

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/159827

発行日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(43) 国際公開日 平成30年9月7日(2018.9.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56	Z 4 H O 1 1
C07D 295/192 (2006.01)	C O 7 D 295/192	C S P
A01P 21/00 (2006.01)	A O 1 P 21/00	
A01N 43/60 (2006.01)	A O 1 N 43/60	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

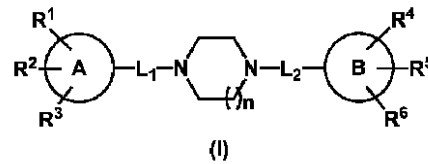
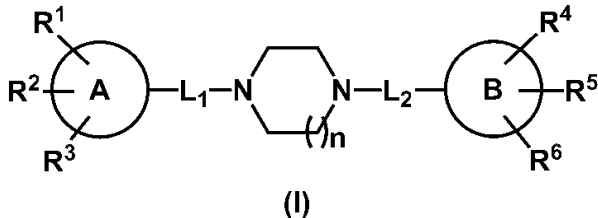
出願番号 特願2019-503152 (P2019-503152)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/008083	(74) 代理人 100101454 弁理士 山田 卓二
(22) 国際出願日 平成30年3月2日(2018.3.2)	(74) 代理人 100150500 弁理士 森本 靖
(31) 優先権主張番号 特願2017-40756 (P2017-40756)	(74) 代理人 100176474 弁理士 秋山 信彦
(32) 優先日 平成29年3月3日(2017.3.3)	(72) 発明者 中川 好秋 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(72) 発明者 杉浦 愛理 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 植物ステロイドホルモン(ブラシノライド)様活性をもつ非ステロイド化合物の創製

(57) 【要約】

本開示は、BR様活性を有し、植物の成長の調節に有用である新規非ステロイド型化合物またはその塩、当該化合物またはその塩を含む農業用組成物、およびその使用を提供する。具体的には、本開示は、式(I)：



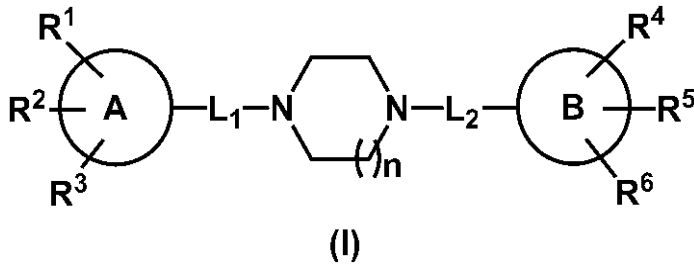
[式中、記号は明細書で定義した意味を有する]で表される化合物またはその塩を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中 :

環 A および環 B は、単環式非芳香族炭素環、単環式非芳香族複素環、フェニル環、および単環式芳香族複素環からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、および置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで R⁴、R⁵、および R⁶ からなる群から選択されるいずれか 2 つの基が環 B 上の隣接する原子に結合している場合、該 2 つの基はそれらが結合する環 B 上の原子と一緒にあって、置換されていてもよい単環式非芳香族炭素環、置換されていてもよい単環式非芳香族複素環、置換されていてもよいフェニル環、または置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成していてもよく；

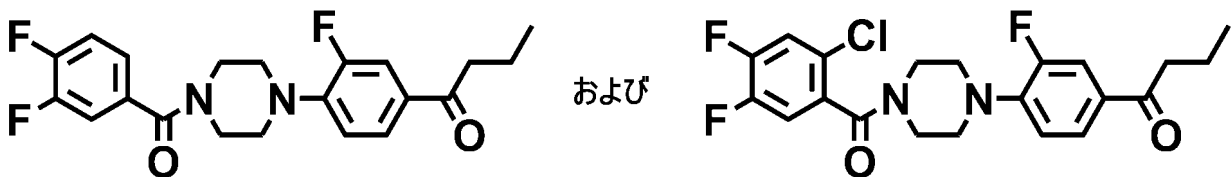
20

L₁ および L₂ は、結合、アルキレン、-NH-、-O-、-S-、-CO-、-CS-、-S(O)-、および -S(O)₂- からなる群からそれぞれ独立して選択され；

n は 0 または 1 である。] で表される化合物またはその塩

(ただし、以下の化合物、すなわち、

【化 2】



30

またはその塩は除く。)。

【請求項 2】

L₁ および L₂ が結合、-CO-、-CS-、-S(O)-、および -S(O)₂- からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

L₁ が -CO- であり、L₂ が結合である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 4】

環 A および環 B が 6 員の単環式非芳香族炭素環、6 員の単環式非芳香族複素環、フェニル環、および 6 員の単環式芳香族複素環からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

環 A および環 B が共にフェニル環である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

n が 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

50

【請求項 7】

R¹、R²、および R³ が水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、1 個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、および 1 個のアルカノイルで置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択され、

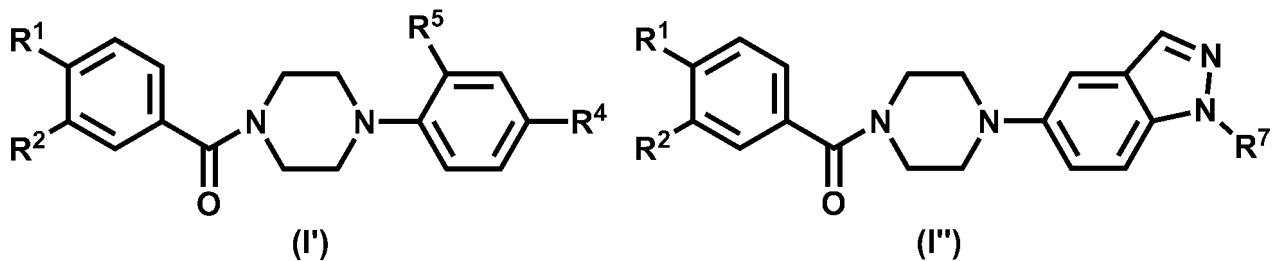
R⁴、R⁵、および R⁶ が水素、ハロゲン、およびアルカノイルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、または R⁴、R⁵、および R⁶ からなる群から選択されるいずれか 2 つの基が環 B 上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環 B 上の原子と一緒にあって、置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成している、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

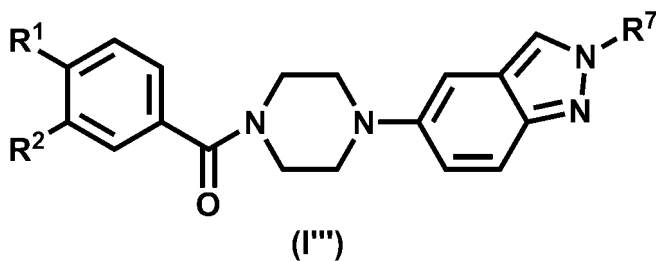
10

式 (I')、式 (I'')、または式 (I''') :

【化 3】



20



[式中 :

R¹ および R² は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、および 1 個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群からそれぞれ独立して選択され ;

30

R⁴ はアルカノイルであり ;

R⁵ はハロゲンであり ;

R⁷ はアルキルである]

で表される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R¹ がヒドロキシ、R² がヒドロキシ、R³ が水素、R⁴ がブタノイル、R⁵ がフルオロ、および R⁶ が水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

1 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン ;

40

N - (5 - (4 - (4 - ブチリル - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミド ;

1 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン ;

1 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン ;

5 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール ; および

5 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブ

50

チル - 2 H - インダゾール

からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む、農業用組成物。

【請求項 1 2】

1 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンまたはその塩を含む、請求項 1 1 に記載の農業用組成物。

【請求項 1 3】

植物の成長調節剤である、請求項 1 1 または 1 2 に記載の農業用組成物。

10

【請求項 1 4】

植物の成長促進剤である、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の農業用組成物。

【請求項 1 5】

植物がイネである、請求項 1 3 または 1 4 に記載の農業用組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を植物に適用する工程を含む、植物の成長調節方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本開示は、ブラシノライド様活性を持つ新規非ステロイド化合物およびその用途に関する。

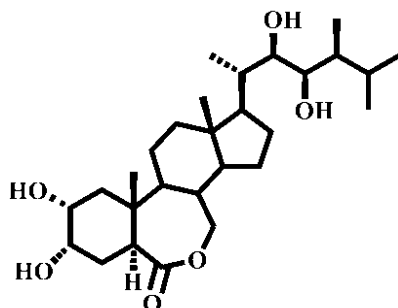
【背景技術】

【0002】

1979年に、植物の成長を促進する活性物質として、セイヨウアブラナ (*Brassica napus* L.) の花粉からブラシノライド (*Brassinolide*; BL) が単離され、その構造が決定された (非特許文献 1)。その後、BL 様活性を持つ化合物の精力的な探索が行われ、現在では 70 種類以上の BL 様活性化合物が同定され、これらの化合物は総称してブラシノステロイド (*Brassinosteroid*, BR) と呼ばれている (非特許文献 2 ~ 5)。現在では、BR は植物の生育に不可欠な物質であると証明され、6 番目の植物ホルモンとして広く認知されるようになった (非特許文献 6)。

30

【化 1】



40

ブラシノライド

【0003】

BR はその魅力的な活性のため、成長促進剤や生化学的なツールとしての利用が期待されている。しかし、植物に含まれている量が少ないこと、合成にコストや手間のかかるステロイド構造を持つこと、および多くの不斉炭素が存在することが実用化の大きな障壁となっている。そのため、ステロイド構造を持たず、かつ合成の容易な非ステロイド型 BR 様アゴニストの開発が望まれている。しかしながら、これまでに非ステロイド型 BR 様アゴニスト活性を有する化合物が合成されたことは報告されていない。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】M. D. Grove et al., ネイチャー (Nature), 281, 216 (1979)

【非特許文献2】T. Yokota et al., テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 23, 1275 (1982)

【非特許文献3】T. Yokota et al., テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 23, 4965 (1982)

【非特許文献4】A. Bajguz, プラント・フィジオロジー・アンド・バイオケミストリー (Plant Physiology and Biochemistry), 45(2), 95 (2007)

10

【非特許文献5】A. Sakurai et al., ブラシノステロイド：ステロイド性植物ホルモン (Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones), シュプリンガー (Springer) (1999)

【非特許文献6】S. Fujioka et al., プラント・セル (Plant Cell), 9(11), 1951 (1997)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

20

本開示に記載の1つの態様は、上記のような従来技術における課題を解決すべくなされたものであり、ブラシノステロイド (BR) 様活性を有する非ステロイド型新規化合物またはその塩を提供するものである。また、本開示は、前記化合物またはその塩を含む農業用組成物、およびその使用も提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、式 (I) で示される非ステロイド型化合物 (以下化合物 (I) とも称する) またはその塩が、BR 様アゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有することを見出し、本開示に記載の態様を完成させるに至った。

30

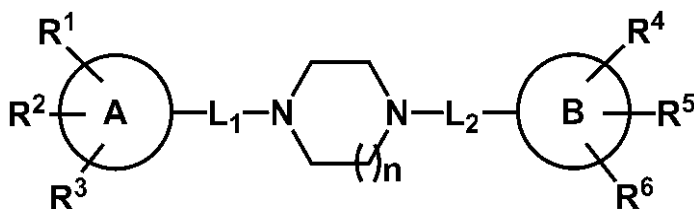
【0007】

即ち、本開示は、例えば、以下の [1] ~ [16] に関する。

[1]

式 (I) :

【化2】



40

[式中:]

環 A および環 B は、単環式非芳香族炭素環、単環式非芳香族複素環、フェニル環、および単環式芳香族複素環からなる群からそれぞれ独立して選択され;

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、および置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立し

50

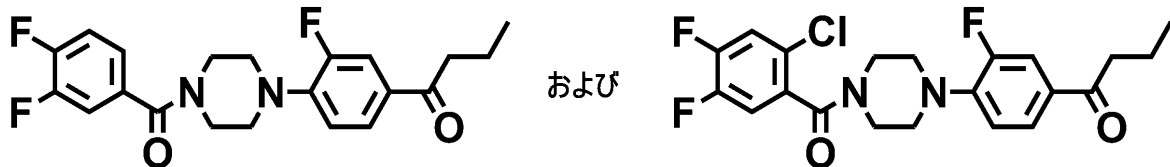
て選択され、ここで R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基が環B上の隣接する原子に結合している場合、該2つの基はそれらが結合する環B上の原子と一緒にあって、置換されていてもよい単環式非芳香族炭素環、置換されていてもよい単環式非芳香族複素環、置換されていてもよいフェニル環、または置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成していてもよく；

L_1 および L_2 は、結合、アルキレン、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；

n は0または1である。]で表される化合物またはその塩。

(ただし、以下の化合物、すなわち、

【化3】



またはその塩は除く。)

[2]

L_1 および L_2 が結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、上記[1]に記載の化合物またはその塩。

[3]

L_1 が $-CO-$ であり、 L_2 が結合である、上記[1]または[2]に記載の化合物またはその塩。

[4]

環Aおよび環Bが6員の単環式非芳香族炭素環、6員の単環式非芳香族複素環、フェニル環、および6員の単環式芳香族複素環からなる群からそれぞれ独立して選択される、上記[1]~[3]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[5]

環Aおよび環Bが共にフェニル環である、上記[1]~[4]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[6]

n が1である、上記[1]~[5]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[7]

R^1 、 R^2 、および R^3 が水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、1個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、および1個のアルカノイルで置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^4 、 R^5 、および R^6 が水素、ハロゲン、およびアルカノイルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、または R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基が環B上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環B上の原子と一緒にあって、置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成している、上記[1]~[6]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[8]

式(I')、式(I'')、または式(I'''):

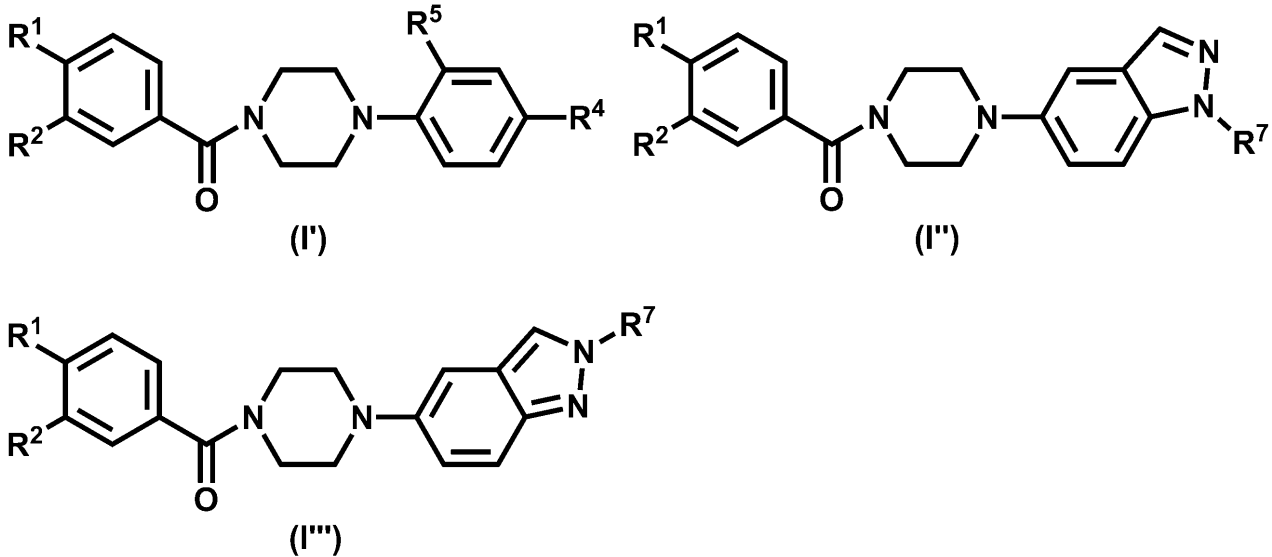
10

20

30

40

【化4】



10

[式中:]

R¹ および R² は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、および1個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群からそれぞれ独立して選択され;

R⁴ はアルカノイルであり;

R⁵ はハロゲンであり;

R⁷ はアルキルである]

20

で表される、上記[1]~[7]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[9]

R¹ がヒドロキシ、R² がヒドロキシ、R³ が水素、R⁴ がブタノイル、R⁵ がフルオロ、およびR⁶ が水素である、上記[1]~[8]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

[10]

1-(4-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)ブタン-1-オン(実施例1);

30

N-(5-(4-(4-ブチリル-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド(実施例2);

1-(4-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)ブタン-1-オン(実施例3);

1-(4-(4-(3,4-ジメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)ブタン-1-オン(実施例4);

5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-1-イソブチル-1H-インダゾール(実施例5);および

5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(実施例6)

40

からなる群から選択される化合物またはその塩。

[11]

上記[1]~[10]のいずれか1つに記載の化合物またはその塩を含む、農業用組成物。

[12]

1-(4-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)ブタン-1-オンまたはその塩を含む、上記[11]に記載の農業用組成物。

[13]

植物の成長調節剤である、上記[11]または[12]に記載の農業用組成物。

50

[1 4]

植物の成長促進剤である、上記 [1 1] ~ [1 3] のいずれか 1 つに記載の農業用組成物。

[1 5]

植物がイネである、上記 [1 3] または [1 4] に記載の農業用組成物。

[1 6]

上記 [1] ~ [1 0] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩を植物に適用する工程を含む、植物の成長調節方法。

【 0 0 0 8 】

また、本開示は、以下の [1 7] または [1 8] にも関する。

10

[1 7]

1 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンまたはその塩を植物に適用する工程を含む、植物の成長調節方法。

[1 8]

植物がイネである、上記 [1 7] に記載の植物の成長調節方法。

【 発明の 効果 】

【 0 0 0 9 】

本開示の化合物 (I) またはその塩は、 B R 様アゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有することから、植物の成長調節剤、例えば植物の成長促進剤または成長抑制剤として有用である。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 図 1 は、実施例 1 の化合物のイネにおける第二葉身屈曲試験の結果を示す。

【 図 2 - 1 】 図 2 - 1 は、 B r z のシロイヌナズナの胚軸測定試験の結果を示す。

【 図 2 - 2 】 図 2 - 2 は、実施例 2 の化合物のシロイヌナズナの胚軸測定試験の結果を示す。

【 図 2 - 3 】 図 2 - 3 は、実施例 3 の化合物のシロイヌナズナの胚軸測定試験の結果を示す。

30

【 図 3 - 1 】 図 3 - 1 は、実施例 1 の化合物の C P D の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 2 】 図 3 - 2 は、実施例 1 の化合物の B R - 6 - O X の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 3 】 図 3 - 3 は、実施例 2 および 3 の化合物の B R - 6 - O X の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 4 】 図 3 - 4 は、実施例 2 および 3 の化合物の B A S 1 の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 5 】 図 3 - 5 は、実施例 2 および 3 の化合物の S A U R の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 6 】 図 3 - 6 は、実施例 2 および 3 の化合物の T C H 4 の遺伝子発現解析の結果を示す。

40

【 図 3 - 7 】 図 3 - 7 は、実施例 2 および 3 の化合物の I A A 1 9 の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 8 】 図 3 - 8 は、実施例 5 の化合物の D W F 4 の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 9 】 図 3 - 9 は、実施例 5 の化合物の B R - 6 - O X 2 の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 1 0 】 図 3 - 1 0 は、実施例 5 の化合物の C P D の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 1 1 】 図 3 - 1 1 は、実施例 5 の化合物の S A U R - A C 1 の遺伝子発現解析の結果を示す。

【 図 3 - 1 2 】 図 3 - 1 2 は、実施例 5 の化合物の B A S 1 の遺伝子発現解析の結果を示す。

50

す。

【図3 - 13】図3 - 13は、実施例5の化合物のIAA19の遺伝子発現解析の結果を示す。

【図3 - 14】図3 - 14は、実施例6の化合物のDWF4の遺伝子発現解析の結果を示す。

【図3 - 15】図3 - 15は、実施例6の化合物のBR - 6 - OX2の遺伝子発現解析の結果を示す。

【図3 - 16】図3 - 16は、実施例6の化合物のCPDの遺伝子発現解析の結果を示す。

【図3 - 17】図3 - 17は、実施例6の化合物のSAUR - AC1の遺伝子発現解析の結果を示す。

10

【図3 - 18】図3 - 18は、実施例6の化合物のBAS1の遺伝子発現解析の結果を示す。

【図3 - 19】図3 - 19は、実施例6の化合物のIAA19の遺伝子発現解析の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

定義

本明細書で用いられている用語「アルキル」は、炭素数1～6 ($C_1 - C_6$)の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を指す。1つの実施態様では「アルキル」は炭素数1～4の基 ($C_1 - C_4$ アルキル)であり得る。また、別の実施態様では、炭素数1～3の基 ($C_1 - C_3$ アルキル)であり得る。より具体的には、このような「アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-アミル、*n*-ペンチル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、および1,1,2-トリメチルプロピル等が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では「アルキル」は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、および*t*-ブチル等であり得る。

20

【0012】

本明細書で用いられている用語「アルキレン」は、前記の炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルから1個の水素原子を除いた2価基を指す。1つの実施態様では「アルキレン」は炭素数1～3の基 ($C_1 - C_3$ アルキレン)であり得る。別の実施態様では、「アルキレン」は、炭素数1～2の基 ($C_1 - C_2$ アルキレン)であり得る。より具体的には、「アルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、およびプロピレン等が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では、「アルキレン」はメチレンであり得る。

30

【0013】

本明細書で用いられている用語「アルコキシ」は、前記の炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルに酸素原子が結合した1価基を指す。1つの実施態様では「アルコキシ」は炭素数1～4の基 ($C_1 - C_4$ アルコキシ)であり得る。別の実施態様では、「アルコキシ」は、炭素数1～3の基 ($C_1 - C_3$ アルコキシ)であり得る。より具体的には、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、および*n*-プロポキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では、「アルコキシ」はメトキシであり得る。

40

【0014】

本明細書で用いられている用語「アルカノイル」は、前記の炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルにカルボニル基が結合した炭素数2～7 ($C_2 - C_7$)の1価基を指す。1つの実施態様では「アルカノイル」は炭素数2～5の基 ($C_2 - C_5$ アルカノイル)であり得る。別の実施態様では、「アルカノイル」は、炭素数2～4の基 ($C_2 - C_4$ アルカノイル)であり得る。より具体的には、「アルカノイル」は、アセチル、プロピ

50

オニル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では「アルカノイル」は、アセチル、プロピオニル、およびブタノイル等であり得る。

【0015】

本明細書で用いられている用語「アルキルスルホニル」は、前記の炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにスルホニル基が結合した1価基を指す。1つの実施態様では「アルキルスルホニル」は、炭素数1～4の基(C₁-C₄アルキルスルホニル)であり得る。別の実施態様では、「アルキルスルホニル」は、炭素数1～3の基(C₁-C₃アルキルスルホニル)であり得る。より具体的には、「アルキルスルホニル」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、およびプロピルスルホニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では「アルキルスルホニル」は、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニルであり得る。

10

【0016】

本明細書で用いられている用語「単環式非芳香族炭素環」は、5～6員の単環式の非芳香族炭素環を指す。より具体的には、「単環式非芳香族炭素環」としては、例えば、シクロペンタンおよびシクロペンテン等の5員の単環式非芳香族炭素環、ならびにシクロヘキサンおよびシクロヘキセン等の6員の単環式非芳香族炭素環を挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では「単環式非芳香族炭素環」は6員の単環式非芳香族炭素環であり得る。

20

【0017】

本明細書で用いられている用語「単環式非芳香族複素環」は、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5～6員の単環式の非芳香族複素環を指す。より具体的には、このような単環式非芳香族複素環としては、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアゾリジニル、およびオキサゾリジニル等の5員の単環式非芳香族複素環、ならびにペリリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、およびチオモルホリニル等の6員の単環式非芳香族複素環を挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では「単環式非芳香族複素環」は6員の単環式非芳香族複素環であり得る。

30

【0018】

本明細書で用いられている用語「単環式芳香族複素環」は、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5～6員の単環式の芳香族複素環を指す。より具体的には、このような単環式芳香族複素環としては、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびチアジアゾリル等の5員の単環式芳香族複素環、ならびにピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、およびトリアジニル等の6員の単環式芳香族複素環を挙げることができるが、これらに限定されない。1つの実施態様では「単環式芳香族複素環」は、5員の単環式芳香族複素環であり得る。別の実施態様では、「単環式芳香族複素環」は、6員の単環式芳香族複素環であり得る。特定の実施態様では「単環式芳香族複素環」は、ピラゾリルであり得る。

40

【0019】

本明細書で用いられている用語「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(プロモ)、およびヨウ素(ヨード)を意味する。1つの実施態様では「ハロゲン」はフッ素、塩素、または臭素であり得る。別の実施態様では「ハロゲン」は、フッ素であり得る。

【0020】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいアルキル」における置換基の数は、1またはそれ以上(例えば1～5個、1～3個等)であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、

50

ニトロ、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルコキシ、およびアルコキシで置換されていてもよいイミノ等を挙げることができるが、これらに限定されない。

1つの実施態様では、 R^1 、 R^2 、および R^3 における「置換されていてもよいアルキル」の置換基は、ヒドロキシおよびアルコキシで置換されていてもよいイミノからなる群から独立して選択される1～3個の基であり得る。

1つの実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいアルキル」の置換基は、1～3個のヒドロキシであり得る。

【0021】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいアルコキシ」における置換基の数は、1またはそれ以上（例えば1～5個、または1～3個等）であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および1～5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルコキシ等を挙げることができるが、これらに限定されない。

1つの実施態様では R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいアルコキシ」の置換基は、1～5個のハロゲンであり得る。別の実施態様ではそのような置換基は、例えば、1～5個のフルオロであり得る。

【0022】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいアルカノイル」における置換基の数は、1またはそれ以上（例えば1～5個、または1～3個等）であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および1～5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルコキシ等を挙げることができるが、これらに限定されない。

1つの実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいアルカノイル」の置換基は、例えば、1～5個のハロゲンであり得る。また、別の実施態様では、そのような置換基は、1～5個のフルオロであり得る。

【0023】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基の数は、1またはそれ以上（例えば1～5個、または1～3個等）であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および1～5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルコキシ等を挙げることができるが、これらに限定されない。

1つの実施態様では R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいアルキルスルホニル」の置換基は、1～5個のハロゲンであり得る。別の実施態様では、そのような置換基は、1～5個のフルオロであり得る。

【0024】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基の数は、1～2個であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、およびアルカノイル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

1つの実施態様では R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい1～2個のアルキルを挙げることができ、別の実施態様では1～2個のメチルを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0025】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよいアミノ」における置換基の数は、1～2個であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルカノイル、および1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

1つの実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 における「置換されていてもよいアミノ」の置換基は、アルカノイルおよび1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基であり得る。別の実施態様では、そのような置換基は、アセチルおよび1～2個のメチルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基であり得る。

【0026】

本明細書で用いられている用語「置換されていてもよい単環式非芳香族炭素環」、「置換されていてもよい単環式非芳香族複素環」、「置換されていてもよいフェニル環」、または「置換されていてもよい単環式芳香族複素環」における置換基の数は、1～4個であってよく、該置換基は同一または異なってもよい。そのような置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルカノイル、および1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル等であり得る。

1つの実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 における置換されていてもよい単環式非芳香族炭素環、置換されていてもよい単環式非芳香族複素環、置換されていてもよいフェニル環、または置換されていてもよい単環式芳香族複素環の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアルキルからなる群から独立して選択される1～2個の基であり得、別の実施態様ではアルキルであり得る。

【0027】

1つの実施態様では、環Aおよび環Bはシクロヘキサン環、シクロヘキセン環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、テトラヒドロピラニル環、テトラヒドロチオピラニル環、モルホリニル環、チオモルホリニル環、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、ピリダジニル環、チアジニル環、およびトリアジニル環からなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。1つの実施態様では、環Aおよび環Bは共にフェニル環であり得る。

【0028】

1つの実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、および置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

【0029】

1つの実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；アルコキシで置換されていてもよいイミノおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいアルキル；アルコキシ；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルカノイル；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル；1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル；ならびにアルカノイルおよび1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、ここで R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基が環B上の隣接する原子に結合している場合、該2つの基はそれらが結合する環B上の原子と一緒にあって、1～2個のアルキルで置換されていてもよい単環式非芳香族炭素環、1～2個のアルキルで置換されていてもよい単環式非芳香族複素環、1～2個のアルキルで置換されていてもよいフェニル環、または1～2個のアルキルで置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成していてもよい。

別の実施態様では、 R^1 、 R^2 、および R^3 は水素；ハロゲン；ヒドロキシ；アルコキシで置換されていてもよいイミノおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいアルキル；アルコキシ；1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル；ならびにアルカノイルおよび1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、

10

20

30

40

50

R⁴、R⁵、およびR⁶は水素；ハロゲン；ニトロ；1～3個のヒドロキシで置換されていてもよいアルキル；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルカノイル；および1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、またはR⁴、R⁵、およびR⁶からなる群から選択されるいずれか2つの基は環B上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環B上の原子と一緒にあって、1～2個のアルキルで置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成してよい。

【0030】

1つの実施態様では、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；アルコキシで置換されていてもよいイミノおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいアルキル；アルコキシ；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルカノイル；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル；1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル；ならびにアルカノイルおよび1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

別の実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素；ハロゲン；ヒドロキシ；アルコキシで置換されていてもよいイミノおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいアルキル；アルコキシ；1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル；ならびにアルカノイルおよび1～2個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、

R⁴、R⁵、およびR⁶は水素；ハロゲン；ニトロ；1～3個のヒドロキシで置換されていてもよいアルキル；1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルカノイル；および1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニルからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

【0031】

1つの実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素；フルオロ；プロモ；ヒドロキシ；メトキシで置換されていてもよいイミノおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル；C₁-C₄アルコキシ；1～2個のC₁-C₄アルキルで置換されていてもよいカルバモイル；ならびにC₂-C₅アルカノイルおよび1～2個のC₁-C₄アルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

別の実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素；フルオロ；プロモ；ヒドロキシ；およびアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

1つの実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素およびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、別の実施態様ではR¹、R²、およびR³の少なくとも1つがヒドロキシであり得、さらに別の実施態様ではR¹、R²、およびR³のうち2つがヒドロキシであり得る。

【0032】

さらに別の実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素；フルオロ；プロモ；C₁-C₄アルキル；C₁-C₄アルコキシ；および1個のメチルで置換されていてもよい1個のカルバモイルで置換されていてもよいアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

1つの実施態様では、R¹、R²、およびR³は水素；メトキシ；およびアセチルアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、別の実施態様ではR¹、R²、およびR³は水素；メトキシ；およびアセチルアミノからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、少なくとも1つが水素であり得る。

【0033】

1つの実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素；フルオロ；ニトロ；1～3個のヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル；1～5個のフルオロで置換されていてもよい $C_2 - C_5$ アルカノイル；および1～5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、または R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基は環B上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環B上の原子と一緒にあって、1～2個のアルキルで置換されていてもよいピラゾリル環を形成してよい。

別の実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素、フルオロ、および $C_2 - C_5$ アルカノイルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、または R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基は環B上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環B上の原子と一緒にあって、1個のアルキルで置換されていてもよい単環式芳香族複素環を形成してよい。さらに別の実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素、フルオロ、およびブタノイルからそれぞれ独立して選択されるか、または R^4 、 R^5 、および R^6 からなる群から選択されるいずれか2つの基が環B上の隣接する原子に結合し、それらが結合する環B上の原子と一緒にあって、1個のイソブチルで置換されていてもよいピラゾリル環を形成してよい。

10

【0034】

1つの実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素；フルオロ；ニトロ；1～3個のヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル；1～5個のフルオロで置換されていてもよい $C_2 - C_5$ アルカノイル；および1～5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルからなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

20

別の実施態様では、 R^4 、 R^5 、および R^6 は水素、フルオロ、および $C_2 - C_5$ アルカノイルからなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、さらに別の実施態様では、水素、フルオロ、およびブタノイルからそれぞれ独立して選択されてよい。

【0035】

1つの実施態様では、 L_1 および L_2 は結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、および $-S(O)-$ からなる群からそれぞれ独立して選択されてよい。

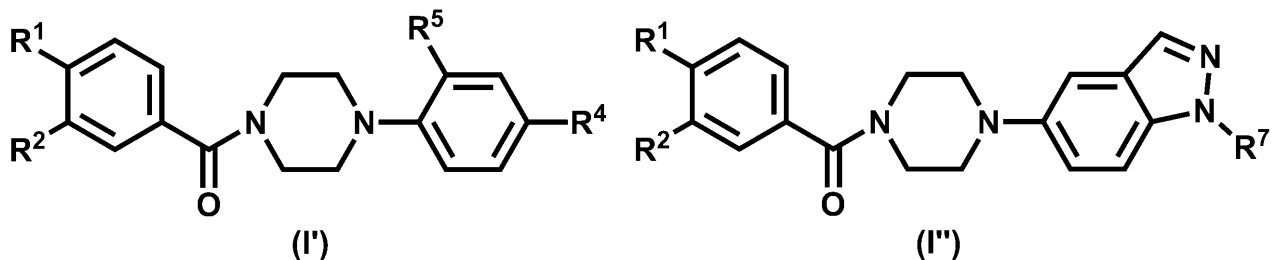
別の実施態様では、 L_1 は $-CO-$ 、 $-CS-$ 、および $-S(O)-$ からなる群からそれぞれ独立して選択されてよく、 L_2 は結合であり得る。

30

【0036】

1つの実施態様では、本開示の化合物またはその塩は、式(I')、式(I'')、または式(I''')：

【化5】



40

[式中:]

R^1 および R^2 は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、および1個のアルキルで

50

置換されていてもよいカルバモイルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R⁴ はアルカノイルであり；

R⁵ はハロゲンであり；

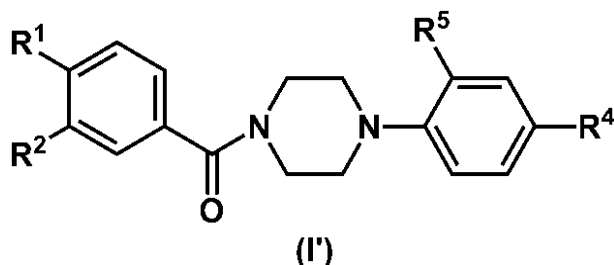
R⁷ はアルキルである]

で表される化合物またはその塩であり得る。

【0037】

別の実施態様では、本開示の化合物またはその塩は、式(I')：

【化6】



10

[式中：

R¹ および R² は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、および1個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R⁴ はアルカノイルであり；

R⁵ はハロゲンである]

で表される化合物またはその塩であり得る。

20

【0038】

1つの実施態様では、R¹ はヒドロキシ、R² はヒドロキシ、R³ は水素、R⁴ はブタノイル、R⁵ はフルオロ、およびR⁶ は水素であり得る。1つの実施態様では、R⁷ はイソブチルであり得る。

【0039】

1つの実施態様では、本開示は

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (実施例 1)；

30

N - (5 - (4 - (4 - ブチリル - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミド (実施例 2)；

1 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (実施例 3)；

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (実施例 4)；

5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1H - インダゾール (実施例 5)；および

5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2H - インダゾール (実施例 6)

40

からなる群から選択される化合物またはその塩を提供する。

【0040】

別の実施態様では、本開示は

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (実施例 1)；

N - (5 - (4 - (4 - ブチリル - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミド (実施例 2)；

1 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (実施例 3)；および

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フル

50

オロフェニル)ブタン-1-オン(実施例4);
からなる群から選択される化合物またはその塩を提供する。

【0041】

本開示の化合物(I)は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体(すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体)として存在し得るが、本開示の化合物はこれらの内のいずれか1個の立体異性体およびその混合物をいずれも包含するものである。

【0042】

本開示の化合物(I)は、同位元素(例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²⁵I等)等で標識された化合物および重水素変換体を包含する。

10

【0043】

本開示の化合物(I)は、遊離の形でも、また塩の形でも存在することができる。塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩等の酸付加塩;リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩等の金属塩;ならびにアンモニウム塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、トリエタノールアミン塩、およびトリエチルアミン塩等の塩基付加塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0044】

本開示の化合物(I)またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物、または水和物等をいずれも含むものである。

【0045】

本開示の化合物(I)またはその塩を含む農業用組成物は、不活性担体、界面活性剤、またはその他の製剤用補助剤を適宜添加し、油剤、乳剤、フロアブル剤、水和剤、顆粒水和剤、粉剤、または粒剤等に製剤化される。

不活性担体としては、固体担体および液体担体が挙げられるが、これらに限定されない。固体担体としては、例えばカオリンクレー、アッタパルジャイトクレー、ベントナイト、モンモリロナイト、酸性白土、パイロフィライト、タルク、珪藻土、方解石等の鉱物、トウモロコシ穂軸粉、クルミ殻粉等の天然有機物、尿素等の合成有機物、炭酸カルシウム、硫酸アンモニウム等の塩類、合成含水酸化珪素等の合成無機物等からなる微粉末あるいは粒状物等が挙げられるが、これらに限定されない。また、液体担体としては、例えばトルエン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ダイズ油、綿実油等の植物油、石油系脂肪族炭化水素類、エステル類、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、および水等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤、およびアルキルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩等の陰イオン界面活性剤等が挙げられるが、これらに限定されない。

その他の製剤用補助剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子、アラビアガム、アルギン酸およびその塩、CMC(カルボキシメチルセルロース)、ゼンサンガム等の多糖類、アルミニウムマグネシウムシリケート、アルミナゾル等の無機物、防腐剤、着色剤およびPAP(酸性リン酸イソプロピル)、BHT等の安定化剤等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

50

本開示の農業用組成物は、本開示の化合物（I）またはその塩を通常0.01～99重量%、例えば0.1～95重量%、または0.5～90重量%等の量にて含有する。

【0047】

本開示において、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を植物に適用する場合、当該植物の全体であっても一部分（茎葉、芽、花、果実、穂、種子、および根等）であってもよく、また当該植物の種々の生育ステージ（播種後出芽前後等の発芽期、育苗時、苗移植時、挿し木または挿し苗時、定植後の生育時等の栄養生長期、出穂直前または出穂期等の生殖生長期）であってよい。

【0048】

本開示の植物の成長を調節する方法、例えば植物の成長促進方法または成長阻害方法は、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物の有効量を植物またはその栽培地に適用することにより行われる。植物またはその栽培地に適用する場合は、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物は1回または複数回適用される。例えば、散布処理の回数としては通常1～3回が挙げられるが、これらに限定されない。

本開示における適用方法としては、例えば茎葉散布等の植物の茎葉、花器または穂への処理（つまり散布処理）、土壌または栽培する培地に播種する前の状態の植物の種子への処理（つまり種子処理）、植物を植えつける前または植えつけた後の土壌（栽培地）への処理（つまり土壌処理）、苗への処理（例えば育苗箱処理、育苗トレイ処理）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本開示における植物の茎葉、花器、または穂への散布処理としては、例えば茎葉散布等の植物の表面に、または出穂時期の穂もしくは植物全体に、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物の有効量を適用する方法が挙げられるが、これらに限定されない。植物への処理の1つの態様としては、水田に生育している植物への処理が挙げられるが、これらに限定されない。また、散布処理時期としては、開花前、開花中、開花後を含む開花時期が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

本開示における植物の種子処理としては、例えば、土壌または栽培する培地に播種する前の状態の植物の種子に、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物の有効量を適用する方法が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な処理方法としては、例えば、限定されるものではないが、吹きつけ処理、塗沫処理、浸漬処理、含浸処理、塗布処理、フィルムコート処理、ペレットコート処理が挙げられ、これらの方法により、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物の有効量を表面および/または内部に保持している種子を調製することができる。

【0051】

本開示における土壌処理としては、例えば、植物を植えつける前または植えつけた後の土壌に、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物の有効量を適用する方法が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な処理方法としては、例えば、限定されるものではないが、土壌への散布、土壌混和、土壌への薬液灌注（薬液灌水、土壌注入、薬液ドリップ）が挙げられ、処理する場所としては、例えば、限定されるものではないが、植穴、作条、植穴付近、作条付近、栽培地の全面、植物地際部、株間、樹幹下、主幹畦、培土、育苗箱、育苗トレイ、苗床等が挙げられ、処理時期としては播種前、播種時、播種直後、育苗期、定植前、定植時、および定植後の生育期等が挙げられるが、これらに限定されない。また、上記土壌処理において、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を含有するペースト肥料等の固形肥料を土壌へ施用してもよい。また、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を灌水液に混合してもよく、例えば、灌水設備（灌水チューブ、灌水パイプ、スプリンクラー等）への注入、条間湛水液への混入、水耕液への混入等が挙げられるが、これらに限定されない。また、あらかじめ灌水液と本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本

10

20

30

40

50

開示の農業用組成物を混合し、例えば、上記灌水方法やそれ以外の散水、湛水等のしかるべき灌水方法を用いて処理することができる。

【0052】

本開示における苗への処理としては、例えば、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を水で適当な有効成分濃度に希釈調製した希釈液を苗全体に散布する散布処理、その希釈液に苗を浸漬する浸漬処理、粉剤に調製した本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を苗全体に付着させる塗布処理が挙げられるが、これらに限定されない。また、苗を植えつける前または植えつけた後の土壌への処理としては、例えば、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を水で適当な有効成分濃度に希釈調製した希釈液を、苗を植えつけた後、苗および周辺土壌に散布する方法、粒剤または粒剤等の固形剤に調製した本開示の化合物（I）もしくはその塩、または本開示の農業用組成物を、苗を植えつけた後、周辺土壌に散布する方法が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0053】

本開示の化合物（I）もしくはその塩、または農業用組成物を適用できる植物としては、例えば次の植物を挙げることができるが、これらに限定されない。

農作物、例えばトウモロコシ、イネ、コムギ、オオムギ、ライムギ、エンバク、ソルガム、ワタ、ダイズ、アズキ、インゲンマメ、ピーナッツ、ソバ、テンサイ、ナタネ、ヒマワリ、サトウキビ、およびタバコ等；

野菜、例えばナス科野菜（ナス、トマト、ピーマン、トウガラシ、およびジャガイモ等）、ウリ科野菜（キュウリ、カボチャ、ズッキーニ、スイカ、メロン、およびスカッシュ等）、アブラナ科野菜（ダイコン、カブ、セイヨウワサビ、コールラビ、ハクサイ、キャベツ、カラシナ、ブロッコリー、およびカリフラワー等）、キク科野菜（ゴボウ、シュンギク、アーティチョーク、およびレタス等）、ユリ科野菜（ネギ、タマネギ、ニンニク、およびアスパラガス等）、セリ科野菜（ニンジン、パセリ、セロリ、およびアメリカボウフウ等）、アカザ科野菜（ハウレンソウ、およびフダンソウ等）、シソ科野菜（シソ、ミント、およびバジル等）、イチゴ、サツマイモ、ヤマノイモ、ならびにサトイモ等；

20

果樹、例えば仁果類（リンゴ、セイヨウナシ、ニホンナシ、カリン、およびマルメロ等）、核果類（モモ、スモモ、ネクタリン、ウメ、オウトウ、アンズ、およびブルーベリー等）、カンキツ類（ウンシュウミカン、オレンジ、レモン、ライム、およびグレープフルーツ等）、堅果類（クリ、クルミ、ハシバミ、アーモンド、ピスタチオ、カシューナッツ、およびマカダミアナッツ等）、液果類（ブルーベリー、クランベリー、ブラックベリー、およびラズベリー等）、ブドウ、カキ、オリーブ、ビワ、バナナ、コーヒー、ナツメヤシ、ならびにココヤシ等；ならびに

30

観葉植物。

前記植物は、遺伝子組み換え植物でもよい。

【0054】

1つの実施態様では、本開示の化合物（I）もしくはその塩、または農業用組成物は、イネに適用されるが、これに限定されない。

イネとしては、例えば日本晴、ヒノヒカリ、コシヒカリ、あきたこまち、はえぬき、ササニシキ、ひとめぼれ、キヌヒカリ、ほしのゆめ、きらら397、つがるロマン、ゆめあかり、ハナエチゼン、夢つくし、ハツシモ、ゆきひかり、ななつぼし、まっしぐら、あさひの夢、こしいぶき、あいちのかおり、彩のかがやき、おぼろづき、およびユメヒカリ等のジャポニカ種；インディカ種；ジャパニカ種；サリークイーン、バスマティ、キタカオリ、プリンセスサリー、カオ・ホーム・マリ、アルポリオ、カルナローリ、ならびにヴィアローネ・ナノ等を挙げることができるが、これらに限定されない。

40

【0055】

本開示の化合物（I）またはその塩は、BR様アゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有することから、植物の成長調節剤、例えば成長促進剤または成長抑制剤として有用である。

50

1つの実施態様では、本開示の化合物(I)またはその塩は、植物の成長促進剤として利用することができる。本明細書で「植物の成長促進」とは、例えば種子の発芽促進、発根促進、活着促進、枝、葉、および茎の発生および伸張促進、開花促進、着果促進、果実の成熟促進、果実の肥大促進、耐病性付与、ならびにストレス(例えば高塩濃度、乾燥、高温、低温、栄養欠乏等)に対する耐性付与を挙げることができるが、これらに限定されない。本開示の化合物(I)またはその塩を成長促進剤として適用する植物としては、イネ等を挙げることができるが、これに限定されない。

別の実施態様では、本開示の化合物(I)またはその塩は、成長抑制剤として利用することができる。本明細書で「植物の成長抑制」とは、例えば種子の発芽抑制、発根抑制、活着抑制、枝、葉、および茎の発生および伸張抑制、開花抑制、着果抑制、果実の成熟抑制、ならびに果実の肥大抑制等を挙げることができ、とりわけ除草剤としての作用を含むが、これらに限定されない。本開示の化合物(I)またはその塩を成長抑制剤として適用する植物としては、シロイヌナズナ等の双子葉類植物等を挙げることができるが、これらに限定されない。

10

20

40

50

50

【0056】

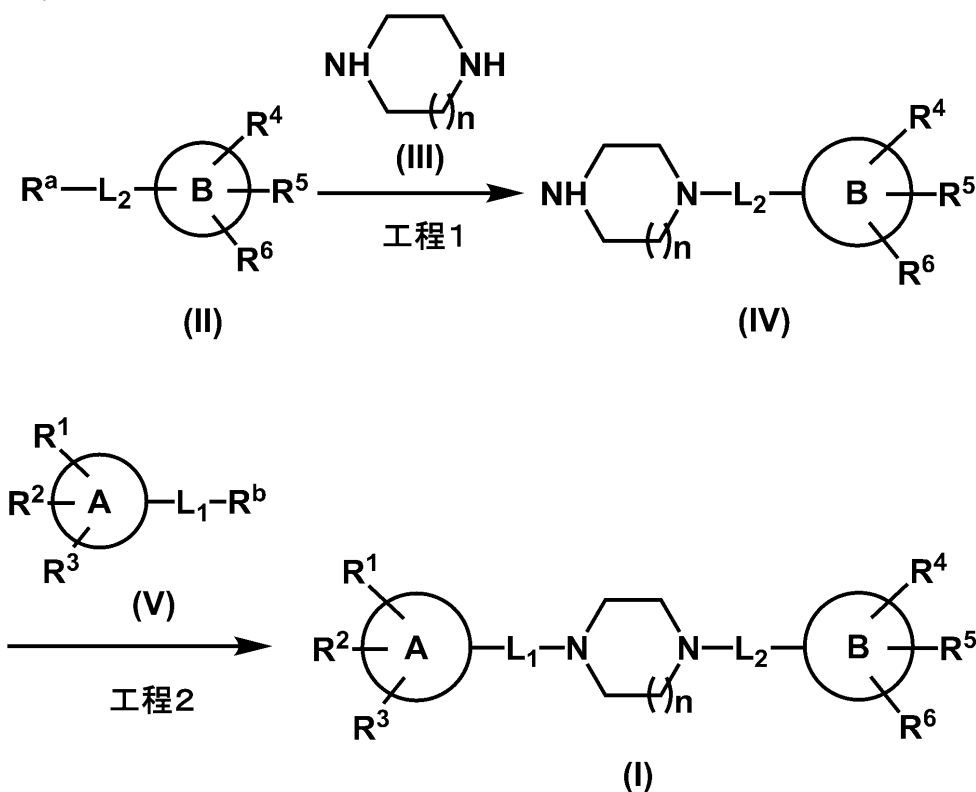
以下に述べる化合物(I)の各製造工程において、化合物に含まれる官能基の保護が必要な場合には、以下で具体的に記載されている方法または慣用の方法により、適宜実施することができる。保護基およびそれらの使用の一般的な記述については、T. W. Greeneら、"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 2006に記載されている。保護基は、以下で具体的に記載されている方法または慣用の方法を用いて、その後の工程で除去し得る。また、なお、カルボン酸化合物またはその塩、およびアミン化合物またはその塩は、それぞれ以下で具体的に記載されている方法または慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0057】

製造方法1

本開示の化合物(I)またはその塩は、例えば、以下のようにして製造することができる。

【化7】



[式中、 R^a はハロゲン（塩素、臭素、またはヨウ素）、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、またはトリフルオロメタンスルホン酸塩等の脱離基を意味し、 R^b はハロゲン（塩素、臭素、またはヨウ素）またはヒドロキシを意味し、他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0058】

工程 1

化合物 (II) および化合物 (III) は市販の物質を用いてもよく、または市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

化合物 (II) と化合物 (III) をカップリングさせることにより、化合物 (IV) を得ることができる。

化合物 (II) と化合物 (III) のカップリング反応は、常法に従い、適当な溶媒中、パラジウム触媒の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、リガンドの存在下または非存在下で実施することができる。

溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられるが、これらに限定されない。

パラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd_2dba_3)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド ($PdCl_2(PPh_3)_2$) 等が挙げられるが、これらに限定されない。

塩基としては、例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド類、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミド類等が挙げられるが、これらに限定されない。

リガンドとしては、例えば、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン (*xantphos*)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (*BINAP*)、トリフェニルホスフィン (Ph_3P) 等のホスフィン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) に対してモル比で 1.0 ~ 2.0 当量、例えば 1.0 ~ 1.5 当量とすることができる。

パラジウム触媒の使用量は、化合物 (II) に対してモル比で 0.01 ~ 0.1 当量、例えば 0.03 ~ 0.07 当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物 (II) に対してモル比で 1.0 ~ 3.0 当量、例えば 1.3 ~ 2.0 当量とすることができる。

リガンドの使用量は、化合物 (II) に対してモル比で 0.02 ~ 0.2 当量、例えば 0.05 ~ 0.1 当量とすることができる。

本反応は、室温 ~ 200、例えば 70 ~ 150 で実施することができる。

【0060】

あるいは、化合物 (III) の環上の 2 つの -NH- 基のうちのいずれか 1 つの基は、保護基によって保護されていてもよい。保護基としては、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基 (*Boc* 基) 等を挙げることができるが、これに限定されない。

【0061】

化合物 (III) が保護基を有する場合、化合物 (II) と化合物 (III) のカップリング後、該保護基を慣用の方法で脱保護することにより、化合物 (IV) を得ることができる。例えば、化合物 (II) と化合物 (III) のカップリング生成物を、溶媒中、酸と反応させることにより脱保護し、化合物 (IV) を得ることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン等を挙げることができるが、これに限定されない。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等を挙げることができるが、これに限定されない。

10

20

30

40

50

。

【0062】

酸の使用量は、カップリング生成物に対してモル比で5.0～50.0当量、例えば10.0～30.0当量とすることができる。

本反応は、冷却下から加熱下、例えば室温から加熱下を実施することができる。

【0063】

工程2

化合物(IV)および化合物(V)は市販の物質を用いてもよく、または市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

化合物(IV)と化合物(V)を縮合させることにより、化合物(I)を得ることができる。

化合物(IV)と化合物(V)の縮合は、適当な溶媒中、縮合剤の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下を実施することができる。

溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられるが、これらに限定されない。

縮合剤としては、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)等が挙げられるが、これらに限定されない。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジン、および4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類等、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基；並びに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、および水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

化合物(V)の使用量は、化合物(IV)に対してモル比で0.8～3.0当量、例えば0.8～2.2当量とすることができる。

縮合剤の使用量は、化合物(IV)に対して1.0～5.0当量、例えば1.5～2.5当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(IV)に対して1.0～5.0当量、例えば2.0～4.0当量とすることができる。

本反応は、冷却下から加熱下、例えば室温から加熱下を実施することができる。

【0065】

あるいは、R¹、R²、またはR³がヒドロキシ基またはアミノ基を有する場合、該ヒドロキシ基またはアミノ基は保護基によって保護されていてもよい。保護基としては、例えばアセチル基(Ac基)およびtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)等を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0066】

R¹、R²、またはR³が保護基を有する場合、化合物(IV)と化合物(V)を縮合した後、該保護基を慣用の方法で脱保護することにより、化合物(I)を得ることができる。例えば、化合物(IV)と化合物(V)の縮合生成物を、溶媒中、塩基と反応させることにより脱保護し、化合物(I)を得ることができる。

溶媒としては、例えばメタノール等を挙げることができるが、これに限定されない。

塩基としては、例えば酢酸アンモニウム等を挙げることができるが、これに限定されない。

【0067】

塩基の使用量は、縮合生成物に対してモル比で1.0～20.0当量、例えば1.0～10.0当量とすることができる。

10

20

30

40

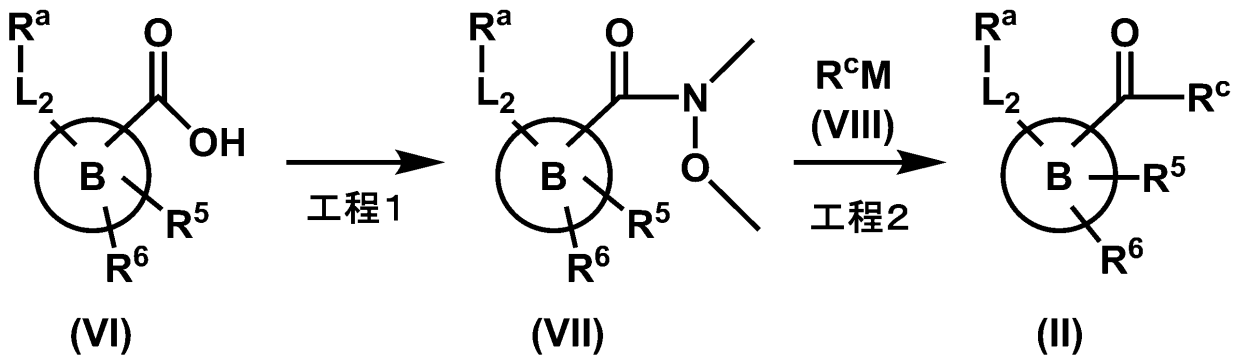
50

本反応は、冷却下から加熱下、例えば室温から加熱下を実施することができる。

【0068】

原料化合物(II)のうち、 R^4 がアルカノイルである化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【化8】



10

[式中、 R^c はアルキル、MはMgX(ここで、Xはハロゲンである)またはLiを意味し、他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0069】

工程1

化合物(VI)をN-メトキシ-N-メチルアミド化することにより、化合物(VII)を得ることができる。

20

化合物(VI)のN-メトキシ-N-メチルアミド化反応は、常法に従い、適当な溶媒中、活性化剤の存在下または非存在下、アミンと反応させることにより実施することができる。

溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられるが、これらに限定されない。

活性化剤としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、

30

アミンとしては、例えば、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

活性化剤の使用量は、化合物(VI)に対して1.0~1.5当量、例えば1.0~1.2当量とすることができる。

アミンの使用量は、化合物(VI)に対して1.0~2.0当量、例えば1.0~1.5当量とすることができる。

本反応は、冷却下から加熱下、例えば室温から加熱下を実施することができる。

【0071】

40

工程2

化合物(VII)と化合物(VIII)を反応させることにより、化合物(II)を得ることができる。

化合物(VII)と化合物(VIII)の反応は、常法に従い、適当な溶媒中で実施することができる。

溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

50

化合物(VIII)の使用量は、化合物(VII)に対してモル比で0.9~3.0当量、例えば0.95~2.0当量とすることができる。

本反応は、冷却下から加熱下、例えば室温から加熱下に実施することができる。

【0073】

本開示の化合物および中間体化合物は、上記の製造方法により製造することができる他、後記実施例や参考例に記載の方法に従って製造することができる。さらに本開示の化合物および中間体化合物は、上記製造方法、後記実施例、および参考例に記載の方法および/または既知方法またはそれらの組合せによって、別の目的化合物、または中間体に変換することができる。そのような方法としては、例えば以下の(1)~(3)に記載の方法が含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

(1) 含窒素環の窒素原子のアルキル化

含窒素環を有する化合物を、溶媒中(例えばN,N-ジメチルホルムアミド等)、塩基(例えば水酸化ナトリウム等)の存在下、ハロゲン化アルキル(例えば1-プロモ-2-メチルプロパン等)と反応させることにより、含窒素環の窒素原子をアルキル化(例えばイソブチル化等)することができる。

【0075】

(2) ヒドロキシ基からアセトキシ基への変換

ヒドロキシ基を有する化合物を、酸触媒(例えば硫酸等)の存在下、無水酢酸と反応させることにより、ヒドロキシ基をアセトキシ基へ変換することができる。

【0076】

(3) カルボキシル基のハロゲン化

カルボキシル基を有する化合物を、溶媒中(例えばジクロロメタン等)、触媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド等)の存在下、ハロゲン化剤(例えば塩化オキサリル等)と反応させることにより、カルボキシル基をハロゲン化(例えば酸塩化物化)することができる。

【0077】

以下に、実施例を挙げて本開示をより具体的に説明するが、以下の実施例は本開示を説明する目的で提供されるものであり、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。なお、実施例において、各用語および略号は当該技術分野で通常用いられている意味を有するものとする。

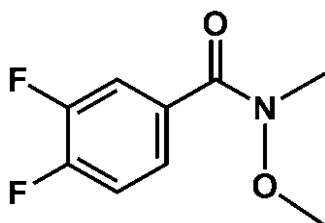
【実施例】

【0078】

参考例1

3,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドの製造

【化9】



3,4-ジフルオロ安息香酸(2.5g, 15.8mmol)とN,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.3g, 22.8mmol)を無水ジクロロメタン(100ml)に溶解し、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.2g, 16.1mmol)を加えて室温で5時間撹拌した。その後蒸留水(40mL)、クロロホルム(40mL)を加えて分液し、析出した固体を濾過により取り除いた。水層をクロロホルム(40mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状物として3,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドを得た(粗収量5

10

20

30

40

50

・ 8 g)。これを精製せずに次の反応に用いた。

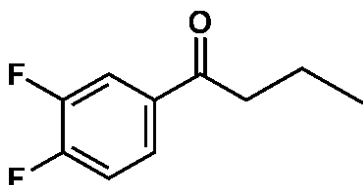
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.53 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (m, 1H)

【0079】

参考例 2

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1 - オンの製造

【化10】



10

3, 4 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (1.0 g, 6.3 mmol) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁し、氷冷下アルゴン置換した。2.0 M 臭化プロピルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) をゆっくり滴下し、室温に戻して 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を滴下し、反応を止めて 30 分間攪拌した。その後蒸留水 (40 mL)、クロロホルム (20 mL) を加えて分液し、水層をクロロホルム (30 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物を得た。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3% 25%) により精製し、淡黄色油状物として 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1 - オンを得た (0.87 g, 収率 79%)。

20

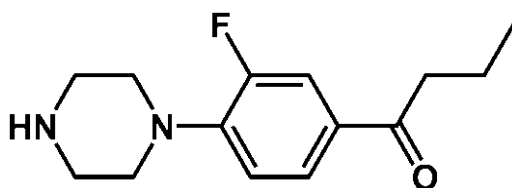
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.74 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 1.75 (sextet, 2H), 1.00 (t, 3H)

【0080】

参考例 3

1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オンの製造

【化11】



30

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (0.62 g, 3.4 mmol) とピペラジン (1.0 g, 11.6 mmol) をアセトニトリルに溶解し、一晩加熱還流した。その後蒸留水 (30 mL)、酢酸エチル (20 mL) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として 1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オンを得た (0.64 g, 収率 76%)。

40

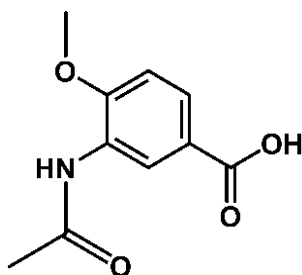
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 3.18 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.74 (sexet, 2H), 1.66 (bs, 1H), 0.99 (t, 3H)

【0081】

参考例 4

3 - アセトアミド - 4 - メトキシ安息香酸の製造

【化 1 2】



3 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸 (0 . 3 g , 1 . 6 6 m m o l) と無水酢酸 (5 m L , 5 . 2 9 m m o l) を酢酸に溶かし、室温で2時間攪拌した。トルエンと共沸して酢酸を留去し、褐色固体として3 - アセトアミド - 4 - メトキシ安息香酸を得た (0 . 2 9 g , 収率 8 2 %) 。

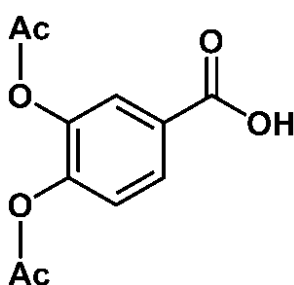
10

【 0 0 8 2】

参考例 5

3 , 4 - ジアセトキシ安息香酸の製造

【化 1 3】



20

乾燥した 5 0 m L 容ナスフラスコに 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸 (1 . 5 0 g , 9 . 7 m m o l) を入れ、無水酢酸 (5 . 3 5 m L , 5 6 . 4 m m o l) を加え、触媒量の硫酸を加えて室温で1時間攪拌した。水 (3 3 m L , 1 . 8 m m o l) を加えてさらに3時間攪拌後、水層を酢酸エチル (1 0 m L x 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して白色固体として 3 , 4 - ジアセトキシ安息香酸 (2 . 0 1 g , 収率 8 6 . 6 %) を得た。

30

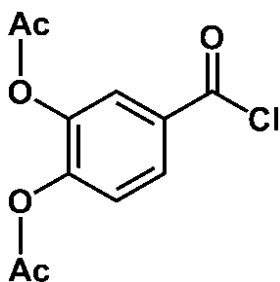
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 2 . 3 2 (6 H , s) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 9 4 (1 H , d , J = 1 . 9 H z) , 8 . 0 2 (1 H , d d , J = 8 . 5 、 2 . 0 H z)

【 0 0 8 3】

参考例 6

3 , 4 - ジアセトキシ安息香酸クロライドの製造

【化 1 4】



40

乾燥した 2 0 m L 容ナスフラスコに 3 , 4 - ジアセトキシ安息香酸 (5 8 0 m g , 2 . 4 m m o l) を入れ、無水ジクロロメタン (5 m L) に溶解した。触媒量の N , N - ジメチルホルムアミドを加え、塩化オキサリル (3 0 9 μ L , 3 . 6 m m o l) を滴下し、5 0 で 9 0 分還流した。反応液を減圧留去することにより、黄色固体として 3 , 4 - ジア

50

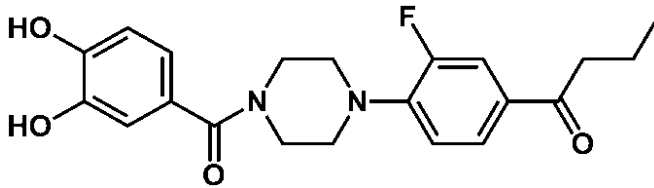
セトキシ安息香酸クロライド (690 mg) を得た。

【0084】

実施例 1

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンの製造

【化15】



3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸 (0.1 g, 0.64 mmol) と 1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オン (0.1 g, 0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.2 g, 0.8 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後蒸留水 (10 mL)、クロロホルム (40 mL) を加えて分液した。水層をクロロホルム (5 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状物を得た。これをヘキサンとクロロホルムの混合溶媒により再結晶し、白色固体として1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンを得た (14 mg, 収率9%)。

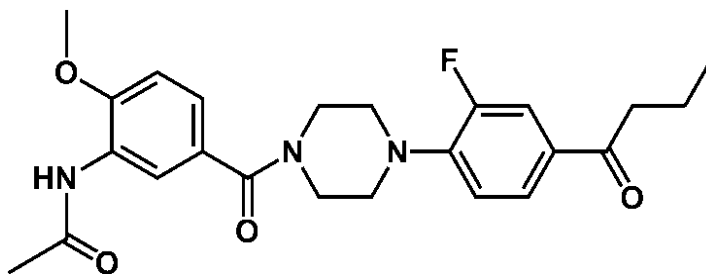
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.71 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.85 (bs, 4H), 3.23 (bs, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.76 (q, 2H), 1.72 (bs, 2H), 0.99 (t, 3H)

【0085】

実施例 2

N - (5 - (4 - (4 - ブチリル - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミドの製造

【化16】



3 - アセトアミド - 4 - メトキシ安息香酸 (0.1 g, 0.48 mmol) と 1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オン (0.1 g, 0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.2 g, 0.8 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後蒸留水 (10 mL)、クロロホルム (40 mL) を加えて分液した。水層をクロロホルム (5 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状物を得た。これをヘキサンとクロロホルムの混合溶媒により再結晶し、白色固体として N - (5 - (4 - (4 - ブチリル - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミドを得た (36 mg, 収率20%)。

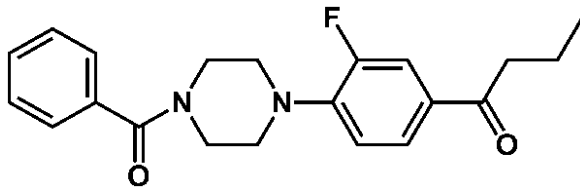
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.50 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 4.04 (s, 4H), 3.25 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.76 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)

【0086】

実施例 3

1 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンの製造

【化17】



安息香酸 (0.1 g, 0.82 mmol) と 1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オン (0.1 g, 0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.2 g, 0.8 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後蒸留水 (10 mL)、クロロホルム (40 mL) を加えて分液した。水層をクロロホルム (5 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、白色固体を得た。これをヘキサンとクロロホルムの混合溶媒により再結晶し、白色結晶として1 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンを得た (27 mg, 収率 18%)。

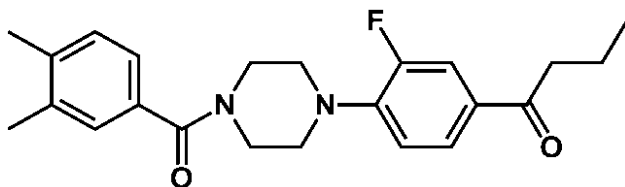
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.67 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.47 (s, 5H), 6.92 (t, 1H), 3.96 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 3.24 (bs, 4H), 2.86 (t, 3H), 1.74 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)

【0087】

実施例 4

1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンの製造

【化18】



3, 4 - ジメチル安息香酸 (0.1 g, 0.67 mmol) と 1 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ブタン - 1 - オン (0.1 g, 0.40 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.2 g, 0.8 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後蒸留水 (10 mL)、クロロホルム (40 mL) を加えて分液した。水層をクロロホルム (5 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し、白色固体を得た。これをヘキサンとクロロホルムの混合溶媒により再結晶し、白色結晶として1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - オンを得た (40 mg, 収率 25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.67 (dd, 1H), 7.63 (

10

20

30

40

50

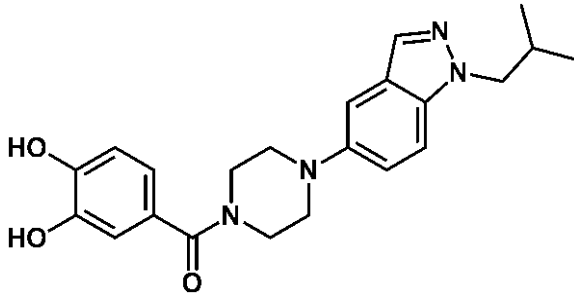
dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (t, 3H), 3.92 (bs, 2H), 3.74 (bs, 2H), 3.25 (bs, 4H), 2.88 (t, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.74 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)

【0088】

実施例 5

5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1H - インダゾールの製造

【化19】



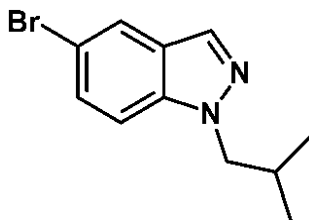
10

【0089】

工程 1

5 - ブロモ - 1 - イソブチル - 1H - インダゾールの製造

【化20】



20

乾燥した 50 mL 容二頸フラスコに 5 - ブロモ - 1H - インダゾール (2.50 g, 12.7 mmol) を入れ、アルゴン置換した。無水 N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、氷冷し、水素化ナトリウム (360 mg, 15.2 mmol) をゆっくり加えた。氷冷下で 10 分間攪拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (1.63 mL, 15.3 mmol) を加え、室温に戻して 2 時間攪拌した。反応液に水 (80 mL) と酢酸エチル (60 mL) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (2 × 60 mL) で抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 60 / 40) で精製し、淡黄色油状物として 5 - ブロモ - 1 - イソブチル - 1H - インダゾール (1.53 g, 収率 47.5%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.91 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.37 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 4.15 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.8, 0.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 0.9 Hz)

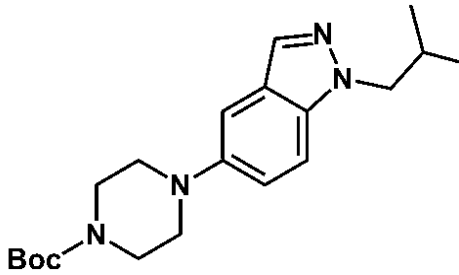
40

【0090】

工程 2

5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1H - インダゾールの製造

【化 2 1】



乾燥した 100 mL 容二頸フラスコに Boc - ピペラジン (1 . 2 3 g , 6 . 6 m m o l) とナトリウム tert - ブトキシド (1 . 7 3 g , 8 . 4 m m o l) を入れ、アルゴン置換した。トルエン (5 0 m L) に溶解した 5 - プロモ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1 . 5 3 g , 6 . 0 m m o l) を加え、溶液を脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2 7 4 m g , 5 m o l %) 、および (±) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (3 7 4 m g , 1 0 m o l %) を加え、8 0 °C で一晩攪拌した。反応液を室温まで放冷し、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、セライトでろ過し、酢酸エチル (4 5 0 m L) で洗浄した。ろ液にシリカゲルを加え、濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキササン / 酢酸エチル = 9 0 / 1 0 4 0 / 6 0) で精製することにより、褐色油状物として 5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1 . 5 9 g , 収率 7 3 . 6 %) を得た。

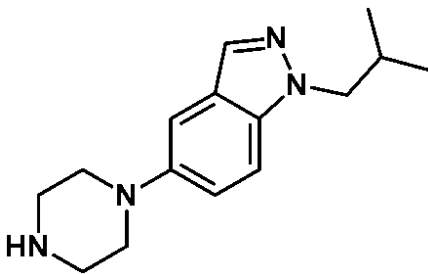
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 9 2 (6 H , d , J = 6 . 7 H z) , 1 . 4 9 (9 H , s) , 2 . 3 2 (1 H , s e p , J = 6 . 8 H z) , 3 . 0 8 (4 H , t , J = 4 . 9 H z) , 3 . 6 2 (4 H , t , J = 5 . 0 H z) , 4 . 1 2 (2 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 1 2 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 1 6 (1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z) , 7 . 3 2 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 0 . 8 H z)

【 0 0 9 1 】

工程 3

5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾールの製造

【化 2 2】



乾燥した 5 0 m L 容三頸フラスコをアルゴン置換し、無水ジクロロメタン (1 0 m L) に溶解した 5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1 . 5 9 g , 4 . 4 m m o l) を加え、氷冷した。トリフルオロ酢酸 (6 . 6 m L , 8 0 m m o l) を滴下し、室温に戻し、3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 0 m L) を加え、さらに 2 0 分間攪拌した後、水層をジクロロメタン (3 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、褐色油状物として 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1 . 0 8 g , 収率 9 3 . 7 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 9 2 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 2 . 3 3 (1 H , s e p , J = 6 . 8 H z) , 3 . 4 3 (8 H , s) , 4 . 1 4 (2

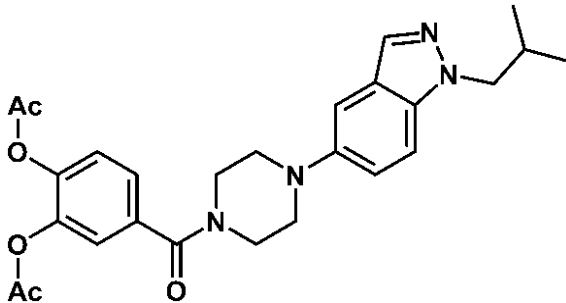
H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 0.8 Hz)

【0092】

工程 4

5 - (4 - (3, 4 - アセトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾールの製造

【化 2 3】



10

乾燥した 100 mL 容三頸フラスコをアルゴン置換し、無水ジクロロメタン (20 mL) に溶解した 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1.08 g, 4.16 mmol) とトリエチルアミン (1.56 mL, 11.2 mmol) を加えた。無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解した 3, 4 - ジアセトキシ安息香酸クロライド (1.08 g, 4.2 mmol) をゆっくり滴下した後、室温で 18 時間撹拌した。反応液を減圧留去し、酢酸エチル (70 mL) と水 (90 mL) を加えて分液した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水 (120 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 98/2 90/10) で精製することにより、褐色固体として 5 - (4 - (3, 4 - アセトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (1.27 g, 収率 64.0%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.28 - 2.38 (7H, m), 3.14 (4H, br s), 3.70 - 3.95 (4H, br), 4.13 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.27 - 7.34 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 0.8 Hz)

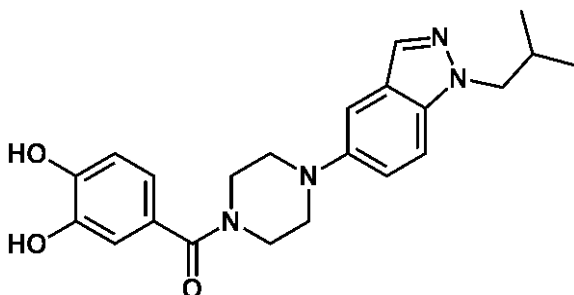
30

【0093】

工程 5

5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾールの製造

【化 2 4】



40

乾燥した 50 mL 容二頸フラスコに 5 - (4 - (3, 4 - アセトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール (96 mg, 0.2 mmol) を入れ、アルゴン置換し、脱水メタノール (15 mL) を加えて溶解した。酢酸アンモ

50

ニウム (46 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルを加えた後、ジクロロメタンを加え、再び減圧留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 98/2 → 90/10) で精製することにより、淡黄色固体として5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-1-イソブチル-1H-インダゾール (78 mg, 収率98.2%) を得た。

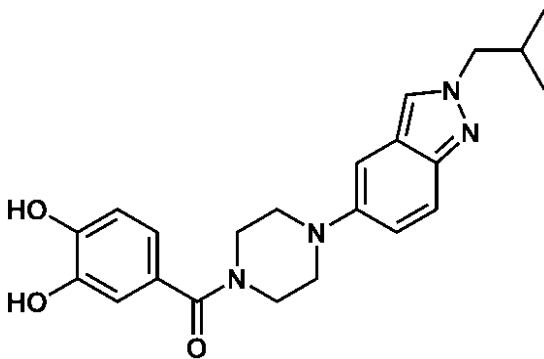
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.91 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.31 (1H, sep, $J = 6.8$ Hz), 3.11 (4H, br s), 3.71-3.92 (4H, br), 4.13 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.79 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 0.6$ Hz)

【0094】

実施例6

5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾールの製造

【化25】

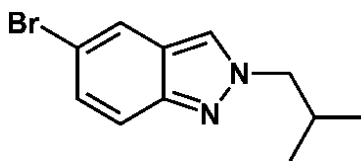


【0095】

工程1

5-ブロモ-2-イソブチル-2H-インダゾールの製造

【化26】



乾燥した50 mL容二頸フラスコに5-ブロモ-1H-インダゾール (2.50 g, 2.7 mmol) を入れ、アルゴン置換した。無水N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、氷冷し、水素化ナトリウム (360 mg, 15.2 mmol) をゆっくり加えた。氷冷下で10分間攪拌した後、1-ブロモ-2-メチルプロパン (1.63 mL, 15.3 mL) を加え、室温に戻し、2時間攪拌した。反応液に水 (80 mL) と酢酸エチル (60 mL) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (2 × 60 mL) で抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 → 60/40) で精製することにより、淡黄色油状物として5-ブロモ-2-イソブチル-2H-インダゾール (0.92 g, 収率28.7%) を得た。

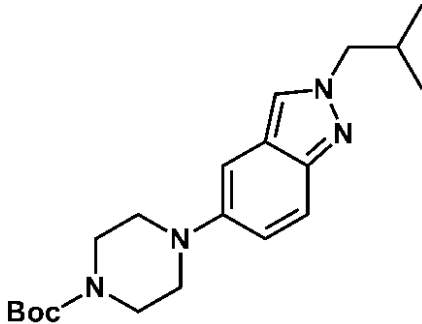
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.94 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.38 (1H, sep, $J = 6.9$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 9.$

1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.9, 0.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.7 Hz)

【0096】

工程 2

5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2 H - インダゾールの製造
【化 27】



10

乾燥した二頸試験管に 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2 H - インダゾール (104 mg, 0.41 mmol)、Boc - ピペラジン (80 mg, 0.45 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (18 mg, 5 mol %)、4, 5' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9' - ジメチルキサンテン (24 mg, 10 mol %)、およびナトリウム tert - ブトキシド (113 mg, 0.61 mmol) を入れ、アルゴン置換した。脱気したトルエン (4 mL) に溶解し、80 で一晩攪拌した。反応液を室温まで放冷し、セライトでろ過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。ろ液にシリカゲルを加え、濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 35 / 65) で精製することにより、褐色油状物として 5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2 H - インダゾール (44 mg, 収率 29.9%) を得た。

20

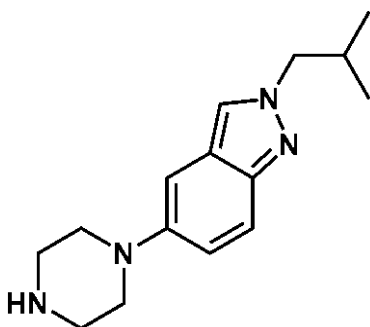
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.49 (9H, s), 2.36 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 3.07 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.15 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.3, 2.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 0.7 Hz)

30

【0097】

工程 3

5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2 H - インダゾールの製造
【化 28】



40

乾燥した二頸試験管をアルゴン置換し、無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 5 - (4 - Boc ピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソブチル - 2 H - インダゾール (84 mg, 0.23 mmol) を加え、氷冷した。トリフルオロ酢酸 (340 μL, 4.6 mmol) を滴下し、室温に戻し、3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 mL) を加え、さらに 20 分攪拌した後、水層をジクロロメタン (3 x 8 mL) で抽出

50

した。合わせた有機層を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、深緑色固体として5-(ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(54 mg, 収率89.2%)を得た。

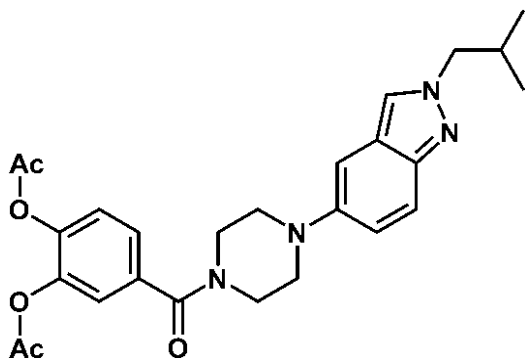
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.94 (6H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.36 (1H, sep, $J = 6.8\text{ Hz}$), 3.09 (8H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$), 4.14 (2H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 9.4, 2.3\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 9.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 0.8\text{ Hz}$)

【0098】

工程4

5-(4-(3,4-アセトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾールの製造

【化29】



乾燥した二頸試験管をアルゴン置換し、無水ジクロロメタン(1.3 mL)に溶解した5-(ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(54 mg, 0.21 mmol)とトリエチルアミン(680 μL , 0.57 mmol)を加えた。無水ジクロロメタン(500 μL)に溶解した3,4-ジアセトキシ安息香酸クロライド(47 mg, 0.18 mmol)をゆっくり滴下した後、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧留去し、酢酸エチル(8 mL)と水(10 mL)を加えて分液した。水層を酢酸エチル(2 \times 6 mL)で抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2 90/10)で精製することにより、深緑色固体として5-(4-(3,4-アセトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(58 mg, 収率58.0%)を得た。

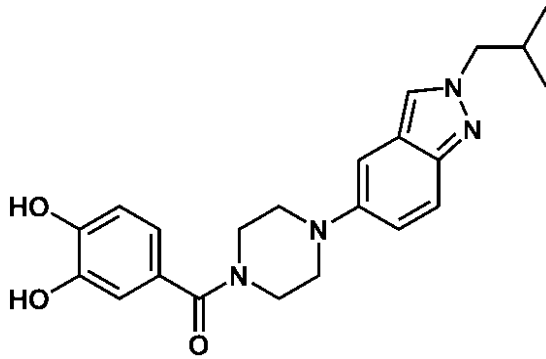
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.94 (6H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.30 - 2.38 (7H, m), 3.09 - 3.17 (4H, br), 3.69 - 3.94 (4H, br), 4.15 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 1.9\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J = 9.3, 2.2\text{ Hz}$), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s)

【0099】

工程5

5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾールの製造

【化30】



10

乾燥した50 mL容二頸試験管をアルゴン置換し、脱水メタノール(5 mL)に溶解した5-(4-(3,4-アセトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(58 mg, 0.12 mmol)を加えた。脱水メタノール(4 mL)に溶解した酢酸アンモニウム(56 mg, 0.72 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルを加えた後、ジクロロメタンを加え、再び減圧留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2 90/10)で精製することにより、淡黄色固体として5-(4-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-イソブチル-2H-インダゾール(36 mg, 収率75.3%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.34 (1H, sep, $J = 6.8$ Hz), 3.04 (4H, br s), 3.65-3.85 (4H, br), 4.15 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (2H, s), 6.89-6.91 (2H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 9.3, 1.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.76 (1H, s)

【0100】

以下の実験例では、モデル生物としてイネおよびシロイヌナズナを用いて本開示の化合物(I)またはその塩のブラシノライド(BL)アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性を評価したが、本開示の化合物(I)またはその塩が適用できる植物はこれらに限定されるものではない。

30

【0101】

実験例1

イネにおける第二葉身屈曲試験

(原理)

BLアゴニスト活性を有する化合物をイネに適用すると、用量依存的にイネの第二葉身が屈曲することから、この角度を測定することでBLアゴニスト活性を評価した。

【0102】

(方法)

短銀坊主種子を2%次亜塩素酸ナトリウム水溶液に1分間浸し、滅菌水で3回洗浄した。これを滅菌水中において2日間28°Cで静置し、発芽した種子を1%アガロース培地に移した。28°Cで4日間静置し、育ったイネの第二葉身基部にインドール-3-酢酸(IAA、25 nmol)と実施例1の化合物の各濃度のエタノール溶液(0.01~10 nmol)、ポジティブコントロールとしてのブラシノライド(BL、1 nmol)、またはネガティブコントロールとしてのエタノール(EtOH)を投与し、28°Cで2日間静置した。その後、第二葉身の屈曲角度を測定した。

40

【0103】

(結果)

その結果、実施例1の化合物は用量依存的にイネの葉身を屈曲させ、BLアゴニスト活性を示した(図1)。

【0104】

50

実験例 2

シロイヌナズナの胚軸測定試験

(原理)

シロイヌナズナ等の双子葉類植物は、明所で育成した場合、胚軸が伸びず、子葉が展開する光形態形成を示す。一方暗所で育成した場合、胚軸が伸長し、子葉が展開しない「もやし」状の形態を示す。さらに暗所でブラシノステロイド生合成阻害剤であるブラシナゾール (Brz) を添加した条件で生育した双子葉植物は、胚軸が短くなり、子葉が開く「暗所光形態形成」を示す。この特徴を元に、暗所で生育したシロイヌナズナの胚軸の長さを測定することによって、本開示の化合物の BL アゴニストまたはアンタゴニスト活性の有無を確認した。

10

【0105】

(方法)

シロイヌナズナ種子 Col-0 を、0.5% トリトン-X を含む 70% エタノールに浸し、30 分間攪拌した。これを 99% エタノールに移して 1 分間攪拌し、滅菌ろ紙上で乾燥させた。各種濃度 (10 ~ 100 μ M) の実施例 2 または 3 の化合物のジメチルスルホキシド溶液、コントロールとしてのジメチルスルホキシド (DMSO)、または Brz のジメチルスルホキシド溶液 (1 または 3 μ M) を含む 1/2 MS 培地 (1.5% スクロースおよび 0.9% 寒天を含む) 15 mL に、前記の乾燥種子を約 50 粒ずつまき、4 で 2 日間春化処理をした。その後、22 のインキュベータに移し、明所で 4 時間静置した後、暗所で 7 日間培養した。成長した胚軸を並べて画像処理し、Image J を用いて胚軸の長さを測定した。

20

【0106】

(結果)

Brz を添加した場合、DMSO を添加した場合と比較して、用量依存的に胚軸伸長が阻害された (図 2-1)。また、実施例 2 および 3 の化合物はいずれも、Brz を添加した場合と同様に、用量依存的に胚軸伸長を阻害し、BL アンタゴニスト活性を示した (図 2-2、図 2-3)。

【0107】

実験例 3

遺伝子発現解析

(原理)

BR によって発現が調節される遺伝子の数は数千にもおよぶ。以下に BR の作用に関係する遺伝子の代表例とその機能の一覧表を示す。

30

【表 1】

表 1
BRの作用に関係する主な遺伝子とその機能

BRにより発現が促進される遺伝子	
遺伝子	遺伝子産物あるいはその働き
TCH4	キシログルカンエンドトランスグリコシラーゼ
CanTUB	βチューブリン (細胞の伸長方向決定)
CycD3	D型サイクリン (細胞周期の進行制御)
OPR3	12-オキシファイトジエン酸還元酵素 (ジャスモン酸合成)
ACR2	アミノシクロプロパンカルボン酸合成酵素 (エチレン合成)
Hsp70	熱ショックタンパク質
IAA19	オーキシン早期応答性遺伝子
SAUR-AC1	オーキシン早期応答性遺伝子
BU1 (イネ)	BR情報伝達因子 (イネ葉身屈曲)
BAS1	BRC-26水酸化酵素CYP734A1 (不活性化)

10

BRにより発現が抑制される遺伝子	
遺伝子	遺伝子産物あるいはその働き
BRI1	BR受容体
CPD	BRC-3位酸化酵素CYP90A1
BR-6-ox	BRC-6酸化酵素CYP85A1/CYPA2
DWF4	BRC-22位水酸化酵素CYP90B1
ROT3/CYP90D1	BRC-23位水酸化酵素CYP90C1/CYP90D11
AKT2	カリウム膜の通過 (チャネル)
ERF1	エチレン応答シス配列に結合する転写因子
PAP1/IAA26	オーキシン応答シス配列に結合する転写因子ARFの抑制

20

【0108】

上記の遺伝子からBRの有無による感受性が高いとされている遺伝子を選び、リアルタイムPCRにおける発現量を比較し、植物体における遺伝子量を測定し、アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性を調べた。なお、本明細書および添付の図面において、SAUR-AC1は「SAUR」、BR-6-OXは「BR-6-OX2」とも称する。

30

実施例1の化合物については、BRによって発現が抑制される遺伝子であるCPDとBR-6-OXについて、その発現量を調べた。

実施例2および3の化合物については、BRによって発現が促進される遺伝子の中からBAS1、SAUR、TCH4、およびIAA19、BRによって発現が抑制される遺伝子の中からBR-6-OXについて、その発現量を調べた。

実施例5および6の化合物については、BRによって発現が抑制される遺伝子の中からDWF4、BR-6-OX2、およびCPD、BRによって発現が促進される遺伝子の中からSAUR-AC1、BAS1、およびIAA19について、その発現量を調べた。

40

【0109】

(方法)

RNA抽出

RNAの抽出には、Rneasy Plant Mini Kit (キアゲン社製)を用いた。

実験例2と同様の手順で生育したシロイヌナズナを約50mg量り取り、ファルコンチューブに保存し、RLTバッファとメルカプトエタノールを入れた(10μLメルカプトエタノール/1mL RLTバッファ)。実施例1の化合物については、10または30μMの化合物を添加して培養したもの、DMSOを添加して培養したもの、100μMのBLを添加して培養したもの、および3μMのBrzを添加して培養したものを比較

50

した。実施例 2 または 3 の化合物については、 $100 \mu\text{M}$ の化合物を添加して培養したもの、 DMSO を添加して培養したもの、および $100 \mu\text{M}$ の Brz を添加して培養したものを比較した。実施例 5 の化合物については、 $10 \mu\text{M}$ または $30 \mu\text{M}$ の化合物を添加して培養したもの、 DMSO を添加して培養したもの、および 100nM の BL を添加して培養したものを比較した。実施例 6 の化合物については、 $0.1 \mu\text{M}$ または $0.3 \mu\text{M}$ の化合物を添加して培養したもの、 DMSO を添加して培養したもの、および 100nM の BL を添加して培養したものを比較した。

- 80 で凍結させたサンプルを乳棒と乳鉢を用いて手早くすりつぶし、ファルコンチューブに移した。これを RLT バッファー $450 \mu\text{L}$ に溶解し、 8000rpm 、室温で 5 分間ボルテックスした。この上清を lilac カラムに入れ、 $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 2 分間遠心した。沈殿物を吸わないように上清を新しいエッペンチューブに移し、 100% エタノールを $225 \mu\text{L}$ 加えた。すばやくピペティングで攪拌し、 pink カラムに入れて $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 1 分間遠心した。通過画分を捨て、 RW1 バッファーを $700 \mu\text{L}$ 加えて $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 1 分間遠心した。新しいチューブに付け替えて RPE バッファーを $500 \mu\text{L}$ 加え、 $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 2 分間遠心した。通過画分を捨て、 $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 1 分間遠心した後、新しいチューブに移し、 RNase free 水を $50 \mu\text{L}$ 加え、 $13,000 \text{rpm}$ 、室温で 1 分間遠心し、吸光度測定を行った。 RNA の吸光度は 25 倍希釈で吸光度 (A_{260}) = 濃度 ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$) となるため、この式を用いて濃度を算出した。

【0110】

cDNA 合成

上記で抽出した RNA を RNA 量が $1 \mu\text{g}/20 \mu\text{L}$ になるよう RNase Free 滅菌水で希釈し、チューブに分注した。 $\text{TaKaRa PrimeScript RT reagent Kit}$ を用いて反応液を作製した。反応液の組成を以下に示す。反応液を 37 で 15 分間、85 で 5 秒間インキュベートし、逆転写反応を行った。反応終了後、滅菌水を $80 \mu\text{L}$ 添加した。

【表 2】

表 2
cDNA 反応液の組成

試薬	μL
Total RNA	n
RNase Free dH_2O	13-n
5×PrimeScript Buffer (for Real Time)	4
PrimeScript RT Enzyme Mix I	1
Oligo dT Primer ($50 \mu\text{M}$)	1
Random 6 mers ($100 \mu\text{M}$)	1
計	20

【0111】

リアルタイム PCR による遺伝子発現解析

リアルタイム PCR は PCR 産物をリアルタイムでモニタリングするため、指数関数的増幅領域で DNA の正確な定量を行うことができる。PCR では DNA は指数関数的に増幅し、最後には定常状態に達する。本実験では検出方法として、インターカレーター法を用いた。インターカレーター法とはポリメラーゼ反応によって合成された二本鎖 DNA にインターカレーターが結合すると、試薬が蛍光を発し、その蛍光強度を検出することで増幅 DNA の定量を行う手法である。PCR 増幅産物が蛍光検出できる濃度になると、増幅曲線は立ち上がり始める。そのため、最初に存在している DNA が多いものほど、立ち上がり始めも早くなる。適当な蛍光強度で閾値 ($\text{Ct (Threshold Cycle)}$ 値) を設定すると、その Ct 値に達するまでのサイクル数は最初に存在している DNA の

量に比例する。本実験では、解析方法として、Ct法を用いた。これは、検量線を用いずキャリブレーターとのCt値の差を相対量に換算する方法である。本実験においては恒常的に発現していると考えられるアクチンをキャリブレーターとして用い、アクチンの発現量を基準とした相対定量を行った。試薬はSYBR (登録商標) Premix Ex TaqTM II (Tli RNaseH Plus) (Takara)を用い、マイクロチューブに試薬類を混ぜ合わせた。反応液の組成を以下に示す。サーマルサイクラーはTakaraのThermal cycler Diceを用いた。

【表3】

表3
リアルタイムPCR反応液の組成

試薬	μL
SYBR Premix Ex Taq II	12.5
滅菌水	7.3
フォワードプライマー	0.1
リバースプライマー	0.1
cDNA	2.5
計	25

10

【0112】

20

(結果)

実施例1の化合物は、DMSOと比較して、CPDとBR-6-OXの発現量を用量依存的に減少させ、BLアゴニスト活性を示した(図3-1~図3-2)。

実施例2および3の化合物は、DMSOと比較して、BAS1、SAUR、TCH4、およびIAA19の発現量を減少させ、BR-6-OXの発現量を増加させ、BLアンタゴニスト活性を示した(図3-3~図3-7)。

実施例5および6の化合物は、DMSOと比較して、全ての遺伝子の発現量を変化させ、特に実施例5の化合物はSAUR-AC1、BAS1、およびIAA19においてBLと同様の作用を示し(図3-8~図3-13)、実施例6の化合物はSAUR-AC1、IAA19、およびCPDにおいてBLと同様の作用を示した(図3-14~図3-19)。

30

【産業上の利用可能性】

【0113】

本開示の化合物(I)またはその塩は、BR様アゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有することから、植物の成長調節剤、例えば植物の成長促進剤または成長抑制剤として有用である。

【 図 1 】

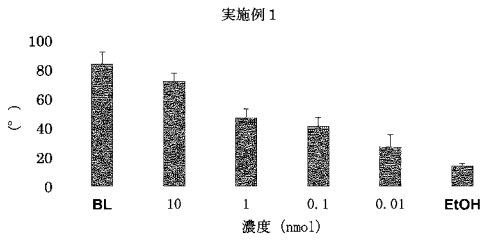


図 1

【 図 2 - 2 】

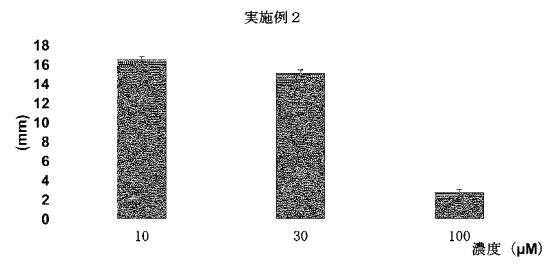


図 2 - 2

【 図 2 - 1 】

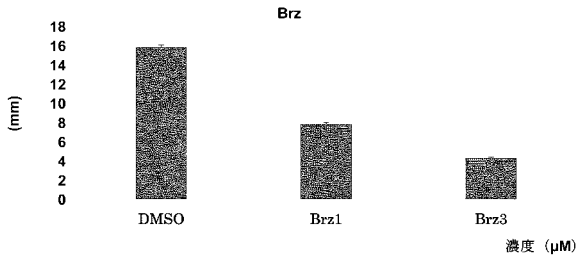


図 2 - 1

【 図 2 - 3 】

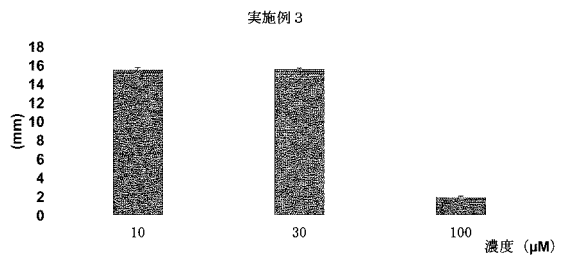


図 2 - 3

【 図 3 - 1 】

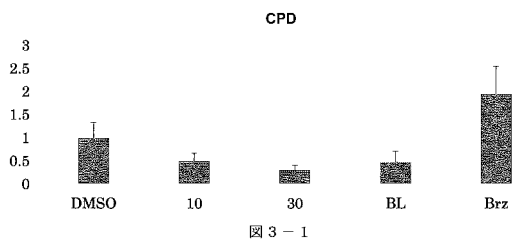


図 3 - 1

【 図 3 - 3 】

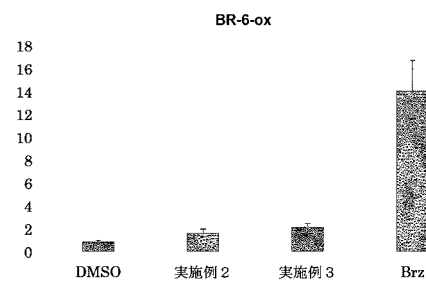


図 3 - 3

【 図 3 - 2 】

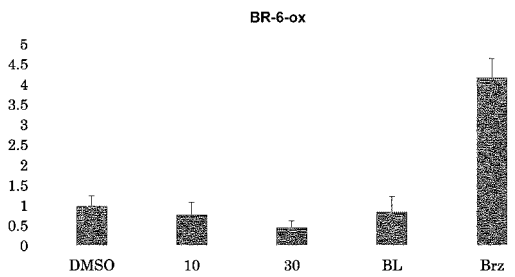


図 3 - 2

【 図 3 - 4 】

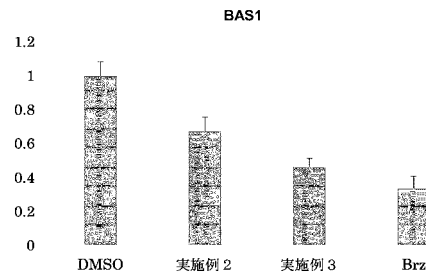


図 3 - 4

【 図 3 - 5 】

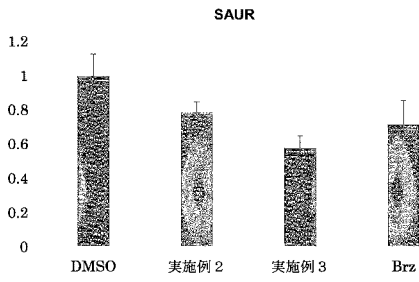


图 3 - 5

【 图 3 - 7 】

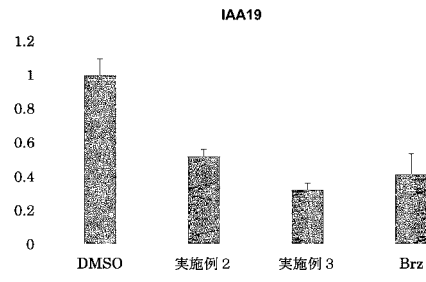


图 3 - 7

【 图 3 - 6 】

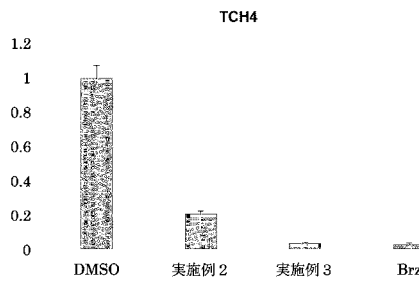


图 3 - 6

【 图 3 - 8 】

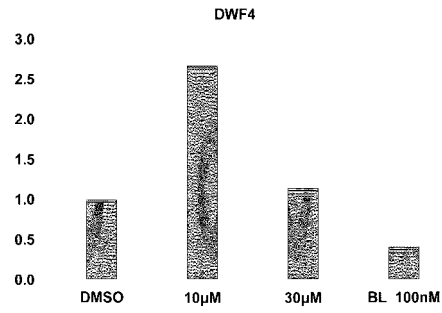


图 3 - 8

【 图 3 - 9 】

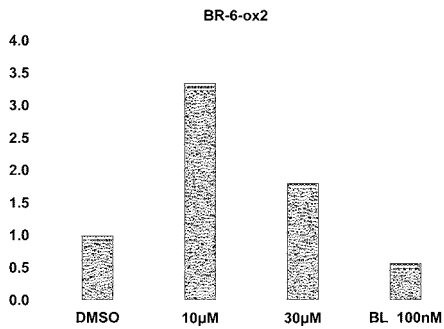


图 3 - 9

【 图 3 - 1 1 】

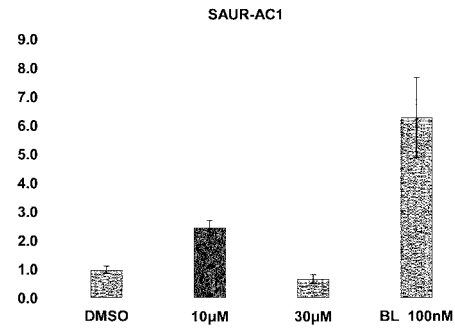


图 3 - 1 1

【 图 3 - 1 0 】

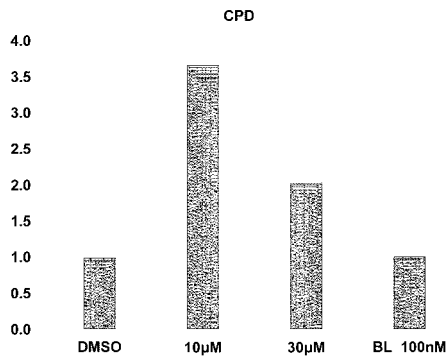


图 3 - 1 0

【 图 3 - 1 2 】

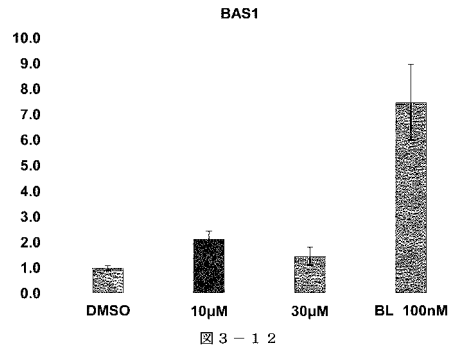
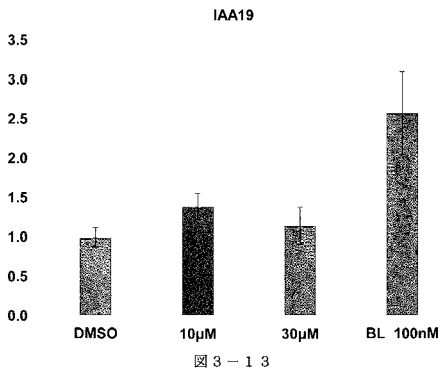
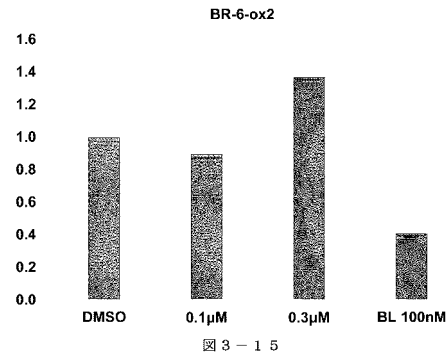


图 3 - 1 2

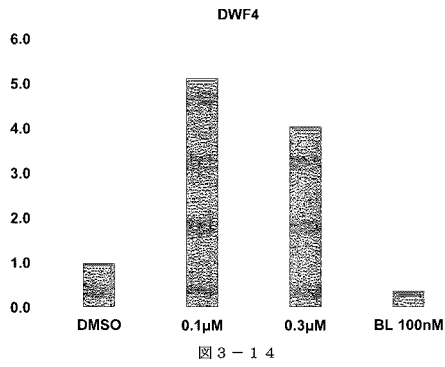
【 図 3 - 1 3 】



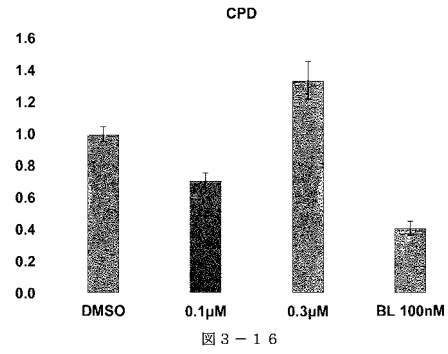
【 図 3 - 1 5 】



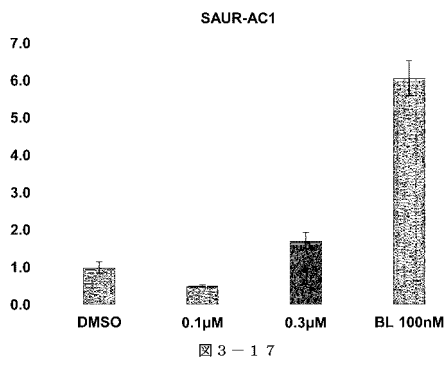
【 図 3 - 1 4 】



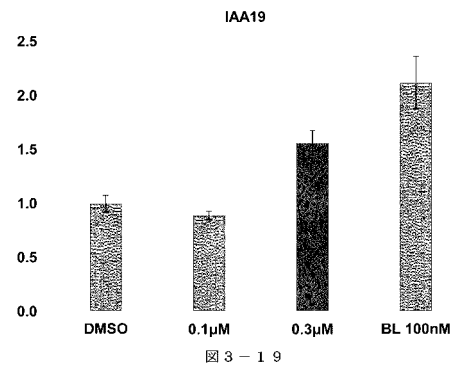
【 図 3 - 1 6 】



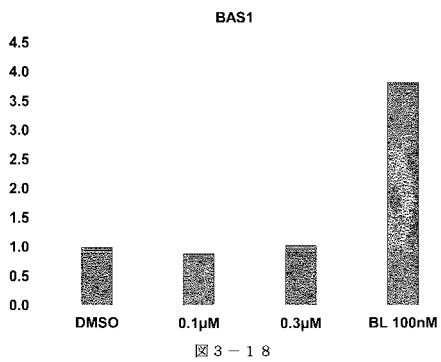
【 図 3 - 1 7 】



【 図 3 - 1 9 】



【 図 3 - 1 8 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/008083
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. C07D231/56(2006.01)i, A01N43/60(2006.01)i, A01P21/00(2006.01)i, C07D295/192(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. C07D231/56, A01N43/60, A01P21/00, C07D295/192 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] US: American Chemical Society [retrieved on 04 April 2018], Retrieved from STN, Registry no. 2037686-66-9 (Entered STN: 25 Nov. 2016), 1331021-48-7 (Entered STN: 11 Sep. 2011), 1325846-54-5 (Entered STN: 31 Aug. 2011), 1325569-55-8 (Entered STN: 30 Aug. 2011), 1325191-73-8 (Entered STN: 29 Aug. 2011), 1323820-58-1 (Entered STN: 26 Aug. 2011), 1302567-28-7, 1302567-04-9 (Entered STN: 29 May. 2011), 1297858-64-0 (Entered STN: 20 May 2011), 1277598-37-4 (Entered STN: 10 Apr. 2011), 1118837-17-4 (Entered STN: 11 Mar. 2009), 1036684-06-6 (Entered SIN: 28 Jul. 2008), 1009428-52-7 (Entered SIN: 21 Mar. 2008), 949851-61-0 (Entered SIN: 09 Oct. 2007), 931649-07-9 (Entered SIN: 22 Apr. 2007), 927134-89-2 (Entered SIN: 18 Mar. 2007), 927042-88-4 (Entered SIN: 18 Mar. 2007), 351039-44-6 (Entered SIN: 10 Aug. 2001), 309731-02-0 (Entered SIN: 19 Dec. 2000)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 April 2018 (04.04.2018)		Date of mailing of the international search report 22 May 2018 (22.05.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/008083

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAIABASE REGISTRY [Online] US: American Chemical Society [retrieved on 04 April 2018], Retrieved from SIN, Registry no. 864664-39-1 (Entered SIN: 07 Oct. 2005), 420806-48-0 (Entered SIN: 23 May 2002)	1-6
X	WO 2017/016914 A1 (BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT) 02 February 2017, entire text, in particular, claims, compounds 327, 330, 335, 336 & AR 105460 A	1-4, 6-7, 11-13, 16
X	JP 2014-520776 A (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 25 August 2014, entire text, in particular, compound I.1-210, paragraphs [0410]-[0412] & US 2014/0302987 A1, compound I.1-201, paragraphs [0535]-[0537] & WO 2013/004652 A1 & EP 2729007 A1 & CN 103957711 A	1-2, 4-5, 7, 11-16
X	GUILLET, Jerome et al., "Synthesis and biological evaluation of 7-aza-indole derivatives, synthetic cytokinin analogues", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, no. 7, pp. 1934-1937, ISSN 0960-894X, in particular, compounds 4d, 6d, p. 1934	1-2, 6-7, 11-16
X	ZOUHAR, Jan et al., "Sorting inhibitors (Sort ins): Chemical compounds to study vacuolar sorting in Arabidopsis", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, vol. 101, no. 25, pp. 9497-9501, ISSN 0027-8424, in particular, fig. 1C, sortin 3	1, 4-6
A	TAKIMOTO, Seisuke et al., "In silico exploration for agonists/antagonists of brassinolide", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, vol. 26, no. 7, pp. 1709-1714, ISSN 0960-894X, in particular, compounds 11, 12	1-16
P, X	SUGIURA, Airi et al., "Discovery of a nonsteroidal brassinolide-like compound, NSBR1", Journal of Pesticide Science, 2017 (Published online 03 August 2017), vol. 42, no. 3, pp. 105-111, ISSN 1348-589X, in particular, fig. 3	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/008083

<Subject of examination>

The invention as in claims 1-16 pertains to a compound represented by formula (I), and the compound represented by formula (I) includes a large number of compounds. However, only created compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and are disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, examination was conducted on the features supported and disclosed by the description, i.e., within a reasonable scope centered around compounds represented by formulae (I'), (I''), and (I''') set forth in claim 8.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 0 8 0 8 3													
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D231/56(2006.01)i, A01N43/60(2006.01)i, A01P21/00(2006.01)i, C07D295/192(2006.01)i															
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D231/56, A01N43/60, A01P21/00, C07D295/192															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2018年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2018年	日本国実用新案登録公報	1996-2018年	日本国登録実用新案公報	1994-2018年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2018年														
日本国実用新案登録公報	1996-2018年														
日本国登録実用新案公報	1994-2018年														
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)															
C. 関連すると認められる文献															
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号													
X	DATABASE REGISTRY [Online] US: American Chemical Society [retrieved on 2018.04.04], Retrieved from STN, Registry No. 2037686-66-9 (Entered STN: 25 Nov 2016), 1331021-48-7 (Entered STN: 11 Sep 2011), 1325846-54-5 (Entered STN: 31 Aug 2011), 1325569-55-8 (Entered STN: 30 Aug 2011), 1325191-73-8 (Entered STN: 29 Aug 2011), 1323820-58-1 (Entered STN: 26 Aug 2011), 1302567-28-7, 1302567-04-9 (Entered STN: 29 May 2011), 1297858-64-0 (Entered STN: 20 May 2011), 1277598-37-4 (Entered STN: 10 Apr 2011), 1118837-17-4 (Entered STN: 11 Mar 2009),	1-8													
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。															
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献														
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの														
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの														
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの														
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献														
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
国際調査を完了した日 04.04.2018		国際調査報告の発送日 22.05.2018													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 素子	4 P 2939												
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492												

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2018/008083
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	1036684-06-6 (Entered STN: 28 Jul 2008), 1009428-52-7 (Entered STN: 21 Mar 2008), 949851-61-0 (Entered STN: 09 Oct 2007), 931649-07-9 (Entered STN: 22 Apr 2007), 927134-89-2 (Entered STN: 18 Mar 2007), 927042-88-4 (Entered STN: 18 Mar 2007), 351039-44-6 (Entered STN: 10 Aug 2001), 309731-02-0 (Entered STN: 19 Dec 2000)	
X	DATABASE REGISTRY [Online] US: American Chemical Society [retrieved on 2018.04.04], Retrieved from STN, Registry No. 864664-39-1 (Entered STN: 07 Oct 2005), 420806-48-0 (Entered STN: 23 May 2002)	1-6
X	WO 2017/016914 A1 (BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT) 2017.02.02, 全文、特に、特許請求の範囲、化合物 327, 330, 335, 336 & AR 105460 A	1-4, 6-7, 11-13, 16
X	JP 2014-520776 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティイー・ゲー・エム・ベー・ハー) 2014.08.25, 全文、特に、化合物 I.1-210、段落[0410]-[0412] & US 2014/0302987 A1, 化合物 I.1-201, 段落[0535]-[0537] & WO 2013/004652 A1 & EP 2729007 A1 & CN 103957711 A	1-2, 4-5, 7, 11-16
X	GUILLARD, Jerome et al., Synthesis and biological evaluation of 7-azaindole derivatives, synthetic cytokinin analogues, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol.17, No.7, pp.1934-1937, ISSN 0960-894X, 特に、化合物 4d, 6d、第 1934 頁	1-2, 6-7, 11-16
X	ZOUHAR, Jan et al., Sorting inhibitors (Sortins): Chemical compounds to study vacuolar sorting in Arabidopsis, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, Vol.101, No.25, pp.9497-9501, ISSN 0027-8424, 特に、Fig.1C, Sortin3	1, 4-6
A	TAKIMOTO, Seisuke et al., In silico exploration for agonists/antagonists of brassinolide, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, Vol.26, No.7, pp.1709-1714, ISSN 0960-894X, 特に、化合物 11, 12	1-16

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/008083
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	SUGIURA, Airi et al., Discovery of a nonsteroidal brassinolide-like compound, NSBR1, Journal of Pesticide Science, 2017 (Published online 2017.08.03), Vol.42, No.3, pp.105-111, ISSN 1348-589X, 特に、Fig.3	1-16

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2018/008083

<調査の対象について>

請求項1-16に係る発明は、式(I)で示される化合物に関するものであるが、式(I)で示される化合物は、非常に多数の化合物を包含するものである。しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごく僅かな部分に過ぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、請求項8に記載の式(I')、式(I'')、式(I''')で表される化合物を中心に合理的な範囲について行った。

フロントページの続き

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

(72)発明者 瀧本 征佑

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 幌岩 真理

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 宮川 恒

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 松尾 美登理

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

Fターム(参考) 4H011 AB03 BB09 DA02 DA12 DD01 DE15 DF04

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。