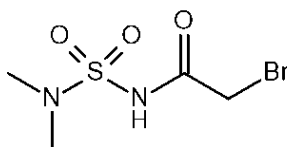
20

30

40

50

【化 1 6 1】



ジメチルスルファミド (0.5 g) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.541 g) のジクロロメタン (19.9 mL) 中の溶液に 0 でプロモアセチルプロミド (0.903 g) を滴下した。反応を室温にゆっくりと温め、24 時間撹拌した。反応を 0.5 M の水性塩酸で分割した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、粗 2 - プロモ - N - (ジメチルスルファモイル) アセトアミドを薄い黄色の油として得た。生成物をさらに精製することなく用いた。

【0 3 2 6】

ステップ 2 : ジメチルスルファモイル - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) アセチル] アザニド A 2 1 4 の調製

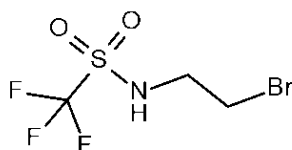
2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.15 g) のアセトニトリル (10 mL) 中の溶液に 2 - プロモ - N - (ジメチルスルファモイル) アセトアミド (0.21 g) を添加し、混合物を 80 で 16 時間加熱した。得られる沈殿物をろ過し、アセトニトリル (2 x 20 mL) で洗浄して、ジメチルスルファモイル - [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) アセチル] アザニドを明るい緑色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.36 (s, 1H) 10.06 - 10.10 (m, 1H) 9.56 - 9.62 (m, 1H) 9.18 - 9.22 (m, 2H) 7.82 - 7.86 (m, 1H) 5.88 - 5.94 (m, 2H) 2.80 - 2.86 (m, 6H)

【0 3 2 7】

実施例 46 : N - (2 - プロモエチル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - メタンスルホンアミドの調製

【化 1 6 2】



2 - プロモエタンアミンプロミド (1 g) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1.42 g) の混合物をジクロロメタン (24.5 mL) 中において 0 で反応が均質となるまで撹拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.55 g) を滴下し、0 で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、1 M の水性塩酸とジエチルエーテルとの間に分割した。有機層を水、1 M の水性塩酸及び塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、N - (2 - プロモエチル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - メタンスルホンアミドを薄い黄色の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.44 (br. s., 1H) 3.71 (q, 2H) 3.53 (t, 2H).

【0 3 2 8】

実施例 47 : 2 - プロモ - N - メトキシ - アセトアミドの調製

10

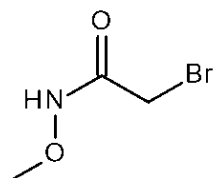
20

30

40

50

【化 1 6 3】



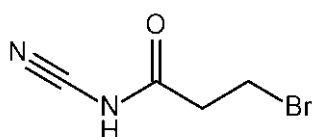
メトキシアミン塩酸塩（0.248 g）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.29 mL）のテトラヒドロフラン（10 mL）中の懸濁液に0 で2-プロモアセチル
 ブロミド（0.5 g）を滴下した。反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合
 物を濃縮し、2：1 イソヘキサン：酢酸エチルを用いてシリカにおいて精製して、2-ブ
 ロモ-N-メトキシ-アセトアミドを薄い黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）4.48（s, 2H）4.24 - 4.28（m, 1H）3.88 - 3.92（m, 3H）

【0 3 2 9】

実施例 48：3-プロモ-N-シアノ-プロパンアミドの調製

【化 1 6 4】



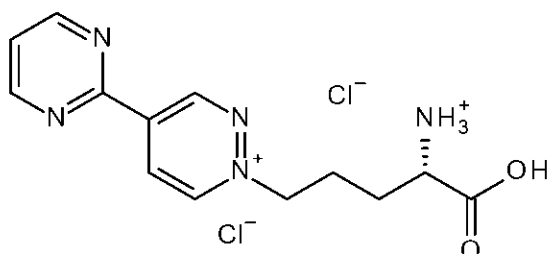
シアナミド（0.5 g）の水（10 mL）及びテトラヒドロフラン（10 mL）中の攪
 拌溶液に0 で水酸化ナトリウム（1.427 g）を添加した。0 で10分後、3-ブ
 ロモプロパノイルクロリド（1.27 mL）のテトラヒドロフラン（5 mL）中の溶液を
 滴下した。得られる反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加し、混合物をジクロロ
 メタン（2 × 75 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、
 濃縮して、3-プロモ-N-シアノ-プロパンアミドを明るい黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$ ）12.40（br s, 1H）3.54 - 3.70（m, 2H）2.80 - 2.94（m, 2H）

【0 3 3 0】

実施例 49：[(1S)-1-カルボキシ-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン
 -1-イウム-1-イル)ブチル]アンモニウムジクロリド A 2 1 1 の調製

【化 1 6 5】



ステップ 1：ジメチル（2S）-2-[ビス（t-ブトキシカルボニル）アミノ]ペンタ
 ンジオエートの調製

10

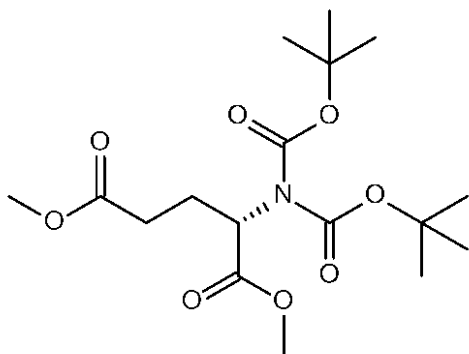
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

ジメチル(2S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタンジオエート(0.3 g)のアセトニトリル(6 mL)中の溶液に窒素雰囲気下で4-ジメチルアミノピリジン(0.028 g)を添加した。混合物を0℃に冷却し、ジ-t-ブチルジカルボネート(0.264 g)を添加した。反応を室温に温め、18時間撹拌した。反応混合物を水及び酢酸エチル(80 mL)間に分割し、さらなる酢酸エチル(80 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を10%水性クエン酸、続いて重炭酸ナトリウム飽和溶液及び塩水で洗浄した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シクロヘキサン中の酢酸エチルを用いてシリカにおいて精製して、ジメチル(2S)-2-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタンジオエートを無色のガムとして得た。

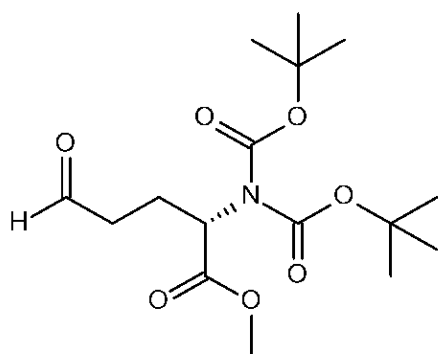
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.95 (dd, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 2.36 - 2.54 (m, 3H) 2.15 - 2.23 (m, 1H) 1.50 (s, 18H)

【0331】

ステップ2：メチル(2S)-2-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-ペンタノエートの調製

【化 1 6 7】



30

ジメチル(2S)-2-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタンジオエート(0.28 g)のジエチルエーテル(5.6 mL)中の溶液を窒素雰囲気下で-78℃に冷却し、水素化ジイソブチルアンモニウム(トルエン中に1 M、0.82 mL)をゆっくりと添加した。反応を-78℃で10分間撹拌し、次いで水(0.094 mL)で失活させ、さらに30分間撹拌した。室温に温めた後、固体の硫酸ナトリウムを添加した。混合物を、セライトを通してろ過し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、ろ液を濃縮して、メチル(2S)-2-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-ペンタノエートを得た。

40

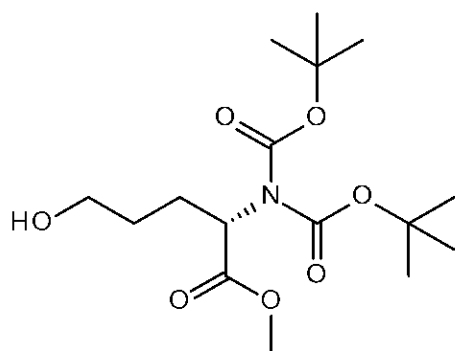
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.78 (s, 1H) 4.90 (dd, 1H) 3.73 (m, 3H) 2.45 - 2.66 (m, 3H) 2.11 - 2.28 (m, 1H) 1.42 - 1.63 (m, 18H)

50

【 0 3 3 2 】

ステップ 3：メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - ヒドロキシ - ペンタノエートの調製

【化 1 6 8】



10

メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - オキソ - ペンタノエート（0.2 g）の乾燥メタノール（4 mL）中の溶液を窒素雰囲気下で 0℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（0.025 g）を複数回に分けて添加し、2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シクロヘキサン中の酢酸エチルを用いてシリカにおいて精製して、メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - ヒドロキシ - ペンタノエートを無色のガムとして得た。

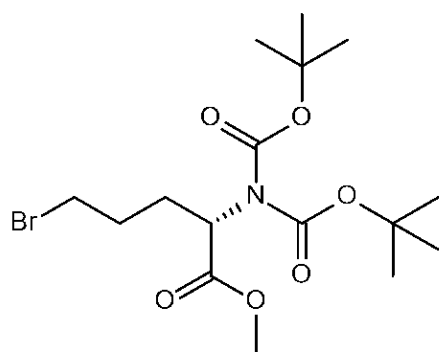
20

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）4.90（dd, 1H）3.74 - 3.67（m, 5H）2.30 - 2.20（m, 1H）1.99 - 1.89（m, 1H）1.68 - 1.41（s, 20H）（1つのOHプロトンが欠けている）

【 0 3 3 3 】

ステップ 4：メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - ブロモ - ペンタノエートの調製

【化 1 6 9】



30

メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - ヒドロキシ - ペンタノエート（4 g）の乾燥テトラヒドロフラン（40 mL）中の溶液を 0℃ に冷却し、四臭化炭素（5.728 g）を添加した。これにトリフェニルホスフィン（4.576 g）のテトラヒドロフラン（40 mL）中の溶液を滴下した。反応を室温に温め、24 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シクロヘキサン中の酢酸エチルを用いてシリカにおいて精製して、メチル（2S）- 2 - [ビス（t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - ブロモ - ペンタノエートを得た。

40

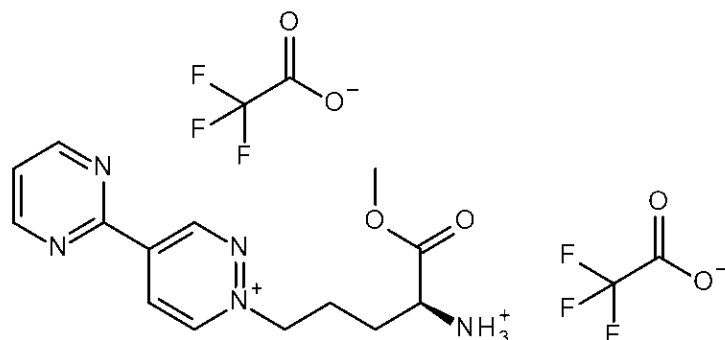
^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）4.88（dd, 1H）3.73（s, 3H）3.38 - 3.50（m, 2H）2.24 - 2.27（m, 1H）1.85 - 2.12（m, 3H）1.51（s, 18H）

【 0 3 3 4 】

50

ステップ5：〔(1S)-1-メトキシカルボニル-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブチル〕アンモニウム2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化170】



10

2-ピリダジン-4-イルピリミジン(0.4g)のアセトニトリル(12.6mL)中の混合物にメチル(2S)-2-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-ブromo-ペンタノエート(1.141g)を添加し、反応混合物を還流で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取逆相HPLC(溶離液中にトリフルオロ酢酸が存在しており、BOC-保護基の損失がもたらされた)により精製して、〔(1S)-1-メトキシカルボニル-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブチル〕アンモニウム2,2,2-トリフルオロアセテートを得た。

20

^1H NMR(400MHz, D_2O) 10.22(d, 1H) 9.80-9.86(m, 1H) 9.20-9.27(m, 1H) 8.99-9.06(m, 2H) 7.66-7.73(m, 1H) 4.90-5.01(m, 2H) 4.20(t, 1H) 3.76-3.84(m, 3H) 2.20-2.40(m, 2H) 1.97-2.18(m, 2H)(NHプロトンが欠けている)

【0335】

ステップ6：〔(1S)-1-カルボキシ-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブチル〕アンモニウムジクロリドA211の調製

30

〔(1S)-1-メトキシカルボニル-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブチル〕アンモニウム; 2,2,2-トリフルオロアセテート(0.1g)及び4Mの水性塩酸(0.78mL)の混合物を60℃で14時間加熱した。反応混合物を濃縮して、〔(1S)-1-カルボキシ-4-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)ブチル〕アンモニウムジクロリドを得た。

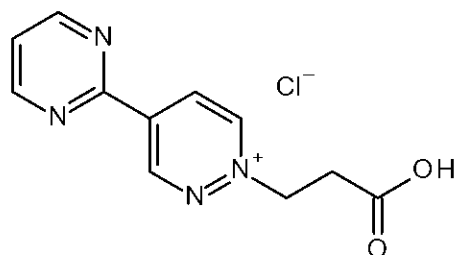
^1H NMR(400MHz, D_2O) 10.24(dd, 1H) 9.87(dd, 1H) 9.27(dd, 1H) 9.06(d, 2H) 7.72(t, 1H) 4.99(t, 2H) 4.08(t, 1H) 2.23-2.44(m, 2H) 2.00-2.16(m, 2H)(3つのNHプロトン及び1つのCO₂Hプロトンが欠けている)

【0336】

40

実施例50：3-(4-ピリミジン-2-イルピリダジン-1-イウム-1-イル)プロパン酸クロリドA26の調製

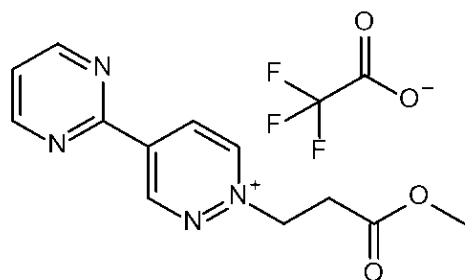
【化 1 7 1】



10

ステップ 1：メチル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート A 5 4 の調製

【化 1 7 2】



20

メチル 3 - プロモプロパノエート (1 . 5 8 g)、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0 . 5 g) のアセトニトリル (3 1 . 6 m L) 中の混合物を 8 0 で 2 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、水 (1 0 m L) 及びジクロロメタン (2 0 m L) 間に分割した。水性層を分取逆相 H P L C (トリフルオロ酢酸が溶離液中に存在している) により精製して、メチル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートをオレンジ色のガムとして得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 1 0 . 1 5 (d , 1 H) 9 . 8 5 (d , 1 H) 9 . 1 8 (d d , 1 H) 8 . 9 8 (d , 2 H) 7 . 6 3 (t , 1 H) 5 . 1 2 (t , 2 H) 3 . 5 9 (s , 3 H) 3 . 2 5 (t , 2 H)

30

^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 1 0 . 4 3 - 1 0 . 3 2 (m , 1 H) 1 0 . 0 4 (d , 1 H) 9 . 4 3 (d d , 1 H) 9 . 1 2 (d , 2 H) 7 . 6 5 (t , 1 H) 5 . 1 8 (t , 2 H) 3 . 7 0 (s , 3 H) 3 . 3 6 - 3 . 2 7 (m , 2 H)

【 0 3 3 7 】

ステップ 2：3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリド A 2 6

メチル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパノエート ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (0 . 3 9 2 g) 及び濃塩酸 (7 . 6 6 m L) の混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、アセトンで倍散して、3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) プロパン酸クロリドをベージュ色の固体として得た。

40

^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 1 0 . 1 6 (d , 1 H) 9 . 8 5 (d , 1 H) 9 . 1 8 (d d , 1 H) 8 . 9 9 (d , 2 H) 7 . 6 4 (t , 1 H) 5 . 1 1 (t , 2 H) 3 . 2 4 (t , 2 H) (1 つの CO_2H プロトンが欠けている)

^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 1 0 . 4 3 - 1 0 . 3 2 (m , 1 H) 1 0 . 0 2 (d , 1 H) 9 . 3 6 (d d , 1 H) 9 . 0 9 (d , 2 H) 7 . 6 8 (t , 1 H) 5 . 1 6 (t , 2 H) 3 . 2 9 - 3 . 2 1 (m , 2 H) (1 つの CO_2H プロトンが欠けている)

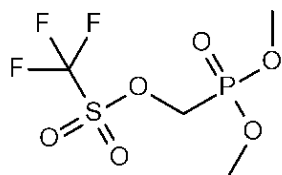
【 0 3 3 8 】

50

実施例 51：メトキシ - [(4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) メチル] ホスフィネート A 245 の調製

ステップ 1：ジメトキシホスホリルメチルトリフルオロメタンスルホン酸の調製

【化 173】



10

ジメトキシホスホリルメタノール (1 g) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液を - 78 に冷却し、2, 6 - ルチジン (1.32 mL)、続いてトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (1.91 g) を添加した。得られる反応混合物を室温に温め、1時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層を 1 M の水性塩酸 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ジメトキシホスホリルメチルトリフルオロメタンスルホネートを薄い黄色の液体として得た。

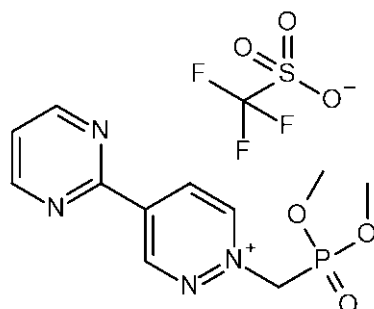
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 4.82 (d, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H)

【0339】

20

ステップ 2：1 - (ジメトキシホスホリルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウムトリフルオロメタンスルホネート A 238 の調製

【化 174】



30

2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン (0.6 g) のアセトニトリル (15 mL) 中の撹拌溶液にジメトキシホスホリルメチルトリフルオロメタンスルホネート (1.549 g) を室温で添加した。得られる反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水 (75 mL) 及びジクロロメタン (75 mL) 間に分割した。水性層をさらなるジクロロメタン (75 mL) で洗浄し、濃縮し、100%の水 (注記：トリフルオロ酢酸は添加せず) を用いる逆相クロマトグラフィにより精製して、1 - (ジメトキシホスホリルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 - イウムトリフルオロメタンスルホネートを茶色の液体として得た。

40

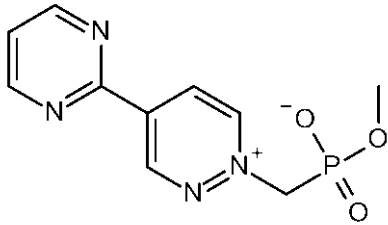
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.37 (d, 1 H) 10.00 (d, 1 H) 9.48 - 9.42 (m, 1 H) 9.23 - 9.20 (m, 2 H) 7.83 (t, 1 H) 5.82 (d, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.82 - 3.78 (m, 3 H)

【0340】

ステップ 3：メトキシ - [(4 - ピリミジン - 2 - イルピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) メチル] ホスフィネート A 245 の調製

50

【化 1 7 5】



1 - (ジメトキシホスホリルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン - 1 -
イウムトリフルオロメタンスルホネート (0.1 g) のジクロロメタン (10 mL) 中の
攪拌溶液にプロモトリメチルシラン (0.097 mL) を室温で添加した。反応混合物を
室温で2時間攪拌した。反応を濃縮し、残渣を水 (25 mL) 中に溶解し、ジクロロメタ
ン (2 × 25 mL) で洗浄した。水性層を濃縮し、分取逆相 HPLC (トリフルオロ酢酸
が溶離液中に存在している) により精製して、メトキシ - [(4 - ピリミジン - 2 - イル
ピリダジン - 1 - イウム - 1 - イル) メチル] ホスフィネートを明るい茶色の固体として
得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 10.19 - 10.15 (m, 1H) 9.73 - 9.
.69 (m, 1H) 9.25 - 9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68 - 7.
.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H)

【0341】

表 A (以下) 中の追加の化合物を適切な出発材料から同様の手法により調製した。当業
者は、上記において本明細書に記載されているとおり、式 (I) の化合物が農業経済学的
に許容可能な塩、双性イオン又は双性イオンの農業経済学的に許容可能な塩として存在し
得ることを理解するであろう。記載されている場合、特定の対イオンは、限定的であると
解釈されず、及び式 (I) の化合物は、いずれかの好適な対イオンと共に形成され得る。

【0342】

本明細書に含まれている NMR スペクトルは、別段の定めがある場合を除き、B r u k
e r S M A R T プローブを備える 400 MHz B r u k e r A V A N C E I I I
H D で記録した。化学シフトは、T M S 又は残存溶剤シグナルの内部標準を伴って T M S
の低磁場側に ppm で表記されている。以下の多重項がピークの記載に用いられる：s =
一重項、d = 二重項、t = 三重項、dd = 二重の二重項、dt = 二重の三重項、q = 四重
項、quin = 五重項、m = 多重項。さらに br. が幅広いシグナルの記載に用いられ、
app. が見かけ上の多重項の記載に用いられる。

【0343】

表 A 中の追加の化合物を適切な出発材料から同様の手法により調製した。

【0344】

表 A - 本発明の化合物に係る物理的データ

10

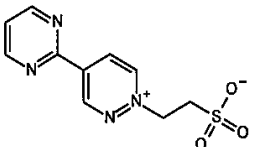
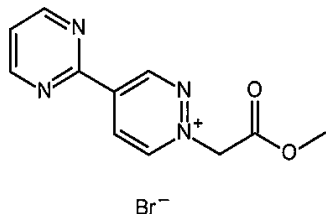
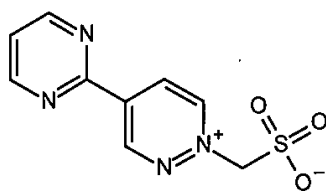
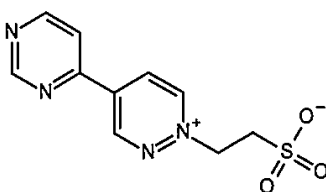
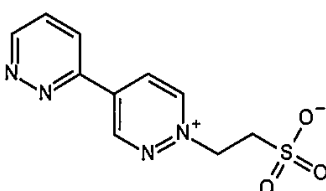
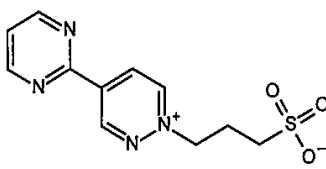
20

30

40

50

【表 7 - 1】

| 化合物 番号 | 構造 | ¹ H NMR |
|-----------|--|--|
| A1 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.27-5.18 (m, 2H) 3.71-3.63 (m, 2H) |
| A2 |  Br ⁻ | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.84 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) |
| A3 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.26 (brs, 1H) 9.94 (br d, 1H) 9.27-9.39 (m, 1H) 8.96-9.14 (m, 2H) 7.56-7.73 (m, 1H) 5.97 (s, 2H) |
| A4 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 9.04 (d, 1H) 8.29 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) |
| A5 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.33 (dd, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.52 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.32-5.19 (m, 2H) 3.73-3.65 (m, 2H) |
| A6 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (quin, 2H) |

10

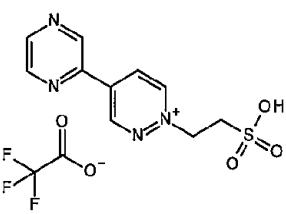
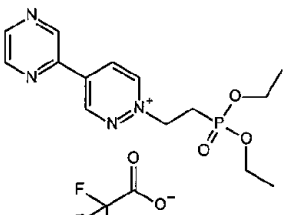
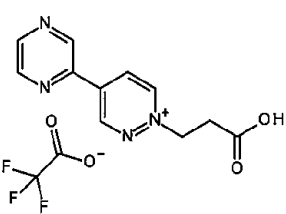
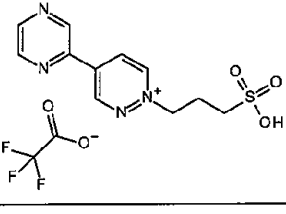
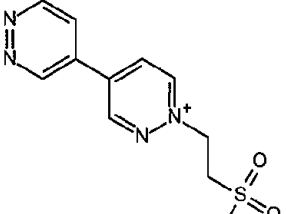
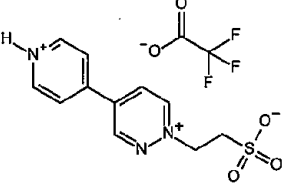
20

30

40

50

【表 7 - 2】

| | | |
|-----|---|--|
| A7 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.08 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.39 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.89-8.83 (m, 1H) 8.78 (d, 1H) 5.24-5.16 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) |
| A8 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.32 (d, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.65 (d, 1H) 9.34 (dd, 1H) 8.98-8.94 (m, 1H) 8.92-8.89 (m, 1H) 5.22-5.12 (m, 2H) 4.22-4.11 (m, 4H) 2.87-2.76 (m, 2H) 1.38-1.31 (m, 6H) |
| A9 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.28 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.93 (m, 1H) 8.90 (d, 1H) 5.19-5.12 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A10 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.27 (d, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.63 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.92 (m, 1H) 8.88 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 2.62 (quin, 2H) |
| A11 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.80-9.97 (m, 2H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.35-9.50 (m, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.19-8.42 (m, 1H) 5.20-5.29 (m, 2H) 3.59-3.73 (m, 2H) |
| A12 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.86-9.95 (m, 2H) 8.90-9.00 (m, 3H) 8.35 (brd, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |

10

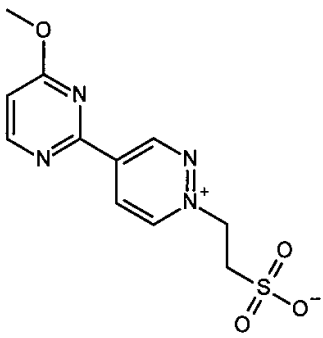
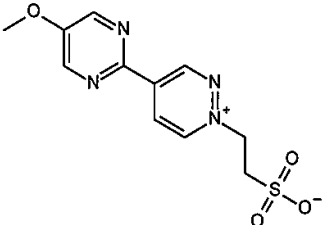
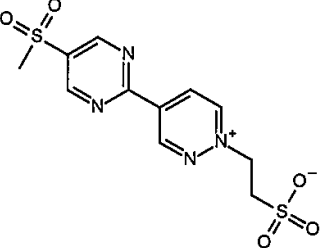
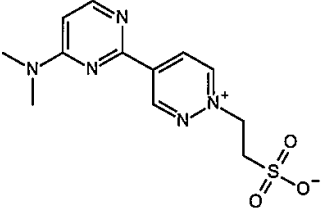
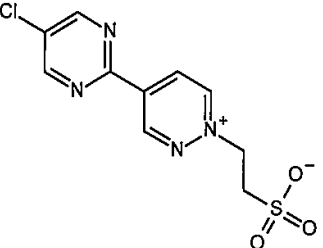
20

30

40

50

【表 7 - 3】

| | | |
|-----|---|--|
| A13 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.28 (s, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.10 (d, 1H) 5.29 (t, 2H) 4.13 (s, 3H) 3.74 (t, 2H) |
| A14 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19 (s, 1H) 9.78 (d, 1H) 9.14 (d, 1H) 8.74 (s, 2H) 5.24 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.71 (t, 2H) |
| A15 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.39 (s, 1H) 10.01 (s, 1H) 9.57 (s, 2H) 9.44 (s, 1H) 5.23-5.50 (m, 2H) 3.70-3.85 (m, 2H) 3.45 (s, 3H) |
| A16 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.17 (d, 1H) 10.03 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.23 (d, 1H) 6.99 (d, 1H) 5.35 (m, 2H) 3.74 (m, 2H) 3.35 (s, 6H) |
| A17 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.05 (s, 2H) 5.26 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

| | | |
|-----|--|--|
| A18 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.98 (d, 1H) 9.45 (d, 1H) 8.81 (dd, 1H) 8.37 (s, 2H) 5.06 (t, 2H) 3.56 (t, 2H) 3.12 (s, 6H) |
| A19 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.96 (s, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) |
| A20 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.13 (dd, 1H) 8.29 (d, 1H) 6.83 (d, 1H) 5.31 (m, 2H) 3.73 (m, 2H) (2つのNH ₂ プロトン及び1つのSO ₃ Hプロトンが欠けている) |
| A21 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.31 (t, 2H) 3.74 (t, 2H) 2.66 (s, 3H) |
| A22 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.90 (s, 2H) 5.25-5.31 (m, 2H) 3.69-3.77 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) |

10

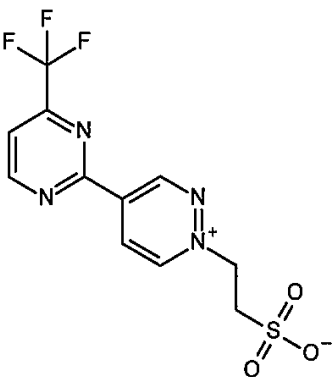
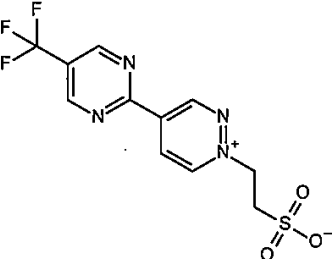
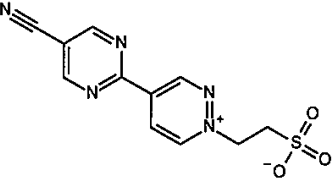
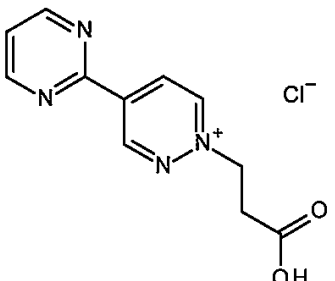
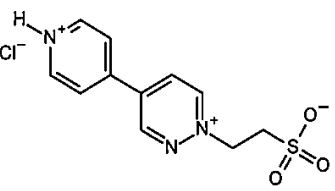
20

30

40

50

【表 7 - 5】

| | | |
|-----|---|---|
| A23 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.30 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.32 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) |
| A24 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.31 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.38 (m, 3H) 5.26-5.31 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H) |
| A25 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.35 (d, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.45 (m, 2H) 9.36 (m, 1H) 5.30-5.36 (m, 2H) 3.73 (m, 2H) |
| A26 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A27 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.87-9.97 (m, 2H) 8.92-9.07 (m, 3H) 8.44-8.53 (m, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.68 (dd, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |

10

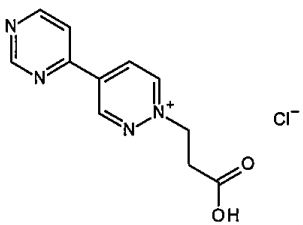
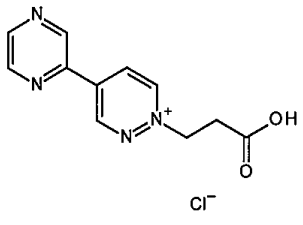
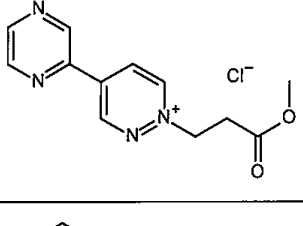
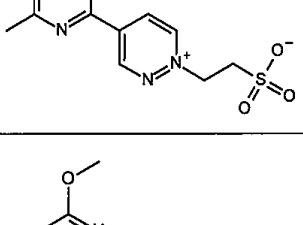
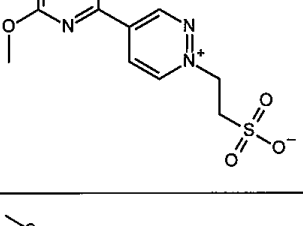
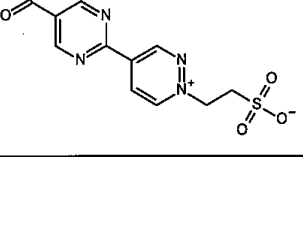
20

30

40

50

【表 7 - 6】

| | | |
|-----|---|---|
| A28 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.32 (d, 1H) 10.13 (d, 1H) 9.56 (s, 1H) 9.42-9.35 (m, 1H) 9.23 (d, 1H) 8.61 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.32-3.27 (m, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A29 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87-8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A30 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.30-10.26 (m, 1H) 10.04-10.00 (m, 1H) 9.66-9.64 (m, 1H) 9.33-9.30 (m, 1H) 8.97-8.93 (m, 1H) 8.91-8.88 (m, 1H) 5.25-5.14 (m, 2H) 3.71-3.68 (m, 3H) 3.35-3.27 (m, 2H) |
| A31 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.95 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.78 (s, 3H) |
| A32 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 6.42 (s, 1H) 5.28 (t, 2H) 4.06 (s, 6H) 3.74 (t, 2H) |
| A33 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.34 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.37 (m, 1H) 5.25 (m, 2H) 4.02 (s, 3H) 3.70 (m, 2H) |

10

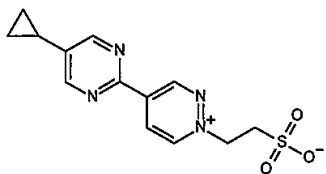
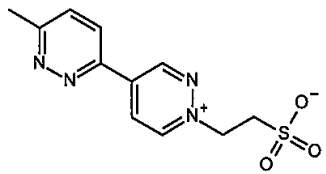
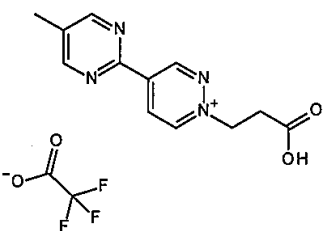
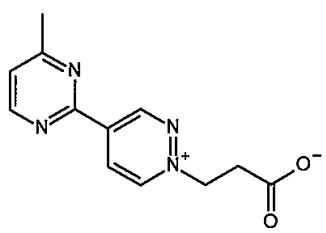
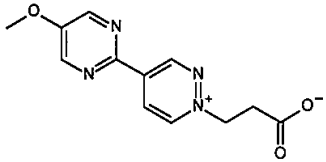
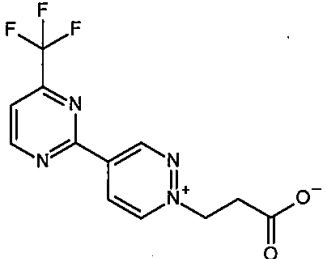
20

30

40

50

【表 7 - 7】

| | | |
|-----|---|---|
| A34 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.20 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.76 (s, 2H) 5.30 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.10 (m, 1H) 1.20 (m, 2H) 0.95 (m, 2H) |
| A35 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.28-5.19 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) |
| A36 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.15 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.40 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A37 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.58 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) 2.66 (s, 3H) |
| A38 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.73 (s, 2H) 5.12 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.29 (t, 2H) |
| A39 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.32 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.32-9.38 (m, 2H) 8.10 (d, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.30 (t, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

| | | |
|-----|--|---|
| A40 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.49-5.60 (m, 1H) 3.39 (dd, 1H) 3.10-3.21 (m, 1H) 1.71 (d, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A41 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.06 (s, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.13 (dd, 1H) 8.28 (d, 1H) 6.85 (d, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (2つのNH ₂ プロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A42 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.93 (d, 1H) 9.53 (d, 1H) 8.80 (dd, 1H) 8.35 (s, 2H) 5.01 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) 3.14 (s, 6H) |
| A43 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.86 (brd, 1H) 9.21 (dd, 1H) 9.03 (s, 2H) 5.12 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) |
| A44 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.98 (br s, 1H) 9.60 (br d, 1H) 8.88 (br d, 1H) 8.37 (s, 2H) 5.03 (br t, 2H) 3.20 (br t, 2H) (2つのNH ₂ プロトンが欠けている) |
| A45 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.07 (s, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.15 (d, 1H) 6.76 (d, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.20 (t, 2H) 3.16 (s, 6H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

| | | |
|-----|--|--|
| A46 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.33 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.40 (dd, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.43 (s, 3H) 3.32 (t, 2H) |
| A47 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.51 (s, 6H) |
| A48 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.13 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 7.27-7.42 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.52 (s, 6H) |
| A49 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.39 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.39-9.46 (m, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H) 2.82 (s, 3H) |
| A50 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (m, 1H) 9.8 (m, 1H) 9.18 (m, 1H) 8.7 (m, 1H) 7.46 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.7 (m, 2H) 2.2 (m, 1H) 1.2 (m, 4H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A51 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.10 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.60 (m, 2H) 5.10 (m, 2H) 3.20 (m, 2H) 1.90 (m, 1H) 1.10 (m, 2H) 0.85 (m, 2H) |

10

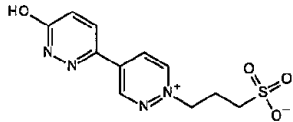
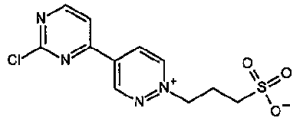
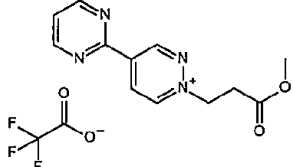
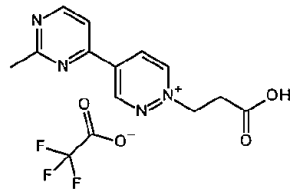
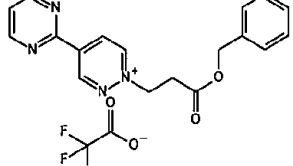
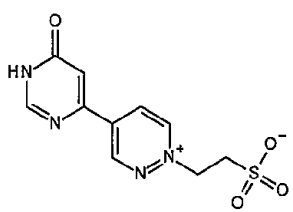
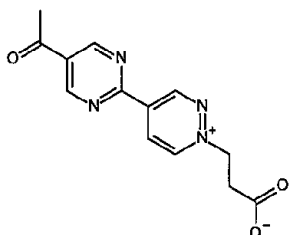
20

30

40

50

【表 7 - 10】

| | | |
|-----|---|--|
| A52 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.22 (d, 1H) 7.19 (d, 1H) 4.93 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 2.49 (quin, 2H) |
| A53 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.05 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51 (quin, 2H) |
| A54 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (t, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.25 (t, 2H) |
| A55 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.26 (d, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.03 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.85 (s, 3H) |
| A56 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.21-10.34 (m, 1H) 9.97 (d, 1H) 9.25-9.35 (m, 1H) 9.10-9.15 (m, 2H) 7.60-7.76 (m, 1H) 7.16-7.34 (m, 5H) 5.16-5.24 (m, 2H) 5.05-5.15 (m, 2H) 3.31-3.39 (m, 2H) |
| A57 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.94 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.43 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A58 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.29 (m, 1H) 9.91 (m, 1H) 9.49 (s, 2H) 9.31 (m, 1H) 5.14 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) |

10

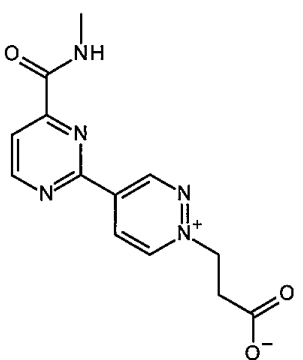
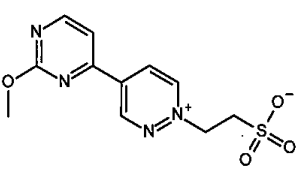
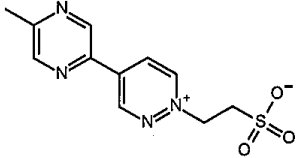
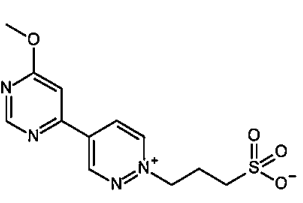
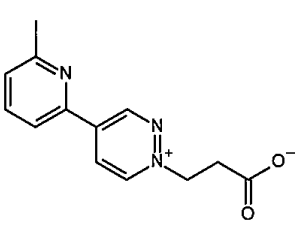
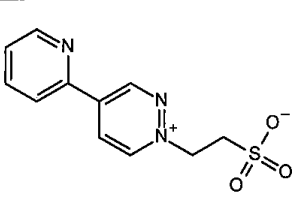
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

| | | |
|-----|---|---|
| A59 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.26-10.42 (m, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.49 (m, 1H) 9.23-9.31 (m, 1H) 8.06-8.27 (m, 1H) 8.19 (s, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 3.01 (s, 3H) |
| A60 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.28-10.21 (m, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.27 (t, 2H) 4.16 (s, 3H) 3.59 (t, 2H) |
| A61 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.26-10.22 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.49-9.47 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.85-8.82 (m, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.58 (t, 2H) 2.71 (s, 3H) |
| A62 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.93 (t, 2H) 2.61 (quin, 2H) |
| A63 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.89 (br s, 1H) 9.69 (br d, 1H) 8.82-8.98 (m, 1H) 7.83-8.03 (m, 2H) 7.49 (br d, 1H) 5.02 (br t, 2H) 3.19 (br t, 2H) 2.55 (s, 3H) |
| A64 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.78 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.82 (d, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.13 (t, 1H) 7.70 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

| | | |
|-----|--|--|
| A65 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.82 (d, 1H) 9.68 (m, 1H) 8.73-8.74 (m, 1H) 8.56-8.57 (m, 1H) 7.91-7.93 (m, 1H) 7.54-7.56 (m, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.45 (s, 3H) |
| A66 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.75 (dd, 1H) 8.52-8.58 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.53 (dd, 1H) 5.21-5.30 (m, 2H) 3.66-3.75 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) |
| A67 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.55 (dt, 1H) 7.74-7.82 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 5.00-5.05 (m, 2H) 3.18 (t, 2H) |
| A68 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.05-10.10 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.02 (m, 1H) 8.60-8.69 (m, 1H) 7.83-7.93 (m, 1H) 7.67-7.79 (m, 1H) 5.15-5.35 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H) |
| A69 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.98 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H) 5.17-5.24 (m, 2H) 3.65-3.72 (m, 2H) |
| A70 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.77 (d dd, 1H) 5.19-5.29 (m, 2H) 3.66-3.72 (m, 2H) |
| A71 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.70 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.67-7.90 (m, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) |

10

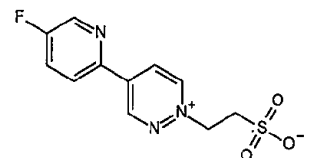
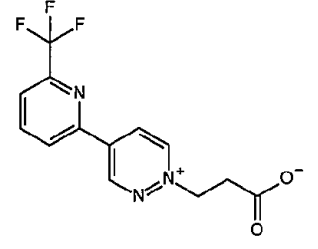
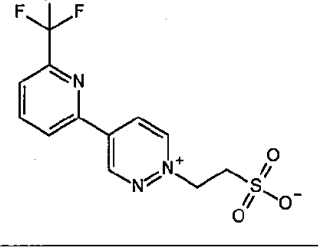
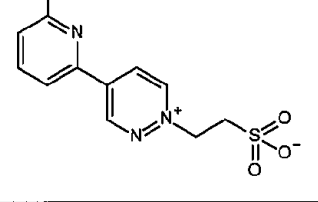
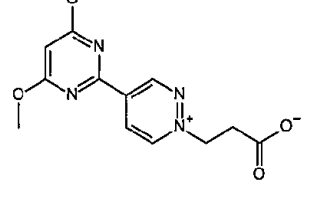
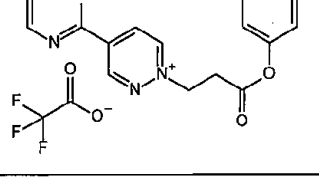
20

30

40

50

【表 7 - 13】

| | | |
|-----|---|---|
| A72 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.01 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.69 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.74-7.89 (m, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) |
| A73 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.46 (d, 1H) 8.29 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) |
| A74 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48 (d, 1H) 8.28 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.7 (t, 2H) |
| A75 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.87 (dd, 1H) 7.95-8.03 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.48 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.61 (t, 2H) 2.54 (s, 3H) |
| A76 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 6.41 (s, 1H) 5.14 (t, 2H) 4.04 (s, 6H) 3.28 (t, 2H) |
| A77 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.35-10.47 (m, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.37-9.44 (m, 1H) 9.08-9.15 (m, 2H) 7.65-7.78 (m, 1H) 7.32-7.43 (m, 2H) 7.18-7.27 (m, 1H) 7.03-7.15 (m, 2H) 5.30 (t, 2H) 3.58 (t, 2H) |

10

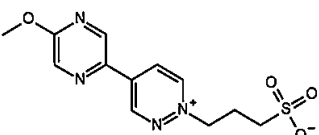
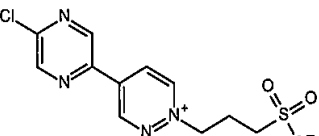
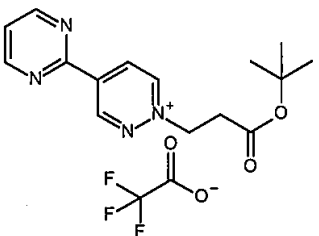
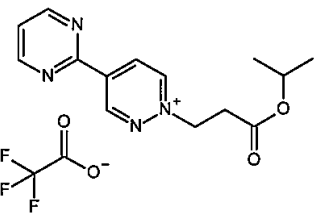
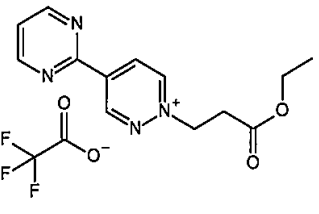
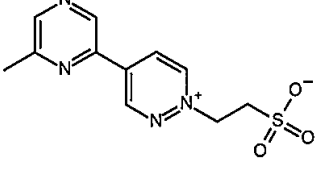
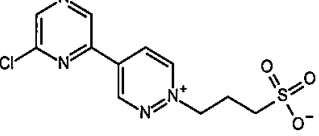
20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

| | | |
|-----|---|--|
| A78 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.98-9.93 (m, 1H) 9.58 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.89 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 4.91 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.95 (t, 2H) 2.48 (quin, 2H) |
| A79 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.06-10.04 (m, 1H) 9.76-9.72 (m, 1H) 9.21 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.88 (d, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51 (quin, 2H) |
| A80 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.28-10.42 (m, 1H) 9.93-10.10 (m, 1H) 9.37-9.45 (m, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 5.06-5.20 (m, 2H) 3.21 (t, 2H) 1.40-1.46 (m, 9H) |
| A81 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.29-10.43 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36-9.49 (m, 1H) 9.04-9.18 (m, 2H) 7.63-7.76 (m, 1H) 5.10-5.24 (m, 2H) 4.92-5.04 (m, 1H) 3.14-3.41 (m, 2H) 1.12-1.25 (m, 6H) |
| A82 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.07-10.18 (m, 1H) 9.77-9.90 (m, 1H) 9.12-9.23 (m, 1H) 8.96 (d, 2H) 7.52-7.70 (m, 1H) 5.04-5.17 (m, 2H) 4.03 (q, 2H) 3.14-3.30 (m, 2H) 1.01-1.13 (m, 3H) |
| A83 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.09-10.03 (m, 1H) 9.80-9.76 (m, 1H) 9.15 (s, 1H) 9.04 (dd, 1H) 8.66 (s, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) 2.62 (s, 3H) |
| A84 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.08-10.04 (m, 1H) 9.78 (d, 1H) 9.32 (s, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.82 (s, 1H) 4.99 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.57-2.46 (m, 2H) |

10

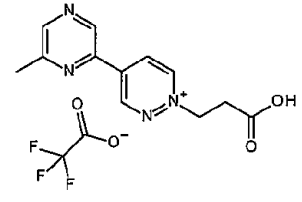
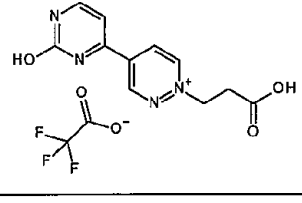
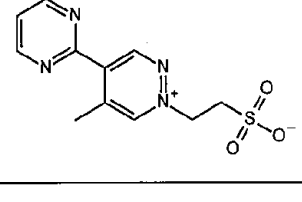
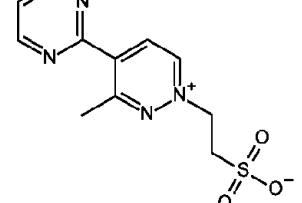
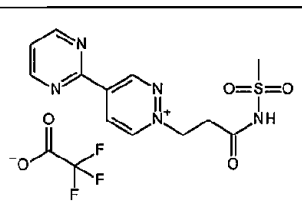
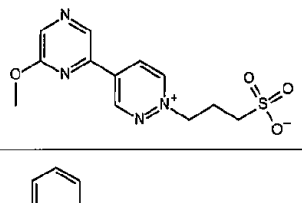
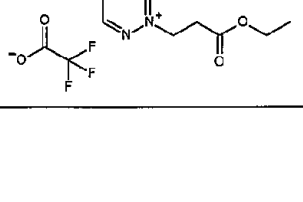
20

30

40

50

【表 7 - 15】

| | | |
|-----|---|---|
| A85 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.29-10.24 (m, 1H) 10.02-9.95 (m, 1H) 9.41 (s, 1H) 9.29-9.25 (m, 1H) 8.79 (s, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.30-3.23 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) (1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A86 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.16-10.12 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.36 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) (1つの CO ₂ H プロトン及び 1つの OH プロトンが欠けている) |
| A87 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.86 (m, 1H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.01-9.04 (m, 2H) 7.40-7.83 (m, 1H) 5.18-5.25 (m, 2H) 3.57-3.80 (m, 2H) 2.64-2.87 (m, 3H) |
| A88 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.76 (d, 1H) 9.69-9.88 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H) |
| A89 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.30-3.40 (m, 2H) 3.27 (s, 3H) (1つの NH プロトンが欠けている) |
| A90 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.04 (m, 1H) 9.67 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 4.94 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.97-2.90 (m, 2H) 2.54-2.44 (m, 2H) |
| A91 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.98 (m, 1H) 9.78 (m, 1H) 8.98 (m, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.24 (m, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.68 (m, 1H) 5.12 (m, 2H) 4.10 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 1.14 (m, 3H) |

10

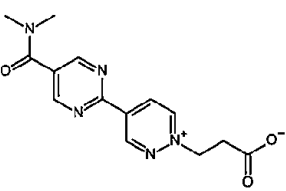
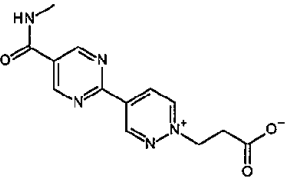
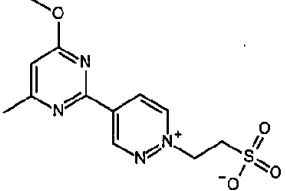
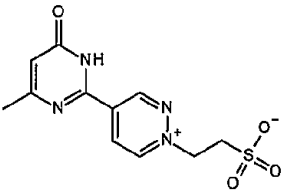
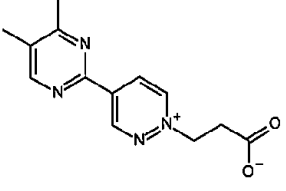
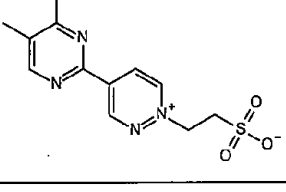
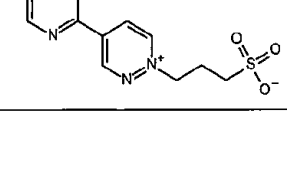
20

30

40

50

【表 7 - 16】

| | | |
|-----|---|--|
| A92 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.23 (m, 1H) 9.89 (m, 1H) 9.25 (m, 1H) 9.12 (s, 2H) 5.16 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.02 (s, 3H) |
| A93 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.27 (m, 1H) 9.94 (m, 1H) 9.33 (s, 3H) 5.18 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.94 (m, 3H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A94 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.21 (d, 1H) 6.91 (s, 1H) 5.25 (t, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.70 (t, 2H) 2.52 (s, 3H) |
| A95 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.89-9.98 (m, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 6.49 (s, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 2.33 (s, 3H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A96 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.06 (d, 1H) 9.65-9.77 (m, 1H) 9.00-9.09 (m, 1H) 8.48-8.63 (m, 1H) 5.02 (t, 2H) 3.15 (t, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) |
| A97 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.10 (d, 1H) 9.73 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.57 (s, 1H) 5.13-5.18 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) |
| A98 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.06-10.03 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.12-9.09 (m, 1H) 9.04 (dd, 1H) 8.74 (dd, 1H) 4.97 (t, 2H) 3.00-2.94 (m, 2H) 2.56-2.47 (m, 2H) |

10

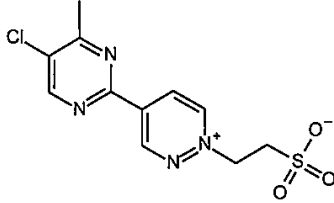
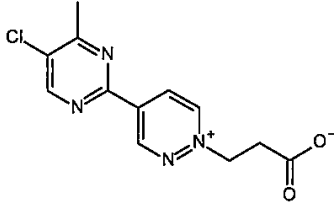
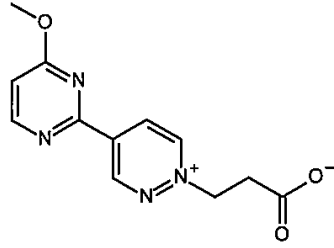
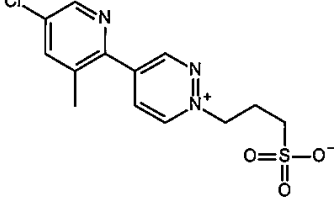
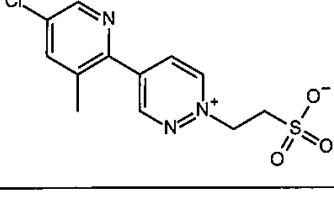
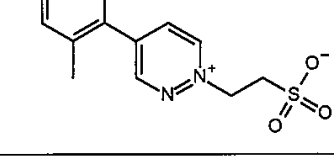
20

30

40

50

【表 7 - 17】

| | | |
|------|---|---|
| A99 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.89 (s, 1H) 5.25 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) |
| A100 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.53 (br s, 1H) 9.58 (br s, 1H) 9.16 (br s, 1H) 8.85-8.92 (m, 1H) 5.15-5.22 (m, 2H) 3.23 (br s, 2H) 2.69 (s, 3H) |
| A101 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 5.13 (t, 2H) 4.08 (s, 3H) 3.26 (t, 2H) |
| A102 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.65-9.81 (m, 2H) 8.67-8.77 (m, 1H) 8.53-8.61 (m, 1H) 7.91-8.00 (m, 1H) 4.95-5.10 (m, 2H) 2.98-3.02 (m, 2H) 2.54-2.56 (m, 2H) 2.43-2.45 (m, 3H) |
| A103 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.54 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) |
| A104 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.77-9.85 (m, 1H) 9.72 (br s, 1H) 8.74 (br s, 1H) 8.52-8.59 (m, 1H) 7.73 (br s, 1H) 5.26 (br s, 2H) 3.71 (br s, 2H) 2.49 (br s, 3H) |

10

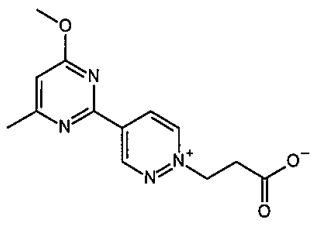
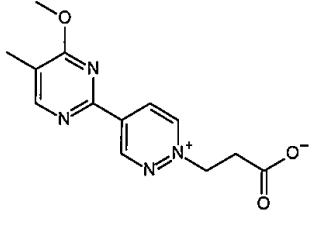
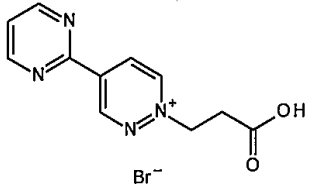
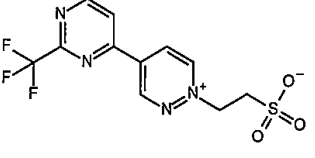
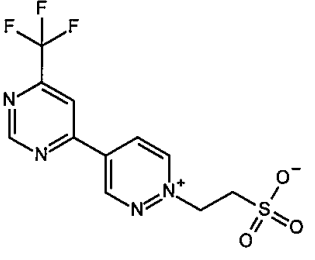
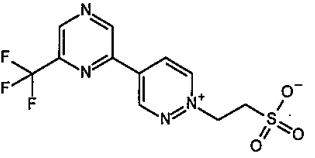
20

30

40

50

【表 7 - 18】

| | | |
|------|---|---|
| A105 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 6.92 (s, 1H) 5.11 (s, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.22 (t, 2H) 2.52 (s, 3H) |
| A106 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.40-10.51 (m, 1H) 9.48-9.65 (m, 1H) 8.99-9.23 (m, 1H) 8.36-8.54 (m, 1H) 5.13-5.30 (m, 2H) 3.97-4.21 (m, 3H) 3.17-3.37 (m, 2H) 2.14-2.25 (m, 3H) |
| A107 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21-9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A108 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.21-10.16 (m, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.25-9.20 (m, 2H) 8.51 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) |
| A109 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.20-10.14 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.79-8.74 (m, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) |
| A110 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.16 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.65 (s, 1H) 9.22 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 19】

| | | |
|------|--|---|
| A111 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.08-10.04 (m, 1H), 9.84-9.79 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 9.01 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 3.01-2.95 (m, 2H) 2.58-2.49 (m, 2H) |
| A112 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18-10.15 (m, 1H) 9.90-9.85 (m, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.30-9.27 (m, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) |
| A113 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.06 (dt, 2H) 3.85 (quin, 2H) 2.44-2.53 (m, 2H) 1.13 (t, 3H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A114 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.12 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H) |
| A115 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.00-10.13 (m, 1H) 9.67-9.78 (m, 1H) 8.93-9.06 (m, 1H) 8.30-8.44 (m, 1H) 7.40 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (quin, 2H) |
| A116 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.86-9.98 (m, 1H) 9.72-9.81 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.34-8.48 (m, 1H) 7.35 (d, 1H) 4.86-5.10 (m, 2H) 2.84-3.05 (m, 2H) 2.43 (s, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A117 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.98-10.10 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.13-9.22 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 8.12-8.24 (m, 1H) 5.16-5.31 (m, 2H) 3.58-3.73 (m, 2H) 2.57-2.69 (m, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 20】

| | | |
|------|--|---|
| A118 | | <p>(400 MHz, CD₃OD) 10.28 (d, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.40-9.32 (m, 2H) 8.67 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)</p> |
| A119 | | <p>(400 MHz, CD₃OD) 10.39-10.33 (m, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.71-9.68 (m, 1H) 9.44 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.35-3.24 (m, 2H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)</p> |
| A120 | | <p>(400 MHz, CD₃OD) 10.31-10.23 (m, 1H) 10.08 (d, 1H) 9.89 (s, 1H) 9.38-9.31 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)</p> |
| A121 | | <p>(400 MHz, CD₃OD) 10.35-10.28 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 9.40-9.34 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.23 (m, 2H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)</p> |
| A122 | | <p>(400 MHz, D₂O) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.40 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)</p> |
| A123 | | <p>(400 MHz, D₂O) 10.16 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.25 (s, 6H) (1つのCO₂Hプロトンが欠けている)</p> |

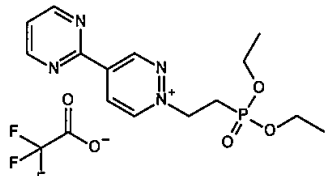
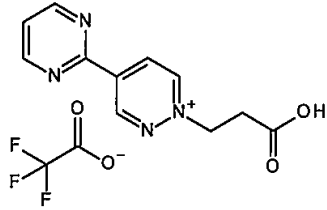
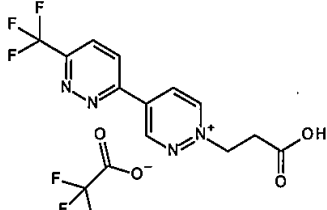
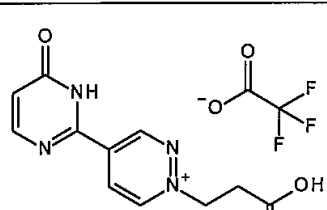
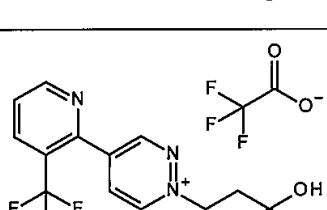
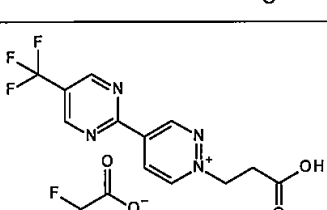
10

20

30

40

【表 7 - 2 1】

| | | |
|------|---|--|
| A124 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.26 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.11-5.23 (m, 2H) 4.03-4.15 (m, 4H) 2.84 (dt, 2H) 1.21 (t, 6H) |
| A125 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18-10.13 (m, 1H) 9.87-9.82 (m, 1H) 9.20-9.14 (m, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A126 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.39 (d, 1H) 10.15 (d, 1H) 9.40 (dd, 1H) 8.89 (d, 1H) 8.45 (d, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.34-3.25 (m, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A127 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.04 (d, 1H) 8.34 (d, 1H) 6.74 (d, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A128 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.99 (s, 1H) 9.62 (d, 1H) 8.88 (d, 1H) 8.71 (dd, 1H) 8.37 (d, 1H) 7.79 (dd, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A129 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.29 (d, 1H) 9.95-10.00 (m, 1H) 9.32-9.41 (m, 3H) 5.18 (t, 2H) 3.25-3.35 (m, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 2】

| | | |
|------|--|---|
| A130 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16–10.25 (m, 1H) 9.81–9.89 (m, 1H) 9.19–9.27 (m, 1H) 8.97–9.09 (m, 2H) 7.63–7.74 (m, 1H) 5.08–5.20 (m, 1H) 4.92–5.01 (m, 1H) 3.35–3.47 (m, 1H) 1.31 (d, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A131 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (m, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.21 (m, 1H) 8.98 (m, 2H) 7.61 (m, 1H) 3.36 (s, 2H) 1.94 (s, 6H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A132 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.72 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.66–8.74 (m, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.65 (t, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A133 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.72 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.66–8.74 (m, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.65 (t, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A134 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.20–10.18 (m, 1H) 9.81 (dd, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H), 7.65 (t, 1H) 5.10–5.07 (m, 2H) 3.84–3.74 (m, 1H) 1.39 (d, 3H) |
| A135 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.00 (d, 1H) 9.73 (d, 1H) 8.96 (d, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.69 (d, 1H) 5.18–5.23 (m, 2H) 3.66–3.71 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) |
| A136 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.85 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.95 (dd, 1H) 8.52 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67–3.72 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 23】

| | | |
|------|--|---|
| A137 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.89 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.87-9.00 (m, 1H) 8.53 (d, 1H) 7.96 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A138 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.12-9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A139 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.05-10.15 (m, 1H) 9.84-9.94 (m, 1H) 9.28-9.39 (m, 1H) 9.05-9.14 (m, 1H) 8.41-8.56 (m, 1H) 7.90-8.06 (m, 1H) 5.07-5.21 (m, 2H) 3.56-3.67 (m, 3H) 3.22-3.34 (m, 2H) |
| A140 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 8.85 (d, 1H) 8.70 (m, 1H) 8.35 (d, 1H) 7.77 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.65 (m, 2H) |
| A141 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.92 (m, 2H) 8.98 (d, 1H) 8.68 (d, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.59-7.66 (m, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) |
| A142 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.87 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.71 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) |
| A143 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64-4.71 (m, 1H) 3.19-3.36 (m, 2H) (1つのOHプロトンが欠けている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 4】

| | | |
|------|--|---|
| A144 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.58 (d, 1H) 7.67-7.83 (m, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A145 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.68 (d, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.09 (td, 1H) 7.80 (d, 1H) 7.65 (dd, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.77 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A146 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.23-10.33 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.15 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (m, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A147 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.25 (m, 2H) 8.06 (d, 1H) 5.02 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (t, 2H) |
| A148 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.99 (s, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.06-8.12 (m, 1H) 7.68 (t, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A149 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.88 (m, 2H) 8.95 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.56-7.65 (m, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

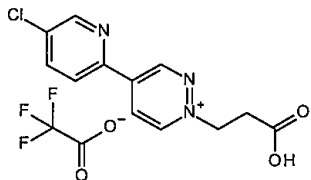
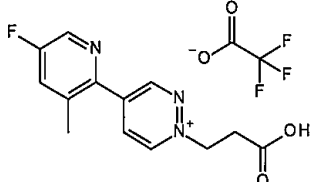
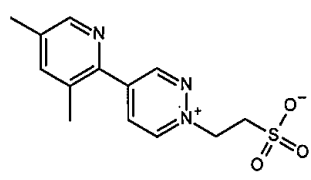
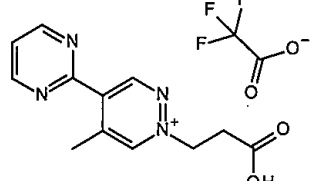
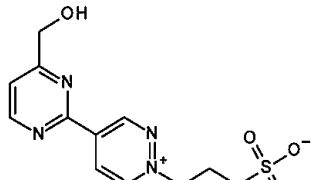
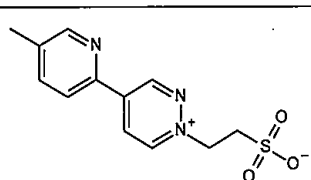
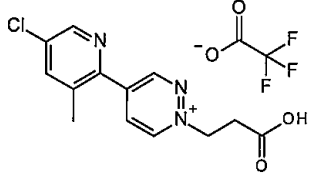
20

30

40

50

【表 7 - 25】

| | | |
|------|---|---|
| A150 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.10 (dd, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A151 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.46-8.54 (m, 1H) 7.71 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.48 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A152 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.75 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.70 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) |
| A153 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.84 (s, 1H) 9.64-9.69 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.78 (s, 3H) |
| A154 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.26 (d, 1H) 8.97 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 5.05 (t, 2H) 4.86 (s, 2H) 3.02 (t, 2H) 2.59 (t, 2H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A155 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.96 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.14 (d, 1H) 7.89 (dd, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.40 (s, 3H) |
| A156 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.81 (d, 1H) 9.68 (d, 1H) 8.73 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.44 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

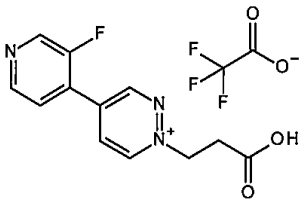
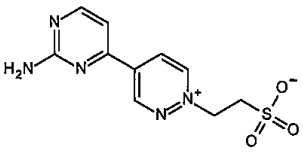
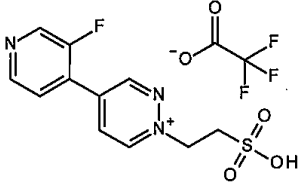
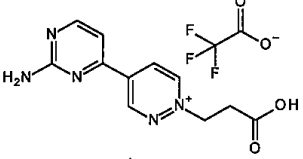
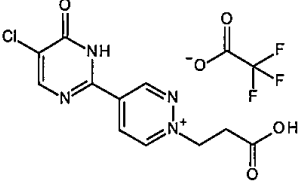
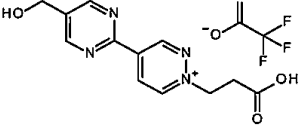
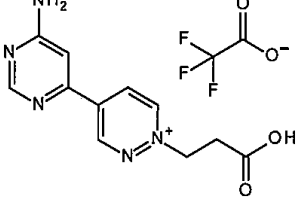
20

30

40

50

【表 7 - 26】

| | | |
|------|---|--|
| A157 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.89 (t, 1H) 5.16 (br t, 2H) 3.29 ppm (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A158 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.51 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (2つのNHプロトンが欠けている) |
| A159 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.90 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.79 (d, 1H) 8.67 (d, 1H) 8.01 (t, 1H) 5.12-5.35 (m, 2H) 3.63-3.81 (m, 2H) (1つのSO ₃ Hプロトンが欠けている) |
| A160 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.16 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (2つのNH ₂ プロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A161 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A162 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.02 (s, 2H) 5.16 (t, 2H) 4.81 (s, 2H) 3.26 (t, 2H) (1つのOHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A163 |  | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.12-10.06 (m, 1H) 10.01-9.93 (m, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.43 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (2つのNH ₂ プロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

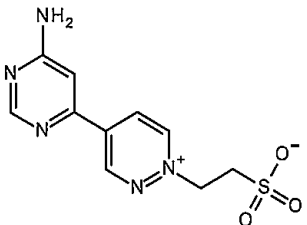
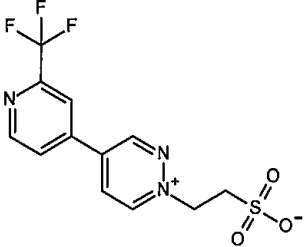
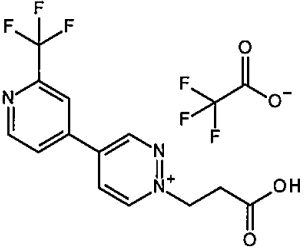
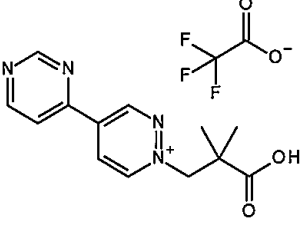
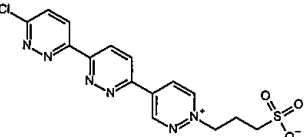
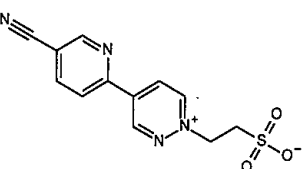
20

30

40

50

【表 7 - 27】

| | | |
|------|---|---|
| A164 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.92-9.86 (m, 1H) 9.82-9.76 (m, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.58-8.49 (m, 1H) 7.32 (d, 1H) 5.23-5.18 (m, 2H) 3.67-3.63 (m, 2H) (2つのNH ₂ プロトンが欠けている) |
| A165 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.82-10.02 (m, 2H) 8.86-9.05 (m, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.22 (dd, 1H) 5.24-5.34 (m, 2H) 3.66-3.77 ppm (m, 2H) |
| A166 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.94 (m, 2H) 8.84-9.04 (m, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.21 (dd, 1H) 5.15 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A167 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.03-10.10 (m, 1H) 9.83-9.89 (m, 1H) 9.38 (s, 1H) 9.15 (dd, 1H) 9.07 (d, 1H) 8.31 (dd, 1H) 5.08 (s, 2H) 1.28 (s, 6H) (1つの CO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A168 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.82 (d, 1H) 8.70 (d, 2H) 8.03 (d, 1H) 5.04 (t, 2H) 3.00 (t, 2H) 2.56 (quin, 2H) |
| A169 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.1 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.14-9.13 (m, 1H) 9.09 (dd, 1H) 8.47-8.41 (m, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) |

10

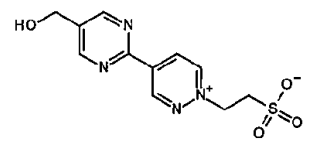
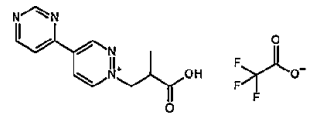
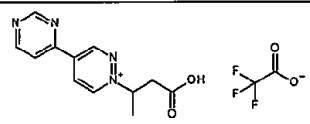
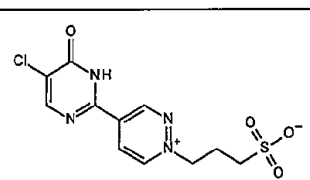
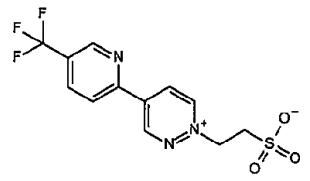
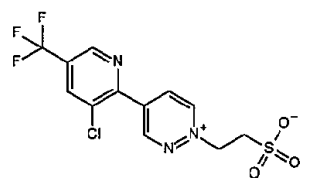
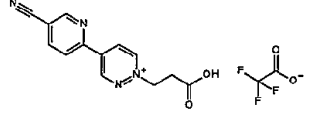
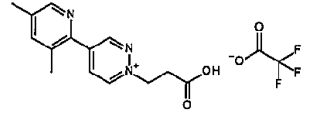
20

30

40

50

【表 7 - 28】

| | | |
|------|---|---|
| A170 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (m, 1H) 9.02 (s, 2H) 5.26 (m, 2H) 4.80 (s, 2H) 3.70 (m, 2H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A171 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.37 (s, 1H) 9.13 (dd, 1H) 9.03-9.08 (m, 1H) 8.26-8.33 (m, 1H) 5.14 (dd, 1H) 4.98 (dd, 1H) 3.41-3.45 (m, 1H) 1.30 (d, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A172 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.95 (d, 1H) 9.39 (d, 1H) 9.06-9.16 (m, 2H) 8.31 (dd, 1H) 5.50-5.60 (m, 1H) 3.37 (dd, 1H) 3.14 (dd, 1H) 1.72 (d, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A173 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.04 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.03 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A174 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.10 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.45-8.39 (m, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) |
| A175 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.91-9.89 (m, 2H) 9.04-9.02 (m, 2H) 8.51 (s, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) |
| A176 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.14-9.13 (m, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.47-8.40 (m, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A177 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.65 (d, 1H) 8.69 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.36 ppm (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 29】

| | | |
|------|--|---|
| A178 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A179 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.36 (d, 1H) 9.66 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.92 (dd, 1H) 8.85 (m, 1H) 8.12 (m, 1H) 5.36 (t, 2H) 3.76 (t, 2H) |
| A180 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.25 (d, 1H) 9.83 (dd, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.06 (m, 2H) 7.73 (dd, 1H) 5.33 (dd, 1H) 5.23 (dd, 1H) 4.98 (m, 1H) (1つのOHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A181 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.43-10.37 (m, 1H) 9.93 (dd, 1H) 9.34 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.66-5.53 (m, 1H) 3.66 (dd, 1H) 3.43 (dd, 1H) 1.83 (d, 3H) |
| A182 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A183 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.83 (d, 1H) 9.54 (d, 1H) 8.92 (d, 1H) 8.81 (dd, 1H) 8.17-8.23 (m, 1H) 8.10-8.16 (m, 1H) 4.79-4.81 (m, 2H) 2.78 (t, 2H) 2.33 (q, 2H) (2つのNHプロトンが欠けている) |
| A184 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.41-10.35 (m, 1H) 10.05-9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H) |
| A185 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22-10.14 (m, 1H) 9.85-9.77 (m, 1H) 9.24-9.16 (m, 1H) 9.04-8.95 (m, 2H) 7.70-7.60 (m, 1H) 5.13-4.96 (m, 2H) 3.05-2.91 (m, 1H) 2.66-2.51 (m, 1H) 2.42-2.25 (m, 1H) 1.36-1.26 (m, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 30】

| | | |
|------|--|---|
| A186 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.82 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.08 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.15 (t, 2H) (1つの OH プロトンが欠けている) |
| A187 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.01 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.00-8.95 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (4つの NH プロトンが欠けている) [10.36 (s, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.95-8.90 (m, 1H) 6.82 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (4つの NH プロトンが欠けている)の異性体との 1:1 混合物として単離した] |
| A188 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.00-9.98 (m, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.01 (dd, 1H) 6.78 (s, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.29-3.23 (m, 2H) (4つの NH プロトン及び 1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A189 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.13 (d, 1H) 10.03 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.17 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 3.39 (s, 2H) 1.96 (s, 6H) (1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A190 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.41 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.10 (br s, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.30 (dd, 1H) 5.18 (dd, 1H) 4.86 (dd, 1H) (1つの OH プロトン及び 1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A191 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.61 (d, 1H) 9.31 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H) |
| A192 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.47-10.41 (m, 1H) 10.07-10.00 (m, 1H) 9.49 (dd, 1H) 9.13 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 6.14 (q, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.07 (d, 3H) |
| A193 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.50-10.40 (m, 1H) 10.07-9.98 (m, 1H) 9.51 (dd, 1H) 9.15 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 6.02 (q, 1H) 2.02 (d, 3H) 1.48 (s, 9H) |

10

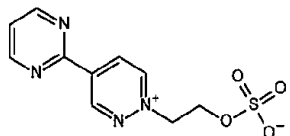
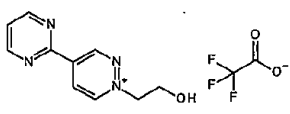
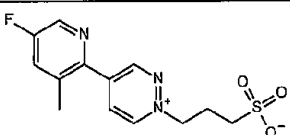
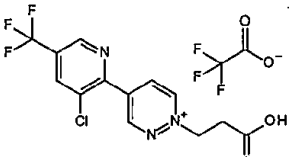
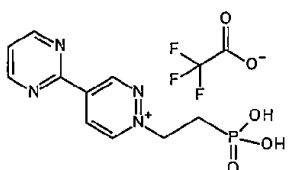
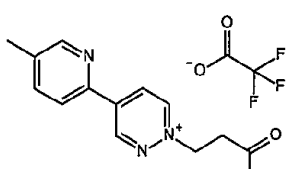
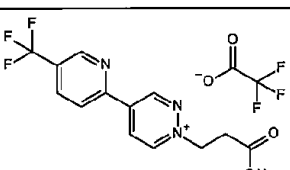
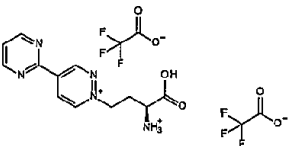
20

30

40

50

【表 7 - 3 1】

| | | |
|------|---|---|
| A194 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.28 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.29 (dd, 1H) 9.07 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.18-5.28 (m, 2H) 4.62-4.72 (m, 2H) |
| A195 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.25 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 4.94-5.08 (m, 2H) 4.17-4.22 (m, 2H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A196 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.75 (m, 1H) 9.70 (m, 1H) 8.75 (m, 1H) 8.49 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 5.04 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.57 (m, 2H) 2.48 (m, 3H) |
| A197 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.92 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.04 (td, 2H) 8.54 (d, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A198 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.81-9.89 (m, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 9.02 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (dt, 2H) 2.46-2.60 (m, 2H) (2つのPOHプロトンが欠けている) |
| A199 |  | (400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.65 (d, 1H) 8.16 (d, 1H) 7.98-7.87 (m, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A200 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.44-8.38 (m, 2H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A201 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.26 (d, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.17 (t, 2H) 4.09 (dd, 1H) 2.76-2.79 (m, 2H) (3つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 2】

| | | |
|------|--|---|
| A202 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.51 (d, 1H) 9.43 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (2つの NH プロトン及び1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A203 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.84-9.78 (m, 2H) 8.87 (dd, 1H) 8.80-8.75 (m, 2H) 8.02-7.96 (m, 2H) 5.10 (t, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.26 (t, 2H) |
| A204 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 4.05-4.15 (m, 4H) 2.35-2.48 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 2H) 1.27 (t, 6H) |
| A205 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.72-9.68 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (d, 2H) (1つの OH プロトンが欠けている) |
| A206 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.00 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) 2.31-2.39 (m, 2H) (1つの OH プロトンが欠けている) |
| A207 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) (3つの NH プロトン及び1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |
| A208 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.31-9.34 (m, 1H) 9.04 (dd, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.48 (d, 2H) 4.75 (t, 1H) (3つの NH プロトン及び1つの CO ₂ H プロトンが欠けている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 3】

| | | |
|------|--|--|
| A209 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.34 (s, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.46 (s, 2H) 9.39 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.72 (s, 3H) (1つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A210 | | (400 MHz, D ₂ O) 9.93 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.30 (d, 1H) 5.23-5.15 (m, 2H) 3.29 (t, 2H) (2つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A211 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.24 (dd, 1H) 9.87 (dd, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 4.99 (t, 2H) 4.08 (t, 1H) 2.23-2.44 (m, 2H) 2.00-2.16 (m, 2H) (3つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A212 | | ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) 10.00 (d, 1H) 9.08 (d, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) 3.12 (s, 3H) |
| A213 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.13 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.35 (dd, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.57 (dd, 1H) 8.05 (dd, 1H) 5.27-5.21 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A214 | | (400 MHz, d ₆ -DMSO) 10.36 (s, 1H) 10.06-10.10 (m, 1H) 9.56-9.62 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 2H) 7.82-7.86 (m, 1H) 5.88-5.94 (m, 2H) 2.80-2.86 (m, 6H) |

10

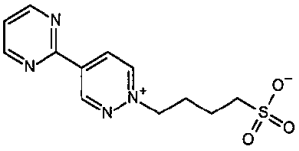
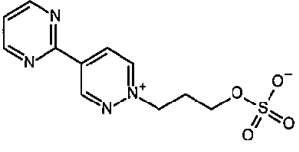
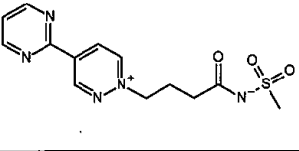
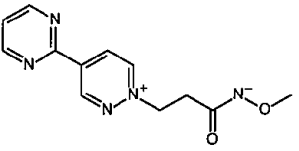
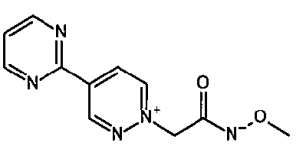
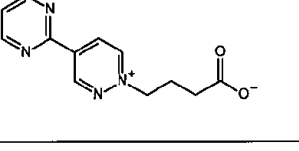
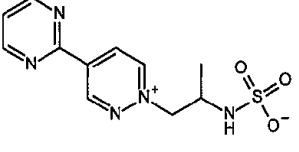
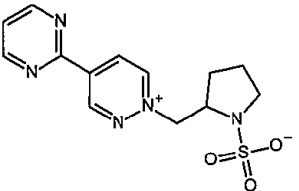
20

30

40

50

【表 7 - 3 4】

| | | |
|------|---|---|
| A215 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.86-4.94 (m, 2H) 2.88-2.94 (m, 2H) 2.18-2.28 (m, 2H) 1.72-1.82 (m, 2H) |
| A216 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.14-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.96-5.04 (m, 2H) 4.06-4.12 (m, 2H) 2.44-2.52 (m, 2H) |
| A217 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.88-4.94 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 2.52-2.58 (m, 2H) 2.36-2.42 (m, 2H) |
| A218 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.82-9.86 (m, 1H) 9.18-9.24 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.12-5.18 (m, 2H) 3.60 (s, 3H) 3.00-3.04 (m, 2H) |
| A219 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.84-9.88 (m, 1H) 9.28-9.32 (m, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.64-5.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) |
| A220 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 4.90-4.96 (m, 2H) 2.50-2.56 (m, 2H) 2.34-2.42 (m, 2H) |
| A221 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.76 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.64-7.70 (m, 1H) 4.96-5.04 (d, 1H) 4.60-4.68 (m, 1H) 3.82-3.92 (m, 1H) 1.36 (d, 3H) (1 つの NH プロトンが欠けている) |
| A222 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.12 (s, 1H) 9.62-9.68 (m, 1H) 9.12-9.18 (m, 1H) 8.94-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.94 (d, 1H) 4.58-4.66 (m, 1H) 4.04-4.14 (m, 1H) 3.16-3.28 (m, 2H) 2.04-2.18 (m, 1H) 1.72-1.98 (m, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 5】

| | | |
|------|--|--|
| A223 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.74 (m, 1H) 9.14-9.18 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 5.14-5.24 (m, 1H) 3.38-3.54 (m, 2H) 1.68 (d, 3H) (1つのNHプロトンが欠けている) |
| A224 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (dd, 1H) 9.41-9.44 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 9.11 (d, 1H) 8.36 (dd, 1H) 5.26 (dd, 1H) 4.97 (dd, 1H) 4.71-4.78 (m, 1H) 3.21-3.37 (m, 2H) (1つのOHプロトンが欠けている) |
| A225 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.18 (m, 1H) 9.64-9.68 (m, 1H) 9.16-9.22 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.64 (m, 1H) 4.82-4.88 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H) |
| A226 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 5.08-5.14 (m, 2H) 3.20-3.28 (m, 2H) |
| A227 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 10.00-10.04 (m, 1H) 9.26-9.30 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 6.42-6.48 (m, 2H) |
| A228 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.44-10.30 (m, 1H) 10.12-10.05 (m, 1H) 9.42 (dd, 1H) 9.10 (d, 2H) 8.10 (d, 2H) 7.74-7.67 (m, 3H) 6.19 (s, 2H) |
| A229 | | (400 MHz, CD ₃ OD) 10.40-10.35 (m, 1H) 10.10-10.05 (m, 1H) 9.43 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 8.14-8.08 (m, 2H) 7.75-7.68 (m, 3H) 6.18 (s, 2H) 3.91 (s, 3H) |

10

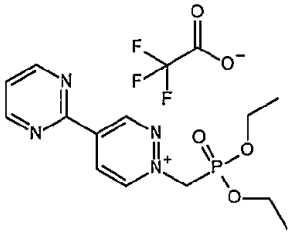
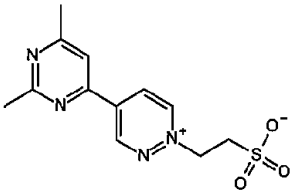
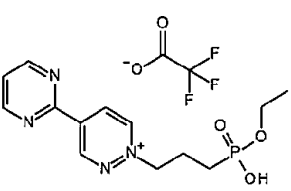
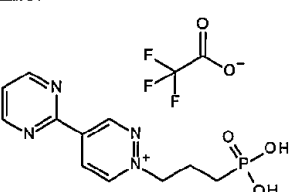
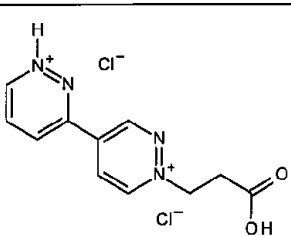
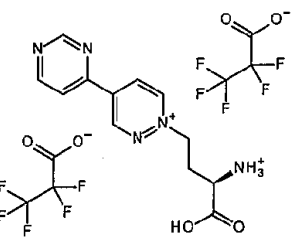
20

30

40

50

【表 7 - 3 6】

| | | |
|------|---|--|
| A230 |  | (400 MHz, d_6 -DMSO) 10.39-10.35 (m, 1H) 10.01 (d, 1H) 9.47 (dd, 1H) 9.22 (d, 2H) 7.84 (t, 1H) 5.78 (d, 2H) 4.24-4.13 (m, 4H) 1.27 (t, 6H) |
| A231 |  | (400 MHz, D_2O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.03 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.71 (s, 3H) 2.59 (s, 3H) |
| A232 |  | (400 MHz, D_2O) 10.24 (dd, 1H) 9.86 (dd, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 4.98 (t, 2H) 3.92 (quin, 2H) 2.37 (ddd, 2H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.23 (t, 3H) (1つのPOHプロトンが欠けている) |
| A233 |  | (400 MHz, D_2O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.03 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.33-2.46 (m, 2H) 1.77-1.89 (m, 2H) (2つのOHプロトンが欠けている) |
| A234 |  | (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (br d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48-8.56 (m, 1H) 7.92-8.07 (m, 1H) 4.98-5.20 (m, 2H) 3.18-3.32 (m, 2H) (1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) |
| A235 |  | (400 MHz, D_2O) 10.14 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 5.09-5.21 (m, 2H) 3.87 (dd, 1H) 2.72 (dd, 2H) (3つのNHプロトン及び1つのCO ₂ Hプロトンが欠けている) [注記: トリフルオロ酢酸の代わりに、HPLC 溶離液においてペンタフルオロプロピオン酸を用いた] |

10

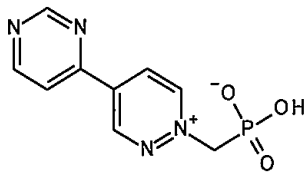
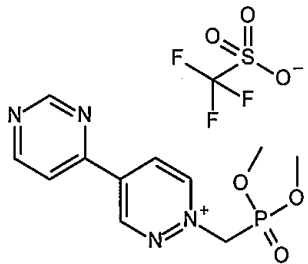
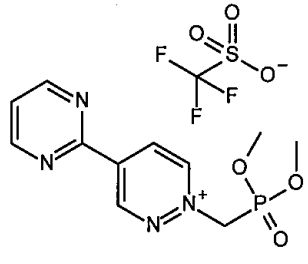
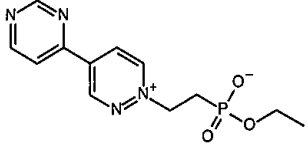
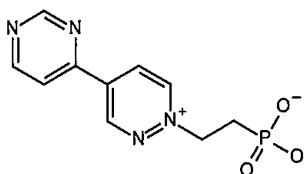
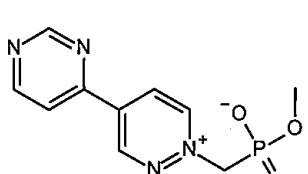
20

30

40

50

【表 7 - 37】

| | | |
|------|---|---|
| A236 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74-9.69 (m, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.14-9.09 (m, 1H) 9.04-9.00 (m, 1H) 8.30-8.26 (m, 1H) 5.11 (d, 2H) (1 つの POH プロトンが欠けている) |
| A237 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.13 (m, 1H) 9.93-9.87 (m, 1H) 9.43-9.38 (m, 1H) 9.27-9.22 (m, 1H) 9.11-9.05 (m, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.72-5.65 (m, 2H) 3.90-3.84 (m, 6H) |
| A238 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.37 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.48-9.42 (m, 1H) 9.23-9.20 (m, 2H) 7.83 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.82-3.78 (m, 3H) |
| A239 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.40-9.35 (m, 1H) 9.13 (dd, 1H) 9.06 (d, 1H) 8.31 (dd, 1H) 5.11-4.98 (m, 2H) 3.88-3.76 (m, 2H) 2.44 (td, 2H) 1.11 (t, 3H) |
| A240 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.06 (m, 1H) 9.89-9.85 (m, 1H) 9.39-9.36 (m, 1H) 9.15-9.10 (m, 1H) 9.07-9.04 (m, 1H) 8.33-8.28 (m, 1H) 5.11-5.02 (m, 2H) 2.51-2.40 (m, 2H) (1つの OH プロト ンが欠けている) |
| A241 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.08 (m, 1H) 9.80-9.75 (m, 1H) 9.41-9.38 (m, 1H) 9.20-9.15 (m, 1H) 9.10-9.06 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.26-5.20 (m, 2H) 3.67-3.61 (m, 3H) |

10

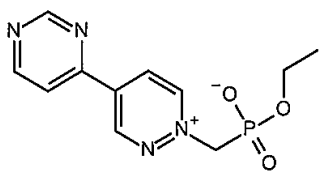
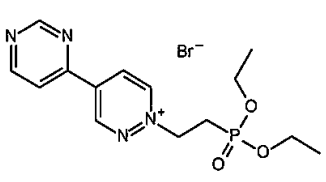
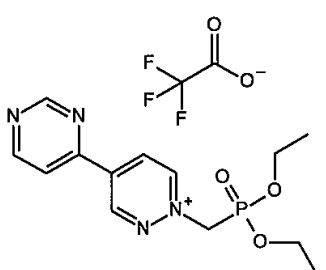
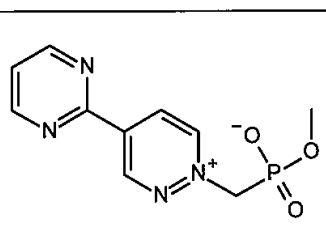
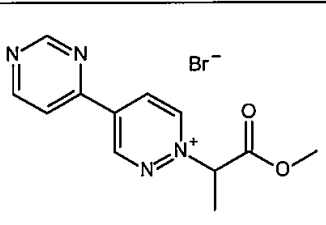
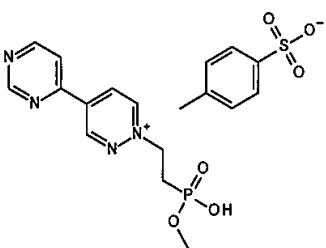
20

30

40

50

【表 7 - 3 8】

| | | |
|------|---|--|
| A242 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.02-9.98 (m, 1H) 9.71-9.64 (m, 1H) 9.33-9.28 (m, 1H) 9.11-9.06 (m, 1H) 9.01-8.96 (m, 1H) 8.26-8.21 (m, 1H) 5.15-5.08 (m, 2H) 3.94-3.84 (m, 2H) 1.12 (t, 3H) |
| A243 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.11 (m, 1H) 9.92-9.88 (m, 1H) 9.37 (d, 1H) 9.19-9.14 (m, 1H) 9.05 (d, 1H) 8.32-8.28 (m, 1H) 5.20-5.10 (m, 2H) 4.12-4.02 (m, 4H) 2.88-2.76 (m, 2H) 1.18 (t, 6H) |
| A244 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.13 (m, 1H) 9.91-9.85 (m, 1H) 9.40-9.36 (m, 1H) 9.25-9.19 (m, 1H) 9.08-9.04 (m, 1H) 8.34-8.29 (m, 1H) 5.66-5.58 (m, 2H) 4.32-4.14 (m, 4H) 1.25 (br t, 6H) |
| A245 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.15 (m, 1H) 9.73-9.69 (m, 1H) 9.25-9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68-7.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H) |
| A246 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 10.00 (dd, 1H) 9.45 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.13 (d, 1H) 8.39 (dd, 1H) 6.15 (d, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.05 (d, 3H) |
| A247 |  | (400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.05 (m, 1H) 9.88-9.83 (m, 1H) 9.39-9.35 (m, 1H) 9.15-9.09 (m, 1H) 9.07-9.03 (m, 1H) 8.32-8.27 (m, 1H) 7.61-7.56 (m, 2H) 7.30-7.25 (m, 2H) 5.09-4.97 (m, 2H) 3.45 (d, 3H) 2.52-2.39 (m, 2H) 2.30 (s, 3H) (1つのPOHプロトンが欠け ている) |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 9】

| | | |
|------|--|---|
| A248 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.07-4.97 (m, 2H) 3.46 (d, 3H) 2.53-2.42 (m, 2H) |
| A249 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.94-9.90 (m, 1H) 9.42-9.39 (m, 1H) 9.21-9.16 (m, 1H) 9.11-9.07 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.23-5.13 (m, 2H) 3.76-3.70 (m, 6H) 2.93-2.81 (m, 2H) |
| A250 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.11 (m, 1H) 9.91-9.86 (m, 1H) 9.41-9.37 (m, 1H) 9.26-9.21 (m, 1H) 9.10-9.05 (m, 1H) 8.37-8.30 (m, 1H) 5.87 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) |
| A251 | | (400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.70 (br d, 1H) 9.24-9.18 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.15 (br d, 2H) 3.99-3.89 (m, 2H) 1.17 (t, 3H) |

【 0 3 4 5 】

生物学的実施例

発芽後の効力

方法 A

多様なテスト種の種子をポット中の標準的な土壤中に播種した。温室内の制御された条件下 (24 / 16、昼 / 夜 ; 14 時間の光 ; 65 % 湿度) で 14 日間栽培した後 (発芽後)、少量のアセトン及び特別な溶剤及び IF 50 (11.12 % Emulsogen EL 360 TM + 44.44 % N - メチルピロリドン + 44.44 % Dowanol DPM グリコールエーテル) と称される乳化剤混合物中に技術的な有効成分式 (I) を溶解させて 50 g / l 溶液を形成し、次いでこれを、希釈剤として 0.25 % 又は 1 % Empicol ESC 70 (ラウリルエーテル硫酸ナトリウム) + 1 % 硫酸アンモニウムを用いて必要とされる濃度に希釈して得られるスプレー水溶液を植物に噴霧した。

【 0 3 4 6 】

次いで、テスト植物を制御された条件下 (24 / 16、昼 / 夜 ; 14 時間の光 ; 65 % 湿度) の温室中で育て、1 日 2 回水を与えた。13 日後、テストを評価した (100 =

植物に対する全損傷；0 = 植物に対する損傷なし）。

【0347】

結果を表B（以下）に示す。「該当なし」の値は、雑草とテスト化合物とのこの組み合わせをテスト／評価しなかったことを示す。

【0348】

テスト植物：

イポモエア・ヘデラケア (Ipomoea hederacea) (IPOHE)、(ショウジョウソウ (Euphorbia heterophylla) (EPHHL)、 シロザ (Chenopodium album) (CHEAL)、オオホナガアオゲイトウ (Amaranthus palmeri) (AMAPA)、ホソムギ (Lolium perenne) (LOLPE)、デジタリアサングイナリス (Digitaria sanguinalis) (DIGSA)、オヒシバ (Eleusine indica) (ELEIN)、イヌビエ (Echinochloa crus-galli) (ECHCG)、アキノエノコログサ (Setaria faberi) (SETFA)

10

【0349】

表B - 発芽後適用後における式(I)の化合物による雑草種の防除

20

30

40

50

【表 8 - 1】

| 化合物 番号 | 施用量 g/Ha | AMAPA | CHEAL | EPHHL | IPOHE | SETTA | ECHCG | ELEIN | DIGSA | LOLPE |
|-----------|-------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A1 | 500 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 100 | 100 | 70 |
| A2 | 500 | 60 | 20 | 90 | 10 | 80 | 50 | 30 | 40 | 0 |
| A4 | 500 | 100 | 80 | 100 | 90 | 60 | 60 | 100 | 80 | 100 |
| A5 | 500 | 100 | 100 | 100 | 40 | 90 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A6 | 500 | 100 | 100 | 100 | 60 | 100 | 80 | 100 | 100 | 60 |
| A7 | 500 | 100 | 100 | 100 | 60 | 90 | 80 | 100 | 100 | 60 |
| A8 | 500 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 10 | 20 | 20 | 0 |
| A9 | 500 | 100 | 100 | 70 | 30 | 60 | 100 | 100 | 100 | 80 |
| A10 | 500 | 100 | 100 | 100 | 40 | 60 | 30 | 50 | 60 | 90 |
| A11 | 500 | 100 | 100 | 100 | 100 | 30 | 60 | 100 | 80 | 80 |
| A12 | 500 | 100 | 100 | 40 | 30 | 70 | 80 | 100 | 100 | 90 |
| A13 | 500 | 100 | 50 | 70 | 50 | 60 | 50 | 100 | 70 | 50 |
| A14 | 500 | 80 | 60 | 20 | 40 | 60 | 60 | 90 | 90 | 40 |
| A15 | 500 | 該当 なし | 90 | 20 | 10 | 50 | 40 | 80 | 60 | 10 |
| A16 | 500 | 60 | 30 | 50 | 40 | 50 | 60 | 70 | 50 | 10 |
| A17 | 500 | 100 | 30 | 30 | 30 | 40 | 40 | 60 | 60 | 10 |
| A18 | 500 | 該当 なし | 0 | 10 | 10 | 40 | 30 | 60 | 50 | 10 |
| A19 | 500 | 100 | 60 | 60 | 40 | 60 | 40 | 60 | 50 | 20 |
| A20 | 500 | 該当 なし | 100 | 80 | 40 | 100 | 100 | 100 | 100 | 60 |
| A21 | 500 | 100 | 80 | 80 | 40 | 90 | 60 | 100 | 90 | 80 |
| A22 | 500 | 該当 なし | 100 | 70 | 30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 80 |
| A23 | 500 | 該当 なし | 80 | 90 | 60 | 100 | 70 | 100 | 80 | 70 |
| A24 | 500 | 90 | 70 | 80 | 70 | 70 | 60 | 40 | 40 | 60 |
| A25 | 500 | 100 | 60 | 40 | 50 | 60 | 70 | 50 | 50 | 40 |
| A26 | 500 | 該当 なし | 100 | 100 | 40 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A28 | 500 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 | 100 | 90 | 70 |
| A29 | 500 | 100 | 100 | 100 | 20 | 90 | 90 | 90 | 100 | 50 |
| A30 | 500 | 100 | 90 | 100 | 80 | 100 | 80 | 100 | 100 | 70 |
| A31 | 500 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 60 | 80 | 90 | 60 |
| A32 | 500 | 該当 なし | 70 | 70 | 40 | 80 | 70 | 100 | 90 | 30 |
| A33 | 500 | 100 | 80 | 60 | 40 | 60 | 40 | 80 | 60 | 50 |
| A34 | 500 | 100 | 70 | 70 | 70 | 70 | 30 | 90 | 60 | 60 |
| A35 | 500 | 100 | 100 | 100 | 該当 なし | 100 | 80 | 90 | 100 | 90 |
| A36 | 500 | 100 | 90 | 90 | 30 | 100 | 90 | 100 | 90 | 80 |
| A37 | 500 | 該当 なし | 100 | 80 | 30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 80 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| A38 | 500 | 100 | 50 | 30 | 20 | 70 | 30 | 70 | 100 | 40 |
| A39 | 500 | 100 | 90 | 90 | 0 | 40 | 30 | 80 | 70 | 60 |
| A40 | 500 | 90 | 70 | 90 | 100 | 100 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| A41 | 500 | 該当なし | 90 | 90 | 30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 |
| A42 | 500 | 50 | 0 | 30 | 20 | 50 | 30 | 20 | 50 | 0 |
| A43 | 500 | 該当なし | 90 | 80 | 30 | 100 | 70 | 100 | 90 | 20 |
| A44 | 500 | 40 | 10 | 20 | 20 | 60 | 30 | 20 | 40 | 20 |
| A45 | 500 | 該当なし | 60 | 50 | 20 | 100 | 90 | 80 | 80 | 30 |
| A46 | 500 | 70 | 10 | 60 | 10 | 50 | 30 | 50 | 50 | 20 |
| A47 | 500 | 該当なし | 100 | 80 | 50 | 100 | 70 | 100 | 100 | 60 |
| A48 | 500 | 該当なし | 100 | 90 | 20 | 100 | 70 | 100 | 90 | 70 |
| A49 | 500 | 100 | 80 | 70 | 60 | 100 | 60 | 100 | 90 | 50 |
| A50 | 500 | 100 | 20 | 90 | 50 | 60 | 40 | 90 | 50 | 60 |
| A51 | 500 | 該当なし | 70 | 30 | 20 | 70 | 60 | 90 | 90 | 60 |
| A52 | 500 | 該当なし | 60 | 60 | 20 | 70 | 60 | 70 | 70 | 10 |
| A53 | 500 | 該当なし | 100 | 80 | 70 | 80 | 70 | 70 | 80 | 40 |
| A54 | 500 | 90 | 90 | 70 | 10 | 100 | 90 | 100 | 100 | 70 |
| A55 | 500 | 該当なし | 80 | 70 | 70 | 100 | 90 | 100 | 100 | 60 |
| A56 | 500 | 90 | 90 | 100 | 30 | 100 | 80 | 100 | 100 | 40 |
| A57 | 500 | 該当なし | 60 | 60 | 10 | 60 | 40 | 40 | 80 | 10 |
| A58 | 500 | 100 | 80 | 60 | 10 | 90 | 60 | 80 | 90 | 50 |
| A59 | 500 | 90 | 90 | 100 | 80 | 100 | 80 | 90 | 100 | 70 |
| A60 | 500 | 該当なし | 100 | 70 | 60 | 90 | 90 | 100 | 100 | 70 |
| A61 | 500 | 該当なし | 80 | 90 | 50 | 100 | 90 | 100 | 100 | 70 |
| A62 | 500 | 該当なし | 100 | 100 | 60 | 100 | 70 | 90 | 100 | 30 |
| A63 | 500 | 40 | 30 | 30 | 20 | 40 | 40 | 50 | 30 | 20 |
| A64 | 500 | 90 | 90 | 100 | 20 | 90 | 60 | 100 | 80 | 80 |
| A65 | 500 | 40 | 10 | 20 | 10 | 40 | 30 | 40 | 30 | 10 |
| A66 | 500 | 40 | 20 | 50 | 40 | 60 | 50 | 40 | 30 | 50 |
| A67 | 500 | 60 | 50 | 80 | 20 | 70 | 80 | 70 | 60 | 40 |
| A68 | 500 | 60 | 70 | 100 | 50 | 60 | 70 | 70 | 40 | 60 |
| A69 | 500 | 100 | 60 | 50 | 40 | 40 | 40 | 60 | 50 | 50 |
| A70 | 500 | 90 | 70 | 50 | 20 | 30 | 30 | 20 | 30 | 20 |
| A71 | 500 | 100 | 60 | 40 | 40 | 30 | 30 | 30 | 30 | 10 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| A72 | 500 | 60 | 40 | 70 | 40 | 40 | 40 | 30 | 30 | 20 |
| A73 | 500 | 40 | 30 | 60 | 30 | 60 | 60 | 60 | 30 | 40 |
| A74 | 500 | 60 | 30 | 60 | 50 | 80 | 60 | 80 | 50 | 60 |
| A75 | 500 | 60 | 30 | 60 | 20 | 70 | 50 | 60 | 50 | 50 |
| A76 | 500 | 30 | 20 | 30 | 20 | 40 | 30 | 30 | 20 | 30 |
| A77 | 500 | 100 | 80 | 80 | 30 | 100 | 90 | 100 | 100 | 80 |
| A78 | 500 | 0 | 10 | 20 | 20 | 40 | 30 | 30 | 40 | 20 |
| A79 | 500 | 10 | 30 | 10 | 0 | 10 | 10 | 20 | 20 | 0 |
| A81 | 500 | 100 | 90 | 100 | 40 | 90 | 90 | 80 | 100 | 40 |
| A82 | 500 | 70 | 80 | 40 | 20 | 60 | 30 | 60 | 30 | 0 |
| A83 | 500 | 90 | 80 | 90 | 40 | 90 | 50 | 100 | 100 | 70 |
| A84 | 500 | 100 | 80 | 90 | 30 | 50 | 20 | 20 | 50 | 30 |
| A85 | 500 | 90 | 90 | 100 | 30 | 90 | 70 | 90 | 90 | 70 |
| A86 | 500 | 30 | 40 | 50 | 40 | 40 | 20 | 10 | 30 | 10 |
| A87 | 500 | 50 | 30 | 50 | 40 | 70 | 70 | 60 | 70 | 70 |
| A88 | 500 | 100 | 70 | 60 | 30 | 70 | 60 | 90 | 90 | 60 |
| A89 | 500 | 100 | 40 | 100 | 70 | 70 | 60 | 40 | 50 | 40 |
| A90 | 500 | 40 | 20 | 60 | 30 | 30 | 20 | 20 | 30 | 20 |
| A91 | 500 | 40 | 20 | 40 | 20 | 60 | 60 | 60 | 50 | 20 |
| A92 | 500 | 90 | 90 | 70 | 100 | 90 | 80 | 90 | 60 | 50 |
| A93 | 500 | 90 | 80 | 40 | 20 | 100 | 80 | 100 | 100 | 80 |
| A94 | 500 | 70 | 90 | 40 | 30 | 40 | 30 | 20 | 30 | 20 |
| A95 | 500 | 30 | 40 | 40 | 30 | 50 | 50 | 30 | 40 | 20 |
| A96 | 500 | 70 | 20 | 90 | 40 | 70 | 70 | 40 | 40 | 60 |
| A97 | 500 | 90 | 20 | 70 | 30 | 90 | 90 | 90 | 90 | 70 |
| A98 | 500 | 40 | 20 | 40 | 30 | 20 | 20 | 20 | 10 | 0 |
| A99 | 500 | 80 | 30 | 90 | 30 | 50 | 50 | 80 | 40 | 20 |
| A100 | 500 | 60 | 60 | 90 | 20 | 20 | 70 | 60 | 40 | 10 |
| A101 | 500 | 80 | 70 | 80 | 10 | 80 | 60 | 40 | 60 | 70 |
| A102 | 500 | 20 | 50 | 20 | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| A103 | 500 | 0 | 50 | 50 | 30 | 10 | 30 | 30 | 20 | 10 |
| A104 | 500 | 10 | 0 | 20 | 30 | 30 | 30 | 50 | 30 | 10 |
| A105 | 500 | 90 | 20 | 50 | 0 | 90 | 40 | 20 | 60 | 50 |
| A106 | 500 | 80 | 20 | 20 | 10 | 60 | 50 | 80 | 60 | 60 |
| A107 | 500 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 |
| A108 | 500 | 40 | 80 | 80 | 70 | 60 | 40 | 60 | 50 | 40 |
| A109 | 500 | 60 | 60 | 60 | 50 | 30 | 40 | 50 | 50 | 30 |
| A110 | 500 | 100 | 100 | 80 | 80 | 50 | 50 | 90 | 40 | 50 |
| A112 | 500 | 100 | 100 | 80 | 40 | 70 | 40 | 50 | 40 | 40 |
| A113 | 500 | 40 | 90 | 100 | 60 | 50 | 60 | 40 | 60 | 10 |
| A114 | 500 | 100 | 60 | 80 | 60 | 40 | 60 | 90 | 80 | 70 |
| A115 | 500 | 100 | 100 | 30 | 40 | 60 | 50 | 30 | 30 | 30 |
| A116 | 500 | 100 | 80 | 50 | 10 | 30 | 20 | 20 | 30 | 10 |
| A117 | 500 | 90 | 90 | 100 | 80 | 100 | 90 | 90 | 70 | 50 |
| A118 | 500 | 80 | 80 | 90 | 60 | 70 | 40 | 70 | 90 | 90 |
| A119 | 500 | 100 | 100 | 70 | 50 | 40 | 30 | 30 | 40 | 30 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------------------|-----|-----|-----|-----|
| A120 | 500 | 90 | 70 | 50 | 10 | 40 | 40 | 30 | 40 | 20 |
| A121 | 500 | 100 | 80 | 80 | 20 | 30 | 40 | 20 | 40 | 30 |
| A122 | 500 | 100 | 100 | 100 | 70 | 60 | 40 | 90 | 40 | 70 |
| A123 | 500 | 100 | 80 | 100 | 100 | 100 | 90 | 100 | 100 | 60 |
| A124 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| A125 | 500 | 100 | 80 | 100 | 30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A126 | 500 | 100 | 80 | 100 | 30 | 100 | 80 | 90 | 80 | 70 |
| A127 | 500 | 10 | 20 | 20 | 10 | 30 | 40 | 20 | 80 | 10 |
| A128 | 500 | 30 | 10 | 0 | 0 | 30 | 30 | 50 | 30 | 40 |
| A129 | 500 | 70 | 50 | 70 | 10 | 60 | 90 | 40 | 60 | 80 |
| A130 | 500 | 100 | 90 | 100 | 40 | 100 | 100 | 100 | 90 | 80 |
| A131 | 500 | 100 | 70 | 40 | 50 | 100 | 100 | 100 | 90 | 30 |
| A132 | 500 | 90 | 30 | 30 | 10 | 100 | 70 | 90 | 90 | 50 |
| A133 | 500 | 60 | 40 | 20 | 20 | 90 | 70 | 90 | 70 | 40 |
| A134 | 500 | 100 | 80 | 90 | 70 | 100 | 80 | 100 | 100 | 80 |
| A135 | 500 | 60 | 20 | 50 | 30 | 50 | 50 | 70 | 30 | 60 |
| A136 | 500 | 60 | 30 | 30 | 30 | 70 | 40 | 50 | 60 | 20 |
| A137 | 500 | 60 | 20 | 20 | 10 | 40 | 30 | 40 | 40 | 20 |
| A138 | 500 | 100 | 100 | 100 | 30 | 100 | 100 | 80 | 100 | 100 |
| A139 | 500 | 80 | 100 | 90 | 10 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A140 | 500 | 60 | 50 | 50 | 20 | 30 | 20 | 10 | 10 | 0 |
| A141 | 500 | 100 | 60 | 20 | 30 | 50 | 50 | 60 | 40 | 30 |
| A142 | 500 | 10 | 20 | 60 | 20 | 30 | 40 | 60 | 40 | 10 |
| A143 | 500 | 100 | 90 | 80 | 30 | 100 | 100 | 100 | 90 | 70 |
| A144 | 500 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 20 | 20 | 30 | 10 |
| A145 | 500 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| A146 | 500 | 90 | 40 | 50 | 30 | 100 | 90 | 80 | 80 | 50 |
| A147 | 500 | 40 | 50 | 70 | 60 | 40 | 30 | 20 | 20 | 40 |
| A148 | 500 | 100 | 40 | 60 | 20 | 50 | 50 | 40 | 50 | 20 |
| A149 | 500 | 30 | 40 | 30 | 10 | 40 | 50 | 60 | 50 | 40 |
| A151 | 500 | 20 | 20 | 40 | 10 | 20 | 20 | 20 | 20 | 10 |
| A152 | 500 | 20 | 10 | 20 | 0 | 20 | 20 | 20 | 30 | 10 |
| A153 | 500 | 90 | 60 | 40 | 20 | 20 | 40 | 20 | 20 | 0 |
| A154 | 125 | 40 | 50 | 70 | 20 | 30 | 20 | 10 | 20 | 10 |
| A155 | 500 | 20 | 10 | 30 | 20 | 40 | 40 | 30 | 50 | 50 |
| A156 | 500 | 30 | 50 | 50 | 10 | 20 | 10 | 20 | 20 | 0 |
| A157 | 500 | 100 | 100 | 80 | 60 | 80 | 80 | 90 | 70 | 30 |
| A158 | 500 | 100 | 80 | 80 | 30 | 40 | 20 | 50 | 30 | 30 |
| A159 | 500 | 100 | 100 | 80 | 50 | 60 | 70 | 50 | 30 | 40 |
| A160 | 500 | 100 | 100 | 90 | 70 | 90 | 70 | 80 | 70 | 70 |
| A161 | 500 | 30 | 70 | 50 | 20 | 10 | 20 | 20 | 20 | 10 |
| A162 | 500 | 100 | 70 | 80 | 10 | 70 | 90 | 80 | 70 | 90 |
| A163 | 500 | 100 | 60 | 50 | 30 | 該 当 な し | 40 | 90 | 50 | 70 |
| A164 | 500 | 100 | 80 | 90 | 40 | 50 | 30 | 80 | 30 | 40 |
| A165 | 500 | 100 | 50 | 50 | 40 | 60 | 70 | 70 | 60 | 60 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-----|----|----|
| A166 | 500 | 30 | 50 | 60 | 60 | 40 | 50 | 60 | 70 | 70 |
| A167 | 500 | 20 | 70 | 90 | 100 | 40 | 60 | 80 | 50 | 40 |
| A168 | 500 | 0 | 40 | 30 | 20 | 10 | 20 | 20 | 10 | 10 |
| A169 | 500 | 100 | 70 | 該当なし | 40 | 50 | 40 | 90 | 50 | 50 |
| A170 | 500 | 100 | 100 | 70 | 40 | 80 | 80 | 40 | 40 | 50 |
| A171 | 500 | 100 | 80 | 該当なし | 80 | 60 | 60 | 80 | 60 | 70 |
| A172 | 500 | 30 | 60 | 50 | 40 | 50 | 50 | 70 | 80 | 20 |
| A173 | 500 | 30 | 50 | 40 | 20 | 30 | 30 | 10 | 20 | 10 |
| A174 | 500 | 100 | 40 | 60 | 50 | 60 | 50 | 60 | 50 | 60 |
| A175 | 500 | 30 | 60 | 30 | 20 | 30 | 30 | 40 | 40 | 10 |
| A176 | 500 | 40 | 30 | 該当なし | 40 | 40 | 30 | 70 | 30 | 40 |
| A177 | 500 | 60 | 50 | 30 | 20 | 0 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| A178 | 500 | 90 | 70 | 40 | 20 | 10 | 10 | 0 | 10 | 0 |
| A179 | 500 | 30 | 30 | 60 | 20 | 60 | 40 | 50 | 50 | 10 |
| A180 | 500 | 100 | 90 | 80 | 20 | 70 | 70 | 90 | 60 | 30 |
| A181 | 500 | 90 | 90 | 該当なし | 80 | 60 | 100 | 100 | 80 | 90 |
| A183 | 500 | 10 | 0 | 該当なし | 20 | 10 | 20 | 10 | 30 | 10 |
| A185 | 500 | 100 | 80 | 該当なし | 30 | 50 | 40 | 30 | 30 | 30 |
| A186 | 500 | 70 | 70 | 30 | 30 | 60 | 30 | 50 | 60 | 10 |
| A187 | 500 | 50 | 40 | 50 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 |
| A188 | 500 | 90 | 50 | 30 | 20 | 30 | 50 | 20 | 40 | 20 |
| A189 | 500 | 100 | 100 | 90 | 70 | 70 | 80 | 90 | 50 | 30 |
| A190 | 500 | 100 | 80 | 80 | 70 | 40 | 60 | 70 | 60 | 40 |
| A191 | 500 | 100 | 30 | 30 | 30 | 20 | 10 | 30 | 20 | 30 |
| A192 | 500 | 90 | 60 | 40 | 30 | 20 | 30 | 30 | 30 | 10 |
| A193 | 500 | 70 | 60 | 60 | 30 | 10 | 10 | 30 | 30 | 10 |
| A194 | 500 | 100 | 70 | 70 | 60 | 50 | 70 | 90 | 50 | 50 |
| A195 | 500 | 該当なし | 60 | 該当なし | 20 | 該当なし | 10 | 10 | 20 | 0 |
| A196 | 500 | 30 | 40 | 30 | 20 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| A197 | 500 | 100 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 20 | 0 |
| A198 | 500 | 100 | 100 | 100 | 50 | 90 | 80 | 80 | 80 | 50 |
| A199 | 500 | 該当なし | 40 | 該当なし | 10 | 30 | 20 | 10 | 50 | 0 |
| A200 | 500 | 100 | 70 | 70 | 10 | 50 | 40 | 30 | 40 | 40 |
| A201 | 500 | 100 | 100 | 90 | 40 | 80 | 70 | 100 | 80 | 30 |
| A202 | 500 | 100 | 90 | 100 | 60 | 70 | 80 | 20 | 60 | 70 |
| A203 | 500 | 100 | 90 | 50 | 20 | 60 | 50 | 60 | 70 | 0 |
| A204 | 500 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| A205 | 500 | 80 | 60 | 該当なし | 80 | 80 | 60 | 60 | 80 | 40 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|----|
| A206 | 500 | 60 | 90 | 60 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 0 |
| A207 | 500 | 100 | 100 | 90 | 90 | 100 | 60 | 100 | 90 | 20 |
| A208 | 500 | 100 | 80 | 50 | 20 | 60 | 30 | 60 | 40 | 10 |
| A209 | 125 | 30 | 10 | 0 | 0 | 20 | 10 | 0 | 30 | 10 |
| A210 | 500 | 70 | 10 | 10 | 10 | 30 | 10 | 20 | 60 | 20 |
| A211 | 500 | 100 | 100 | 100 | 60 | 100 | 100 | 90 | 100 | 60 |
| A212 | 500 | 100 | 100 | 100 | 30 | 80 | 70 | 90 | 90 | 70 |
| A213 | 500 | 100 | 90 | 100 | 70 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A214 | 500 | 100 | 100 | 100 | 40 | 90 | 100 | 100 | 100 | 80 |
| A215 | 500 | 100 | 60 | 90 | 60 | 20 | 30 | 30 | 60 | 20 |
| A216 | 500 | 100 | 90 | 100 | 60 | 90 | 70 | 100 | 100 | 70 |
| A218 | 500 | 100 | 80 | 80 | 70 | 60 | 60 | 60 | 70 | 70 |
| A219 | 500 | 100 | 80 | 90 | 60 | 90 | 40 | 100 | 70 | 70 |
| A220 | 500 | 100 | 100 | 90 | 80 | 60 | 40 | 20 | 90 | 60 |
| A221 | 500 | 100 | 90 | 90 | 60 | 80 | 60 | 100 | 100 | 60 |
| A222 | 500 | 80 | 60 | 該当なし | 70 | 80 | 70 | 60 | 90 | 20 |
| A223 | 500 | 100 | 90 | 80 | 60 | 80 | 70 | 90 | 90 | 80 |
| A224 | 500 | 100 | 90 | 該当なし | 80 | 40 | 40 | 80 | 80 | 40 |
| A225 | 500 | 100 | 90 | 100 | 70 | 30 | 30 | 90 | 60 | 30 |
| A226 | 500 | 100 | 100 | 100 | 50 | 90 | 90 | 100 | 100 | 90 |
| A228 | 500 | 80 | 60 | 該当なし | 60 | 10 | 10 | 10 | 20 | 0 |
| A229 | 500 | 10 | 0 | 該当なし | 10 | 10 | 0 | 0 | 20 | 0 |
| A230 | 500 | 50 | 60 | 該当なし | 20 | 50 | 60 | 10 | 70 | 0 |
| A231 | 500 | 100 | 90 | 該当なし | 60 | 60 | 50 | 60 | 80 | 60 |
| A232 | 500 | 100 | 90 | 該当なし | 0 | 80 | 100 | 50 | 90 | 20 |
| A233 | 500 | 100 | 100 | 該当なし | 70 | 70 | 60 | 50 | 60 | 20 |
| A234 | 500 | 100 | 100 | 100 | 60 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A235 | 500 | 10 | 40 | 20 | 20 | 30 | 30 | 10 | 40 | 0 |
| A236 | 500 | 90 | 20 | 30 | 40 | 30 | 50 | 10 | 80 | 0 |
| A237 | 500 | 60 | 10 | 0 | 50 | 20 | 10 | 70 | 50 | 10 |
| A238 | 500 | 50 | 20 | 50 | 40 | 50 | 40 | 30 | 50 | 10 |

【 0 3 5 0 】

方法 B

50 g / L の「技術的な」（すなわち配合していない）有効成分を含有する I F 5 0 として知られる「本発明の配合物」を、有機溶剤及び乳化剤の混合物中に有効成分を溶解することにより調製し、その詳細を表中に示す。次いで、溶解を促進するために様々な量の少量のアセトンとこの I F 5 0 を混合し、その後、1 % v / v 硫酸アンモニウム + 1 % v / v E m p i c o l E S C 7 0（ラウリルエーテル硫酸ナトリウム）補助剤の水溶液を水性希釈剤として添加して、有効成分を所定の濃度（植物への有効成分の施用量に応じて様々である）で含有するスプレー水溶液を形成した。

【 0 3 5 1 】

インスタント配合物の基剤として用いられる有機溶剤及び乳化剤の混合物の組成。

【表 9】

| コンポーネント | サプライヤ | 化学的な説明 | CAS 登録 番号 | 量/ %w/w |
|--------------------------|-------------|------------------------------|-----------------|------------|
| Emulsogen EL360™ | Clariant | ヒマシ油エトキシレ ート | 61791-12-6 | 10.6 |
| N-メチルピロリドン | 広範に入手 可能 | 1-メチル-2-ピロリ ドン | 872-50-4 | 42.2 |
| Dowanol DPM グリコールエーテル | Dow | ジプロピレングリコ ール モノメチルエーテル | 34590-94-8 | 42.2 |

10

【 0 3 5 2 】

次いで、約 12 日間栽培した後、植物にこのスプレー水溶液を噴霧した。制御された条件下の温室（24 / 18 又は 20 / 16 、昼 / 夜；16 時間の光；65 % 湿度）に置いた標準的な土壤中に播種した種子から植物を育てた。スプレーを適用した後、次いで植物を同一の条件下の温室中において育て、1 日 2 回水を与えた。15 日後、テストを評価した（100 = 植物に対する全損傷；0 = 植物に対する損傷なし）。

20

【 0 3 5 3 】

結果を表 C（以下）に示す。「該当なし」の値は、雑草とテスト化合物とのこの組み合わせをテスト / 評価しなかったことを示す。

【 0 3 5 4 】

テスト植物：

イポモエア・ヘデラケア (Ipomoea hederacea) (IPOHE)、(ショウジョウソウ (Euphorbia heterophylla) (EPHHL)、シロザ (Chenopodium album) (CHEAL)、アオゲイトウ (Amaranthus retroflexus) (AMARE)、ホソムギ (Lolium p
erenne) (LOLPE)、デジタリアサングイナリス (Digitaria sa
nguinalis) (DIGSA)、オヒシバ (Eleusine indica) (ELEIN)、イヌビエ (Echinochloa crus-galli) (ECHCG)、アキノエノコログサ (Setaria faberi) (SETFA)

30

【 0 3 5 5 】

表 C-発芽後適用後における式 (I) の化合物による雑草種の防除

40

50

【表 1 0】

| 化合物 番号 | 施用量 g/Ha | AMARE | CHEAL | EPHHL | IPOHE | SETFA | ECHCG | ELEIN | DIGSA | LOLPE |
|-----------|-------------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|
| A4 | 500 | 100 | 80 | 100 | 100 | 40 | 70 | 80 | 100 | 90 |
| A28 | 1000 | 100 | 90 | 100 | 100 | 40 | 100 | 100 | 100 | 70 |
| A41 | 1000 | 100 | 90 | 100 | 20 | 100 | 100 | 50 | 100 | 60 |
| A138 | 1000 | 100 | 100 | 100 | 40 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A207 | 1000 | 100 | 90 | 70 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 | 20 |
| A211 | 500 | 100 | 90 | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 10 |
| A213 | 1000 | 100 | 80 | 100 | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| A220 | 1000 | 100 | 90 | 100 | 30 | 30 | 90 | 100 | 100 | 90 |
| A226 | 1000 | 100 | 100 | 該当 なし | 100 | 70 | 100 | 該当 なし | 100 | 70 |

10

【 0 3 5 6 】

20

方法 C

50 g / L の「技術的な」（すなわち配合していない）有効成分を含有する IF 50 として知られる「本発明の配合物」を、有機溶剤及び乳化剤の混合物中に有効成分を溶解することにより調製し、その詳細を表中に示す。次いで、溶解を促進するために様々な量の少量のアセトンとこの IF 50 を混合し、その後、補助剤 Empicol ESC 70 3 EO（ラウリルエーテル硫酸ナトリウム）及び 1 % v / v 硫酸アンモニウムの 1 % v / v 水溶液を水性希釈剤として添加して、有効成分を所定の濃度（植物への有効成分の施用量に応じて様々である）で含有するスプレー水溶液を形成した。

【 0 3 5 7 】

インスタント配合物の基剤として用いられる有機溶剤及び乳化剤の混合物の組成。

30

【表 1 1】

| コンポーネント | サプライヤ | 化学的な説明 | CAS 登録 番号 | 量/ %w/w |
|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|------------|
| Emulsogen EL360™ | Clariant | ヒマシ油エトキシレート | 61791-12-6 | 10.6 |
| N-メチルピロリドン | 広範に入手 可能 | 1-メチル-2-ピロリドン | 872-50-4 | 42.2 |
| Dowanol DPM グリコールエーテル | Dow | ジプロピレングリコール モノメチルエーテル | 34590-94-8 | 42.2 |

40

【 0 3 5 8 】

次いで、約 21 日間栽培した後、植物にこのスプレー水溶液を噴霧した。制御された条件下の温室（24 / 18 °C、昼 / 夜；14 時間の光；65 % 湿度）に置いた標準的な土壌中に播種した種子から植物を育てた。スプレーを適用した後、次いで植物を同一の条件下の温室中において育て、1 日 2 回水を与えた。テストを 21 日間で評価した（100 = 植物に対する全損傷；0 = 植物に対する損傷なし）。

【 0 3 5 9 】

50

結果を表D（以下）に示す。「該当なし」の値は、雑草とテスト化合物とのこの組み合わせをテスト／評価しなかったことを示す。

【0360】

テスト植物：

イボモエア・ヘデラケア (Ipomoea hederacea) (IPOHE)、オオホナガアオゲイトウ (Amaranthus palmeri) (AMAPA)、ホソムギ (Lolium perenne) (LOLPE)、オヒシバ (Eleusine indica) (ELEIN)、イヌビエ (Echinochloa crus-galli) (ECHCG)、ヒメムカシヨモギ (Conyza canadensis) (ERICA)

【0361】

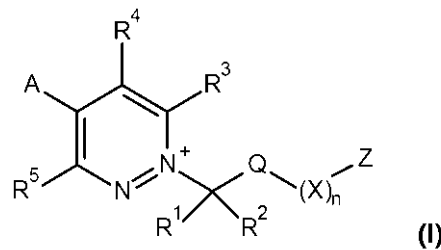
表D - 発芽後適用後における式(I)の化合物による雑草種の防除

【表12】

| 化合物番号 | 施用量 g/Ha | AMAPA | IPHE | ECHCG | ELEIN | LOLPE | ERICA |
|-------|----------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| A3 | 400 | 65 | 83 | 13 | 15 | 25 | 100 |
| A27 | 400 | 77 | 90 | 43 | 80 | 68 | 65 |

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

〔1〕式(I)：



(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^1 が、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から選択される場合、 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；

Qは、 $(CR^{1a}R^{2b})_m$ であり；

mは、0、1、2又は3であり；

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O$

H、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 及び $-S(O)_rR^{15}$ からなる群から独立して選択され；又は

各 R^{1a} 及び R^{2b} は、これらが結合されている炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環又はN及びOから個々に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリルを形成し；及び

R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-N(R^6)_2$ からなる群から独立して選択され；

各 R^6 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 及び $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{7a} は、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及び $-C(O)NR^{6}R^{15a}$ からなる群から独立して選択され；

R^{7b} 及び R^{7c} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されているてもよく；又は

R^{7b} 及び R^{7c} は、これらが結合されている窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから個々に選択される1個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい4～6員ヘテロシクリル環を形成し；及び

Aは、1、2、3又は4個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、同じであるか又は異なり得る1、2、3又は4個の R^8 置換基によって置換されているてもよく、

Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{6}S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、 $N-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアミノ、 $-C(R^6)=NOR^6$ 、フェニル、N及びOから個々に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクリル並びにN、O及びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、前記フェニル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、同じであるか又は異なり得る1、2又は3個の R^9 置換基によって置換されているてもよく；

Aが3又は4個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；及び

各 R^9 は、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；

Xは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから個々に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロアリール並びにN、O及びSから個々に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリル部分は、1又は2個の R^9 置換基によって置換されているてもよく、上記の CR^1R^2 、Q及びZ部分は、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリル部分の

10

20

30

40

50

いずれかの位置において結合され得；

n は、0 又は 1 であり；

Z は、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-OC(O)NHOR^{11}$ 、 $-OC(O)NHCN$ 、 $-NR^6C(O)NHOR^{11}$ 、 $-NR^6C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-OS(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)_2OR^{10}$ 、 $-NR^6S(O)OR^{10}$ 、 $-NHS(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)OR^{10}$ 、 $-OS(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NHCN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHCN$ 、 $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHCN$ 、 $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$ 、 $-N(OH)C(O)R^{15}$ 、 $-ONHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-P(O)H(OR^{10})$ 、 $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ 、 $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 及びテトラゾールからなる群から選択され；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル又はベンジルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{13} は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及びフェニルからなる群から選択され；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{15a} は、フェニルであり、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；

R^{16} 及び R^{17} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合されている窒素原子と一緒にあって、 N 、 O 及び S から個々に選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ～ 6 員ヘテロシクリル環を形成し；及び

R^{18} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R^6)_2$ 及びフェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニルは、同じであるか又は異なり得る 1、2 又は 3 個の R^9 置換基によって置換されていてもよく；及び

r は、0、1 又は 2 である；

の化合物又はその農業経済学的に許容可能な塩若しくは両性イオン性種。

〔2〕 R^1 及び R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、前記〔1〕に記載の化合物。

〔3〕 各 R^{1a} 及び R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ からなる群から独立して選択される、前記〔1〕又は〔2〕に記載の化合物。

〔4〕 m は、1 又は 2 である、前記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔5〕 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される、前記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔6〕 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素である、前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔7〕 A は、以下の式 $A-I \sim A-VII$

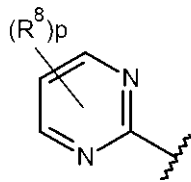
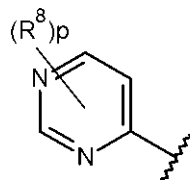
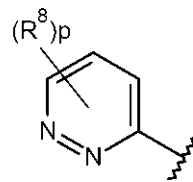
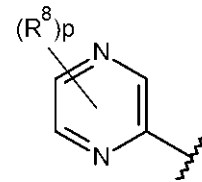
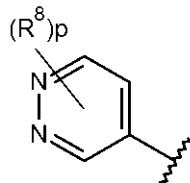
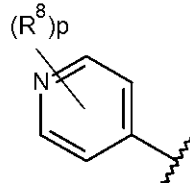
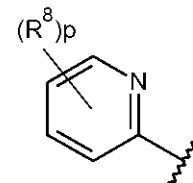
10

20

30

40

50

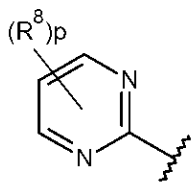
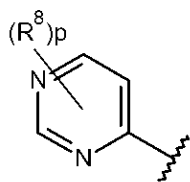
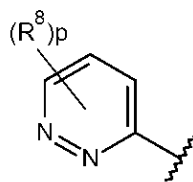
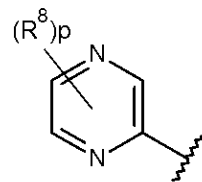
**A-I****A-II****A-III****A-IV****A-V****A-VI****A-VII**

10

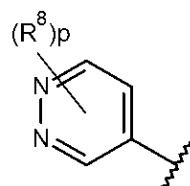
(式中、波線は、式(I)の化合物の残部に対する結合点を定義し、pは、0、1又は2であり、及び R^8 は、前記〔1〕において定義されているとおりである)

からなる群から選択される、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔8〕Aは、以下の式A-I～A-V

**A-I****A-II****A-III****A-IV**

20

**A-V**

30

(式中、波線は、式(I)の化合物の残部に対する結合点を定義し、pは、0、1又は2であり、及び R^8 は、前記〔1〕において定義されているとおりである)

からなる群から選択される、前記〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔9〕Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、前記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物。

40

〔10〕Aが1又は2個の置換基によって置換されている場合、各 R^8 は、クロロ、フルオロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、メチル及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される、前記〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔11〕Aは、式A-I～A-Vからなる群から選択され、及びpは、0である、前記〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔12〕Zは、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2OR^{10}$ 及び $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ からなる群から選択される、前記〔1〕～〔11〕の

50

いずれか一項に記載の化合物。

〔 1 3 〕 Z は、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2OH$ である、前記〔 1 〕～〔 1 2 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 1 4 〕 n は、0 である、前記〔 1 〕～〔 1 3 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 1 5 〕 除草的に有効な量の、前記〔 1 〕～〔 1 4 〕のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物と、農芸化学的に許容可能な希釈剤又はキャリアとを含む農芸化学的組成物。

〔 1 6 〕 不要な植物の生長を防除する方法であって、前記〔 1 〕～〔 1 4 〕のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又は前記〔 1 5 〕に記載の除草組成物を前記不要な植物又はその生息地に適用するステップを含む方法。

〔 1 7 〕 前記〔 1 〕～〔 1 4 〕のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を調製するプロセスであって、

(i)

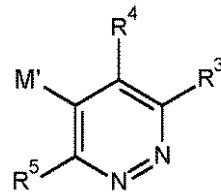
(a) 式 (H)

A - H a l

式 (H)

(式中、A は、前記〔 1 〕、〔 7 〕又は〔 8 〕のいずれか一項に定義されているとおりであり、及び H a l は、ハロゲン又は擬ハロゲンである)

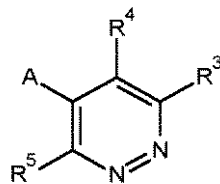
の化合物を式 (J)



式(J)

(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、前記〔 1 〕、〔 5 〕又は〔 6 〕のいずれか一項に定義されているとおりであり、及び M ' は、有機スタナン又は有機ボランである)

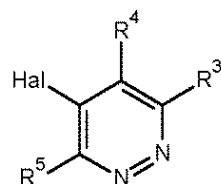
の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式 (X)



式(X)

の化合物を与えるステップ、又は

(b) 式 (K)



式(K)

10

20

30

40

50

(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、前記〔1〕、〔5〕又は〔6〕のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びHalは、ハロゲン又は擬ハロゲンである)

の化合物を式(L)

A - M'

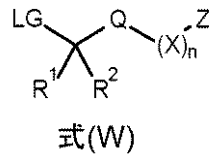
式(L)

(式中、Aは、前記〔1〕、〔7〕又は〔8〕のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びM'は、有機スタナン又は有機ボランである)

の化合物とパラジウム触媒の存在下で反応させて、式(X)の化合物を与えるステップのいずれか；

(iii) 式(X)の化合物を式(W)

10



(式中、 R^1 、 R^2 、Q、X、Z及びnは、前記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、12、13又は14のいずれか一項に定義されているとおりであり、及びLGは、好適な脱離基である)

のアルキル化剤と不活性溶剤又は不活性溶剤の混合物中において - 78 ~ 150 の温度で反応させて、式(I)の化合物を与えるステップ；

20

(iii) 任意に、式(I)の化合物を好適な酸の存在下で部分的又は完全に加水分解するステップ

を含むプロセス。

〔18〕前記〔1〕～〔14〕のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、前記〔17〕に記載の式(J)の化合物の使用。

〔19〕式(J)の化合物について、M'は、トリブチルスタナンである、前記〔18〕に記載の使用。

〔20〕前記〔1〕～〔14〕のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の製造のプロセスにおける、前記〔17〕に記載の式(X)の化合物の使用。

30

〔21〕前記式(X)の化合物は、2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン、2 - ピリダジン - 4 - イルピラジン及び4 - ピリダジン - 4 - イルピリダジンからなる群から選択される、前記〔20〕に記載の使用。

〔22〕2 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、4 - ピリダジン - 4 - イルピリミジン、3 - ピリダジン - 4 - イルピリダジン及び2 - ピリダジン - 4 - イルピラジンからなる群から選択される式(X)の化合物。

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

| | | | | |
|---------|--------|-----------|---------|--------|
| A 0 1 P | 13/00 | (2006.01) | A 0 1 P | 13/00 |
| C 0 7 D | 237/08 | (2006.01) | C 0 7 D | 237/08 |
| C 0 7 D | 237/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 237/12 |
| C 0 7 D | 237/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 237/14 |
| C 0 7 D | 403/04 | (2006.01) | C 0 7 D | 403/04 |
| C 0 7 D | 403/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 403/14 |
| C 0 7 F | 9/6512 | (2006.01) | C 0 7 F | 9/6512 |

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100183379

弁理士 藤代 昌彦

(72)発明者 スカット ジェームズ ニコラス

イギリス パークシャー アールジー 4 2 6 イーワイ ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内

(72)発明者 ウィレッツ ナイジェル ジェームズ

イギリス パークシャー アールジー 4 2 6 イーワイ ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内

(72)発明者 ソナワネ ラヴィンドラ

インド 4 0 3 1 1 0 ゴア イルハス コーリム サンタ モニカ ワークス シンジェンタ バイオサ
イエンシーズ プライヴェート リミテッド内

(72)発明者 ファード マンガラ

インド 4 0 3 1 1 0 ゴア イルハス コーリム サンタ モニカ ワークス シンジェンタ バイオサ
イエンシーズ プライヴェート リミテッド内

(72)発明者 カンドゥクリ サンディーブ レディー

インド 4 0 3 1 1 0 ゴア イルハス コーリム サンタ モニカ ワークス シンジェンタ バイオサ
イエンシーズ プライヴェート リミテッド内

(72)発明者 サスマル スワルネンドゥ

インド 4 0 3 1 1 0 ゴア イルハス コーリム サンタ モニカ ワークス シンジェンタ バイオサ
イエンシーズ プライヴェート リミテッド内

(72)発明者 アームストロング サラ

イギリス パークシャー アールジー 4 2 6 イーワイ ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内

(72)発明者 マクグラナガン アンドレア

イギリス パークシャー アールジー 4 2 6 イーワイ ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内

(72)発明者 ウン ショーン

イギリス パークシャー アールジー 4 2 6 イーワイ ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 2 5 0 6 7 (J P , A)

米国特許第 3 7 0 2 3 6 1 (U S , A)

英国特許第 1 3 3 4 2 7 2 (G B , B)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 7 1 3 6 0 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 0 4 9 6 1 6 8 6 (C N , A)

米国特許第 4 1 1 6 6 7 5 (U S , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 6 6 3 7 1 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 0 1 N

A 0 1 P
C 0 7 F
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)