

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6001168号  
(P6001168)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 317/18 (2006. 01)

C O 7 D 317/18

C O 7 D 317/72 (2006. 01)

C O 7 D 317/72 C S P

C O 7 D 317/20 (2006. 01)

C O 7 D 317/20

A 6 1 K 31/357 (2006. 01)

A 6 1 K 31/357

A 6 1 P 21/02 (2006. 01)

A 6 1 P 21/02

請求項の数 15 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-517189 (P2015-517189)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月14日 (2013. 6. 14)  
 (65) 公表番号 特表2015-531746 (P2015-531746A)  
 (43) 公表日 平成27年11月5日 (2015. 11. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2013/005279  
 (87) 国際公開番号 W02013/187727  
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)  
 審査請求日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)  
 (31) 優先権主張番号 61/660, 064  
 (32) 優先日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514319995  
 バイオ-ファーム ソリューションズ カ  
 ンパニー リミテッド  
 B I O - P H A R M S O L U T I O N S  
 C O . , L T D .  
 大韓民国 キョンギ-ド 443-270  
 、スウォン-シ、ヨントン-グ、クワンギ  
 ヨ-ロ、145、アドバンスト インステ  
 イチュート オブ コンバージェンス テ  
 クノロジー、ディー1 ビルディング、ピ  
 ー1 エフ  
 (74) 代理人 110000729  
 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所

最終頁に続く

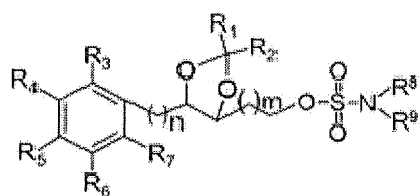
(54) 【発明の名称】 フェニルアルキルスルファメート化合物及びこれを含有する筋弛緩剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 (1) で示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 1】



(1)

10

上記式において、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立的に水素、 $C_1 - C_5$  アルキル基及び  $C_6 - C_{10}$  アリール基からなる群より選ばれるか、 $R_1$  及び  $R_2$  は、炭素原子と結合して  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基を形成し；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$  アルキル基、ニトロ基及び置換されていないか、又は  $C_1 - C_3$  アルキル-置換されたアミン基からなる群より選ばれ；

$R_8$  及び  $R_9$  は、それぞれ独立的には水素又は  $C_1 - C_3$  アルキル基であり；

$n$  及び  $m$  は、それぞれ独立的に 0 ~ 2 の整数である。

20

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、それぞれ独立的に水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれるか、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、炭素原子と結合して C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> シクルロアルキル基を形成し、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は両方とも水素ではない、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 3】

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は、それぞれ独立的に水素、塩素、フッ素、ヨウ素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基、ニトロ基及び置換されていないか又はメチル - 置換されたアミン基からなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 4】

R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は水素である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 5】

n 及び m はそれぞれ独立的に 0 又は 1 の整数である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 6】

上記化合物は、

- (1) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (2) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (3) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (4) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (5) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (6) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (7) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (8) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (9) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (10) (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (11) (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (12) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (13) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (14) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (15) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (16) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (17) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;

- ( 1 8 ) ( 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 1 9 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 0 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 1 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 2 ) ( 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 3 ) ( 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 4 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 5 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 6 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 7 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 8 ) ( 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 9 ) ( 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 0 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 1 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 2 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 3 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 4 ) ( 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 5 ) ( 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 6 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 7 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 8 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 9 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 0 ) ( 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 1 ) ( 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 2 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

10

20

30

40

50

- ( 4 4 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 5 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 6 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 7 ) ( 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 8 ) ( 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 9 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 0 ) ( 5 - ( 2 - メチルアミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 1 ) ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 2 ) ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 3 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 4 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 5 ) 2 - ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 5 6 ) 2 - ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 5 7 ) 2 - ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 5 8 ) 2 - ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 5 9 ) ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 6 0 ) ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 6 1 ) ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 6 2 ) ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 6 3 ) 2 - ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 6 4 ) 2 - ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 6 5 ) 2 - ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 6 6 ) 2 - ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 6 7 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 6 8 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

10

20

30

40

50

- ( 6 9 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 7 0 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 7 1 ) ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 7 2 ) ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 7 3 ) ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 7 4 ) ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 7 5 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 7 6 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;
- ( 7 7 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ; 及び
- ( 7 8 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート

10

20

からなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

上記化合物は、

- ( 1 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 ) ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 2 5 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 4 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 4 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ; 及び
- ( 6 4 ) 2 - ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

30

からなる群より選ばれる、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 8】

上記化合物はラセミ体、光学異性体、部分立体異性体 ( diastereomer )、光学異性体の混合物、又は部分立体異性体の混合物の形態である、請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許用可能な塩。

【請求項 9】

薬学的に許容可能な塩は、化合物を無機酸、有機酸、アミノ酸、スルホン酸、アルカリ金属、又はアンモニウムイオンと反応させることにより生成される、請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を

50

活性成分として含む、筋攣縮関連疾病の予防又は治療用の組成物。

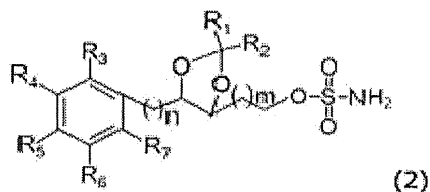
【請求項 1 1】

上記筋攣縮関連疾病は、椎間板ヘルニア、脊髄血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性麻痺、脊髄損傷後遺症、頭部損傷後遺症、及び脊髄小脳変性症からなる群より選ばれる、請求項 1 0 に記載の筋攣縮関連疾病の予防又は治療用の組成物。

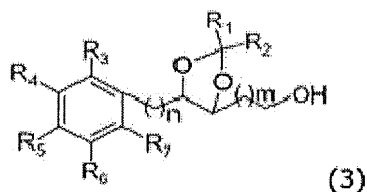
【請求項 1 2】

(a) 下記化学式 (3) で表される化合物のスルファモイル化 (sulfamation) を行う段階を含む下記化学式 (2) で表される化合物の製造方法：

【化 2】



10



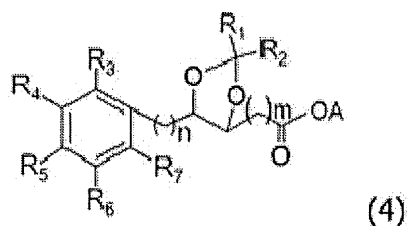
20

上記式において、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$  及び  $m$  は、請求項 1 で定義された通りである。

【請求項 1 3】

上記製造方法は、段階 (a) の前に下記化学式 (4) で表される化合物を還元剤と反応させて、化学式 (3) の化合物を形成する段階を更に含む、請求項 1 2 に記載の製造方法。

【化 3】



30

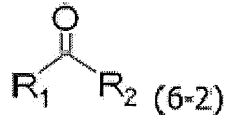
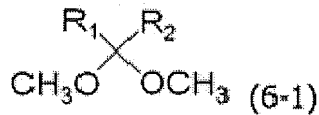
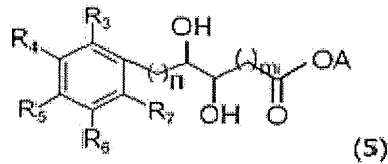
上記式において、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$  及び  $m$  は請求項 1 で定義された通り、 $A$  は  $C_1 - C_3$  アルコキシ  $C_1 - C_3$  アルキルである。

【請求項 1 4】

上記製造方法は、下記化学式 (5) で表される化合物を酸及び下記化学式 (6 - 1) 又は化学式 (6 - 2) で表される化合物と反応させて、化学式 (4) の化合物を形成する段階を更に含む、請求項 1 3 に記載の製造方法：

40

## 【化 4】



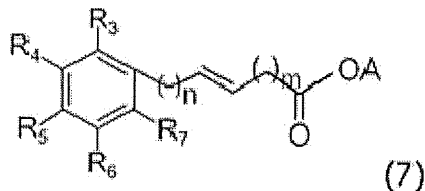
10

上記式において、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及び $A$ は、請求項 16 で定義された通りである。

## 【請求項 15】

上記製造方法は、下記化学式 (7) で表される化合物のジヒドロキシル化を酸化剤により行って化学式 (5) の化合物を形成する段階を更に含む、請求項 14 に記載の製造方法：

## 【化 5】



20

上記式において、 $R_3 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及び $A$ は請求項 16 で定義された通りである。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規なフェニルアルキルスルファメート化合物、筋弛緩及び筋攣縮関連疾病の予防又は治療方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

筋緊張症 (myotony) 又は攣縮 (spasm) は、頭部損傷の後遺症として頻繁に観察されており、治療が難しい。

## 【0003】

筋緊張症は、筋緊張度の増加による骨格筋機能障害の一つであり、負傷による中枢神経系の損傷、及びその他様々な原因によって引き起こされる。筋緊張度増加の原因には姿勢異常、疲労、脊椎の退行性変化などがある。また、筋緊張症は、日常生活に深刻な障害を引き起こす骨格筋硬直や痙性麻痺を含む多様な原因のうちの一つによって誘導され得る。特に、痙性麻痺は手足の緊張、硬直、歩行困難などのような兆候を含めて、日常生活に深刻な障害を引き起こす。中枢作用性筋弛緩剤は、筋緊張度を緩和したり、過度に活性化した反射機能を減少させて筋弛緩を誘導するために、骨格筋機能の興奮に関連する受容体を遮断したり、骨格筋機能の抑制に関連する受容体を興奮させる。中枢作用性筋弛緩剤には、メトカルバモール (methocarbamol)、クロルメザノン (chlormezanone)、カリソプロドール (carisoprodol)、エペリゾン (eperisone)、フェンプロバミド (phenprobamide) などが含まれる。しかし、これら薬物は、脊髄介在ニューロンの単シナプス (monosynaptic)

40

50

pse) 形成及び多シナプス (polysynapse) 形成を抑制するように作用するため、中枢神経系の抑制と筋無緊張を含むという副作用を有する。

【 0 0 0 4 】

米国特許第 3, 3 1 3, 6 9 2 号には、副作用が著しく減少した中枢神経系薬物として有用なラセミカルバメート化合物が記載されている。米国特許第 2, 8 8 4, 4 4 4 号、米国特許第 2, 9 3 7, 1 1 9 号、及び米国特許第 3, 2 6 5, 7 2 7 号には、中枢神経系薬物として有用なジカルバメートが記載されており、米国特許第 2, 9 3 7, 1 1 9 号に記載の N - イソプロピル - 2 - メチル - 2 - プロピル - 1, 3 - プロパンジオール、ジカルバメートは、ソマ (Soma) という商品名で筋弛緩剤として市販された。筋弛緩剤は、骨格筋疾患に含まれる筋攣縮に関わる椎間板ヘルニア (herniation of intervertebral disk)、及び脊髄血管障害、脊髄の痙性麻痺、頸部脊椎症、脳性麻痺、外傷後遺症 (脊髄損傷、頭部損傷)、脊髄小脳変性症などの症状を改善する製剤として使われており、また筋弛緩剤は、麻酔補助剤としても使われている。

【 0 0 0 5 】

本明細書の全般にわたって多数の論文や特許文献が参照されており、引用文献は括弧内に記載されている。これら論文や特許文献に開示の内容は、その全体が本明細書に参考として挿入されて本発明及び本発明の属する技術分野の水準をより明確に説明している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

本発明者らは、多様な筋攣縮関連疾病の有効な治療に適用され得る、優れた活性度及び低毒性の新規な筋弛緩剤を開発するために鋭意研究した。その結果、本発明者らは、化学式 (1) で示されたフェニルアルキルスルファメート誘導体が、高度に向上した筋弛緩活性度と著しく減少した副作用を示すことを発見した。

【 0 0 0 7 】

よって、本発明の目的は、新規なフェニルアルキルスルファメート誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

本発明の他の目的は、筋弛緩方法を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明のまた他の目的は、筋攣縮関連疾病の予防又は治療方法を提供することにある。

【 0 0 1 0 】

本発明の更に他の目的は、筋攣縮関連疾病の予防又は治療用の組成物を提供することにある。

【 0 0 1 1 】

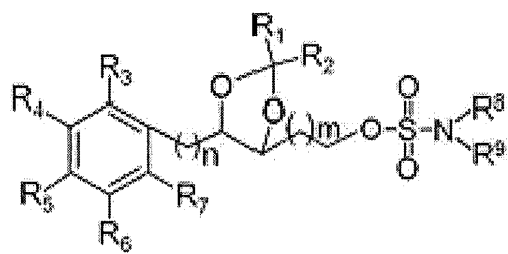
本発明の他の目的及び利点は、請求範囲及び図面と共に下記の発明の詳細な説明によって明確になる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明の一態様において、下記化学式 (1) で示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【化 1】



10

20

30

40

50



上記式において、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立的に水素、 $C_1 - C_5$  アルキル基及び  $C_6 - C_{10}$  アリール基からなる群より選ばれるか、 $R_1$  及び  $R_2$  は、炭素原子と結合して  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基を形成し；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$  アルキル基、ニトロ基、及び置換されていないか、又は  $C_1 - C_3$  アルキル - 置換されたアミン基からなる群より選ばれ；

$R_8$  及び  $R_9$  は、それぞれ独立的には水素又は  $C_1 - C_3$  アルキル基であり；

$n$  及び  $m$  は、それぞれ独立的に  $0 \sim 2$  の整数である。

【0013】

10

本発明者らは、多様な筋攣縮関連疾病の有効な治療に適用され得る、優れた活性度及び低毒性の新規な筋弛緩剤を開発しようと鋭意研究した。その結果、本発明者は、化学式(1)で示されるフェニルアルキルスルファメート誘導体が高度に向上した筋弛緩活性度及び著しく減少した副作用を示すことを発見した。

【0014】

本明細書で使用された用語“アルキル”は、飽和した直鎖型又は分枝型の炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、3次ブチル及びペンチルを意味する。本明細書で使用された“ $C_1 - C_5$  アルキル基”は、炭素数1～5のアルキル基を意味する。

【0015】

20

本明細書で使用された用語“アリール”は、芳香性を有する全体的又は部分的に不飽和の単環式又は多環式の炭素環を意味する。本発明のアリール基は、好ましくは、モノアリール又はビアリール(biaryl)である。

【0016】

本明細書で使用された用語“シクロアルキル”は、炭素及び水素原子を含む単環式又は多環式の飽和輪を意味する。

【0017】

具体的な実施形態によると、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立的に水素、 $C_1 - C_3$  アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれるか、 $R_1$  及び  $R_2$  は、炭素原子と結合して  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基を形成し、 $R_1$  及び  $R_2$  は両方とも水素ではない。

30

【0018】

具体的な実施形態によると、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立的に水素、塩素、フッ素、ヨウ素、 $C_1 - C_3$  アルキル基、ニトロ基、及び置換されていないか又はメチル - 置換されたアミン基からなる群より選択される。

【0019】

具体的な実施形態によると、 $R_8$  及び  $R_9$  は水素である。

【0020】

具体的な実施形態によると、 $n$  及び  $m$  はそれぞれ独立的に  $0$  又は  $1$  の整数である。

【0021】

より具体的な実施形態によると、上記化合物は、

40

(1) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；

(2) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；

(3) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；

(4) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート；

(5) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メチルスルファメート；

50

- ( 6 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 7 ) ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 8 ) ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 9 ) ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 10 ) ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 11 ) ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 12 ) ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 13 ) ( 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 14 ) ( 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 15 ) ( 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 16 ) ( 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 17 ) ( 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 18 ) ( 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 19 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 20 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 21 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 22 ) ( 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 23 ) ( 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 24 ) ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 25 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 26 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 27 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 28 ) ( 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 29 ) ( 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 30 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

10

20

30

40

50

- ( 3 1 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 2 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 3 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 4 ) ( 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 5 ) ( 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 6 ) ( 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 7 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 8 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 3 9 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 0 ) ( 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 1 ) ( 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 2 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 3 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 4 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 5 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 6 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 7 ) ( 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 8 ) ( 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 4 9 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 0 ) ( 5 - ( 2 - メチルアミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 1 ) ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 2 ) ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 3 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 4 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;
- ( 5 5 ) 2 - ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

10

20

30

40

50

( 5 6 ) 2 - ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 5 7 ) 2 - ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 5 8 ) 2 - ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 5 9 ) ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

( 6 0 ) ( 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

( 6 1 ) ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;

( 6 2 ) ( 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;

( 6 3 ) 2 - ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 4 ) 2 - ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 5 ) 2 - ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 6 ) 2 - ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 7 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 8 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 6 9 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 7 0 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

( 7 1 ) ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

( 7 2 ) ( 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;

( 7 3 ) ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;

( 7 4 ) ( 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;

( 7 5 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 7 6 ) 2 - ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート ;

( 7 7 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート ;

及び、

( 7 8 ) 2 - ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート

からなる群より選択される。

【 0 0 2 2 】

更に具体的な実施形態によると、上記化合物は、

10

20

30

40

50

( 1 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 2 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 3 ) ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 5 ) ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 25 ) ( 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 43 ) ( 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 44 ) ( 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ;  
 ( 54 ) ( 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート ; 及び、  
 ( 64 ) ( 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメートエチルスルファメート  
 からなる群より選択される。

10

## 【 0 0 2 3 】

20

具体的な実施形態によると、上記化合物はラセミ体、光学異性体、部分立体異性体、光学異性体の混合又は部分立体異性体の混合物の形態である。

## 【 0 0 2 4 】

実施例に示すように、本発明者らは、多様な立体化学の化合物を合成し、多角的な実験を通してこれらの筋弛緩活性度を研究した。

## 【 0 0 2 5 】

本明細書で使用された用語“光学異性体”は、一つ以上のキラル性炭素が存在するために互いに重ならない鏡像の2つの立体異性体のうちの一つを意味する。具体的な実施形態によると、本発明の光学異性体は、キラル性炭素C<sub>4</sub>及びC<sub>5</sub>が多様な立体 - 構造 ( stereo - configuration ) のものである。

30

## 【 0 0 2 6 】

本明細書で使用された用語“部分立体異性体 ( ジアステレオマー、diastereomer ) ”は、光学異性体ではない立体異性体を意味し、化合物の2つ以上の立体異性体が等価のキラル中心のうちの一つ以上 ( 全部ではない ) で異なる構造を有する場合に発生するため、互いに鏡像ではない。

## 【 0 0 2 7 】

本明細書で使用された用語“ラセミ体”は、相異なる立体 - 構造である2つの光学異性体が等量で、光学活性が欠如したものを意味する。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の化合物が特定の立体化学を有するものに限らないことは、以下の実施例から熟練した当業者には明白なことであろう。

40

具体的な実施形態によると、上記薬学的に許容可能な塩は、化合物を無機酸、有機酸、アミノ酸、スルホン酸、アルカリ金属、又はアンモニウムイオンと反応させることにより生成される。

## 【 0 0 2 9 】

本発明の薬学的に許容可能な塩は、本技術分野にて公知となった方法を用いることで製造可能であり、例えば、無機酸を有する塩、例えば塩化水素酸、臭素酸、硫酸、硫酸水素ナトリウム、ホスファート、ニトレート、及びカーボネート;と、有機酸を有する塩、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、グルコン酸、乳酸、ゲンチジン酸、フマル酸、ラクチオン酸、サ

50

リチル酸、トリフルオロ酢酸及びアセチルサルチル酸（アスピリン）；又はアミノ酸を有する塩、例えばグリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、セリン、システイン、シスチン、アスパラギン酸（aspartate）、グルタミン、リシン、アルギニン、チロシン及びプロリン；スルホン酸を有する塩、例えばメタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、及びトルエンスルホネート；アルカリ金属との反応による金属塩、例えばナトリウム及びカリウム；又はアンモニウムイオンを有する塩であるが、これらに限らない。

【 0 0 3 0 】

本発明の他の態様において、薬学的に有効な量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする個体に投与することを含む筋弛緩方法を提供する。

10

【 0 0 3 1 】

本発明の化合物に関する通常の説明を詳述したので、過度な重複を避けるために本明細書ではその記載を省略する。

本発明によると、本発明者は、本発明の化合物が筋弛緩活性度の向上のために有効に使用され得る場合、本発明の化合物の投与がマウスの握力（grip strength）、及び回転するロータロッド（rotarod）上での滞留時間を著しく増加させることを観察した。

【 0 0 3 2 】

本発明のまた他の態様において、薬学的に有効な量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする個体に投与することを含む筋攣縮関連疾病の予防又は治療方法を提供する。

20

【 0 0 3 3 】

議論した通り、本発明の化合物は、低毒性で筋弛緩に優れた活性度を有する塩であることから、多様な筋攣縮関連疾病の予防及び治療用治療剤として開発される潜在力を有する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用された用語“筋攣縮関連疾病”とは、機能障害性筋弛緩又は過度な筋緊張度による筋攣縮からもたされた疾病又は障害；或いは筋攣縮を含む疾病又は障害を意味する。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用された通り“筋攣縮”は、“筋緊張症”と互換して使用される。

30

【 0 0 3 6 】

具体的な実施形態によると、上記筋攣縮関連疾病は、椎間板ヘルニア、脊髄血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性麻痺、脊髄損傷後遺症、頭部損傷後遺症からなる群より選択される。

【 0 0 3 7 】

本発明のまた他の態様において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を活性成分として含む、筋攣縮関連疾病の予防又は治療用の組成物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物及びこれによって予防又は治療された疾病に関する通常の説明を詳述したので、過度な重複を避けるために、本明細書ではその記載を省略している。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の組成物は、薬学的に有効な量の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物として提供されることができる。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用された用語“薬学的に有効な量”とは、筋攣縮関連疾病を予防、緩和、治療するための効能及び作用を示して達成するのに十分な量を意味する。

【 0 0 4 1 】

本発明の薬学的組成物は、活性成分化合物だけでなく、薬学的に許容可能な担体を含む。本発明の薬学的組成物に含まれる薬学的に許容可能な担体は、通常薬剤の処方に使用されるもので、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、

50

澱粉、アカシアゴム、リン酸カリウム、アルジネート、ゼラチン、ケイ酸カリウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム、及びミネラルオイルなどが挙げられるが、これらに限らない。本発明による薬学的組成物は、潤滑剤、湿潤剤、甘味料、香味剤、乳化剤、懸濁剤、及び保存剤を更に含んでもよい。適した薬学的に許容可能な担体及び剤形の詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences（第19版、1995年）で見ることができる。

【0042】

本発明による薬学的組成物は、経口又は非経口投与が可能であり、具体的には非経口投与することができる。非経口投与としては、静脈内注入、皮下注入、筋肉注入、腹腔注入、経皮投与又は関節内注入で投与することができる。より具体的に、筋肉注射又は腹腔注入で投与する。

10

【0043】

本発明の薬学的組成物の適した投与量は、薬剤の処方方法、投与方法、患者の年齢、体重、性別、病的状態、飲食、投与時間、投与経路、排泄速度、及び使用された薬学的組成物に対する敏感度によって異なる。好ましくは、本発明の薬学的組成物は、1日投与量0.001～10000mg/kg（体重）で投与される。

【0044】

本技術分野の熟練者に知られている従来技術によると、本発明による薬学的組成物は、上述のように薬学的に許容可能な担体及び/又は賦形剤に剤型化して、単位容量形態及び多容量形態を含む様々な形態で提供される。剤形の非限定的な例としては、溶液、懸濁液又は油中乳液（emulsion in oil）又は水性媒質、エリクサー形（elixir）、粉末、顆粒、錠剤（tablet）及びカプセルを含むが、これらに限らず、分散剤又は安定剤を更に含めてもよい。

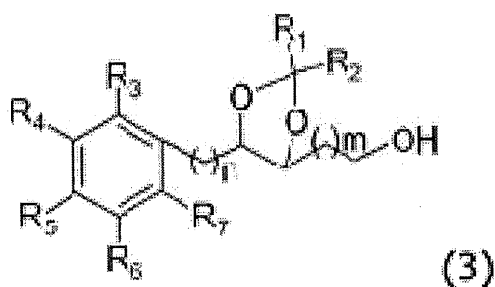
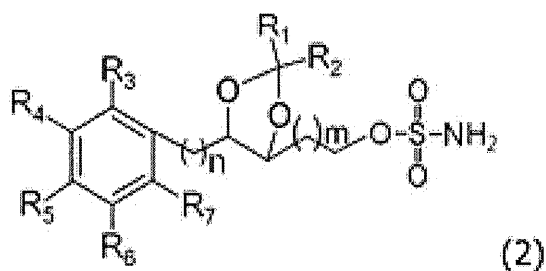
20

【0045】

本発明のまた他の態様において、（a）下記化学式（3）で示される化合物のスルファモイル化（sulfamation）を行う段階を含む下記化学式（2）で示される化合物の製造方法を提供する：

【化2】

30



40

上記の式において、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$ 及び $m$ は、化学式（1）で定義された通りである。

50

## 【 0 0 4 6 】

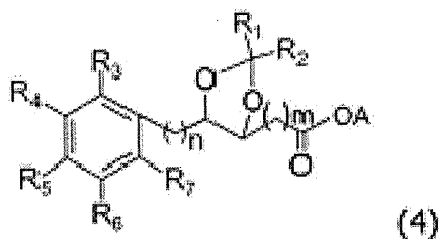
本明細書で使用された用語“スルファモイル化(sulfamation)”は、スルファメート基にアルコールのヒドロキシル基が置換される反応を意味する。スルファモイル化は、クロロスルホニルイソシアネート、スルファミド及び塩化スルフリルを含む多様な試薬によって行われるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 4 7 】

具体的な実施形態によると、本発明の化合物の製造方法は、段階(a)の前に下記化学式(4)で示される化合物を還元剤と反応させて、化学式(3)の化合物を形成する段階を更に含む：

## 【化3】

10



上記の式中、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$ 及び $m$ は、化学式(1)で定義された通りであり、 $A$ は、 $C_1 - C_3$ アルコキシ又は $C_1 - C_3$ アルキルである。

20

## 【 0 0 4 8 】

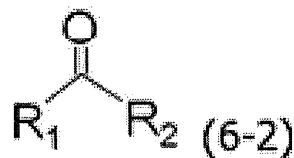
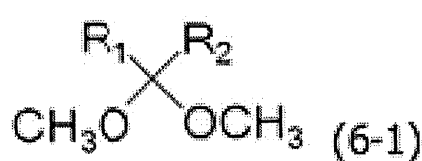
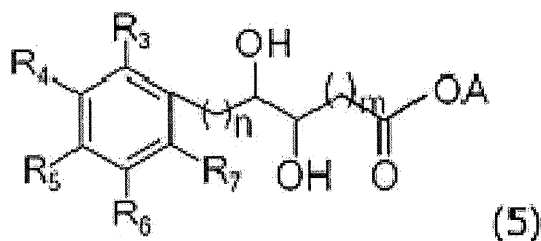
還元剤は、エステルの還元で使用されて化学式(3)の化合物を得る。還元剤の非限定的な例としては $LiAlH_4$ が挙げられるが、本発明ではエステルを1次アルコールに還元させる任意の還元剤を使用してもよい。

## 【 0 0 4 9 】

より具体的な実施形態によると、本発明の化合物の製造方法は、下記化学式(5)で示される化合物を酸及び下記化学式(6-1)又は化学式(6-2)で示される化合物と反応させて、化学式(4)の化合物を形成する段階を更に含む：

## 【化4】

30



40

上記の式中、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及び $A$ は、化学式(4)で定義された通りである。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の酸は、化学式(6-1)の化合物におけるメトキシ基又は化学式(6-2)の化合物におけるカルボニル酸素へのプロトン付加(protonation)に使用され、化学式(5)の化合物のジオールが化学式(6-1)又は化学式(6-2)の化合物と反応する時

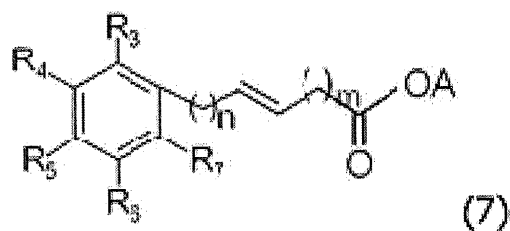
50



に収得されたメタノール又は水をよく離脱させることができる。

より具体的な実施形態によると、本発明の化合物の製造方法は、下記化学式(7)で示される化合物のジヒドロキシル化を酸化剤によって行い、化学式(5)の化合物を形成する段階を更に含む：

【化5】



10

上記の式中、 $R_3 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及びAは化学式(4)で定義された通りである。

【0051】

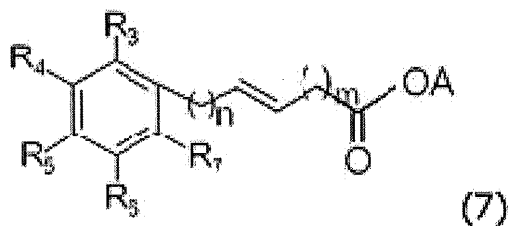
本明細書で使用された用語“ジヒドロキシル化”は、酸化剤をアルケンに添加して隣接ジオール(vicinal diol)を形成する反応を意味する。具体的にジヒドロキシル化は、アルケンに2つのヒドロキシル基をシン付加(syn-addition)することによって行われる。ジヒドロキシル化は、 $OsO_4$ 、 $K_2OsO_4$ 、及び $KMnO_4$ を含む酸化剤によって行うことができるが、これらに限定されない。

20

【0052】

更に具体的な実施形態によると、本発明の化合物の製造方法は、下記化学式(7)で示される化合物のジヒドロキシル化を酸化剤によって行い、化学式(5)の化合物を形成する段階を更に含む：

【化6】



30

上記の式中、 $R_3 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及びAは化学式(4)で定義された通りである。

【0053】

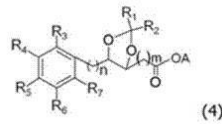
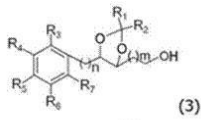
本明細書で使用された用語“ジヒドロキシル化”は、酸化剤をアルケンに添加して隣接ジオールを形成する反応を意味する。具体的にジヒドロキシル化は、アルケンに2つのヒドロキシル基をシン付加(syn-addition)又はアンチ-付加(anti-addition)することによって行われる。ジヒドロキシル化は、 $OsO_4$ 、 $K_2OsO_4$ 、 $K_2CO_3$ 及び $KMnO_4$ を含む酸化剤によって行うことができるが、これらに限定されない。

40

【0054】

本発明のまた他の態様において、下記化学式(3)又は化学式(4)で示される化合物を提供する：

## 【化 7】



上記の式中、 $R_1 \sim R_7$ 、 $n$ 、 $m$ 及び $A$ は化学式(4)で定義された通りである。

10

## 【0055】

本発明を実施例を基により詳細に説明する。これら実施例は、より具体的な説明を意図するものであり、請求範囲に詳述した通り、本発明の範囲は実施例によって限定されないのは本技術分野の熟練者には自明なことであろう。

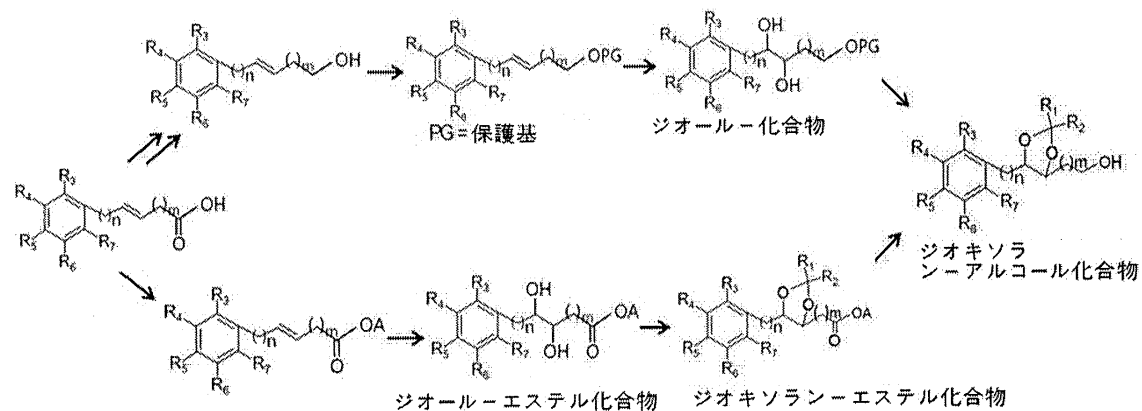
## 【発明を実施するための形態】

## 【実施例】

## 【0056】

〔化学反応式1〕ジオキソラン - アルコール化合物の合成

## 【化 8】



20

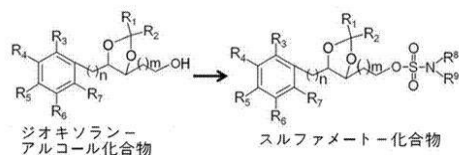
30

スルファメート化合物の合成に使用されるジオキソラン - アルコール化合物をジヒドロキシル化、縮合反応及び脱保護反応によって合成する。

## 【0057】

〔化学反応式2〕スルファメート化合物の合成

## 【化 9】

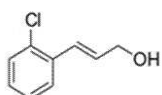


40

## 【0058】

製造例1：(E)-3-(2-クロロフェニル)プロプ-2-エン-1-オール

## 【化 10】



50

100 ml 丸底 (round-bottomed) フラスコに、2-クロロけい皮酸 (5 g、7.3 mmol) 及び THF (20 ml) を添加し、反応混合物を 0 に冷却した。トリエチルアミン (4.2 ml、30.1 mmol) 及びエチルクロロホルメート (2.88 ml、30.1 mmol) を加えた。反応混合物は、攪拌中に白色固形物で沈殿された。2 時間後、反応混合物を THF で濾過した (白色固形物 + 黄色溶液)。

【0059】

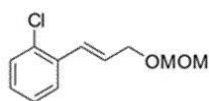
黄色溶液を 0 で H<sub>2</sub>O 中の水素化ホウ素ナトリウム (2.68 g、142.3 mmol) に滴下し、2 時間攪拌して 1 N HCl 溶液でクエンチングした。反応混合物を EtOAc で抽出し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (2.96 g、60 ~ 70 %) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0, 2H), 6.37 (dt J = 5.6, 16.0, 1H), 7.03 (d, J = 16.0, 1H), 7.18 ~ 7.38 (m, 4H)

【0060】

製造例 2 : (E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン

【化 11】



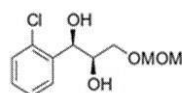
250 ml 丸底フラスコに、(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - オール (2.96 g、17.5 mmol、製造例 1) 及びジクロロメタン (17.5 ml) を添加し、反応混合物を 0 に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (6.1 ml、35.1 mmol) を添加して、0 で攪拌した。メチルクロロメチルエーテル (2.77 ml、35.1 mmol) を滴下し、一晩中攪拌した。反応混合物を 1 N NaOH 溶液でクエンチングし、ジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製し、標題化合物 (3.43 g、85 ~ 95 %) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, J = 8.0, J = 1.6, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.30 (1H, dt, J = 6.0, J = 16), 7.04 (d, J = 16.0, 1H), 7.20 ~ 7.57 (m, 4H)

【0061】

製造例 3 : (1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 12】



磁性攪拌機を備えた 250 ml 丸底フラスコを、3 次 - ブチルアルコール 80 ml、水 80 ml、及び K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (15.93 g、48.3 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.7 g、48.3 mmol)、(DHQD)<sub>2</sub>-PHAL (0.12 g、0.16 mmol)、K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (11.8 mg、0.03 mmol)、及びメタンスルホンアミド (1.53 g、16.1 mmol) で満たして 0 で攪拌した。(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン (3.43 g、16.1 mmol、製造例 2) を一度に添加し、混合物を 0 で一晩中激しく攪拌した。混合物を 0 で攪拌する間、亜硫酸ナトリウム固形物 (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>、24.4 g、193.5

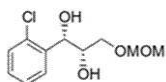
5 mmol) を添加し、混合物を室温で加温させた。エチルアセテートを反応混合物に加え、層分離後に更に水性相を有機溶媒で抽出した。合わせた有機層を 2 N KOH で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウム ( $\text{MgSO}_4$ ) 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (3.31 g、75 ~ 90 %) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.09 (d,  $J=5.6$ , 1H), 3.27 (d,  $J=4.4$ , 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69 ~ 3.77 (m, 2H), 3.96 ~ 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t,  $J=4.4$ , 1H), 7.23 ~ 7.61 (m, 1H)

【0062】

製造例 4 : (1S, 2S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 13】



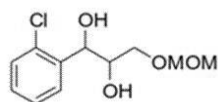
(DHQD)<sub>2</sub> - PHAL の代わりに、(DHQ)<sub>2</sub> - PHAL を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 3.1 g (75 ~ 90 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.09 (d,  $J=5.6$ , 1H), 3.27 (d,  $J=4.4$ , 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69 ~ 3.77 (m, 2H), 3.96 ~ 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t,  $J=4.4$ , 1H), 7.23 ~ 7.61 (m, 4H)

【0063】

製造例 5 : 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 14】



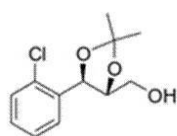
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン (9.1 g、製造例 2) をアセトン / t - BuOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (5 : 1 : 1 V / V) の混合物 45 ml で溶解した。室温で、N - メチルモルホリン - N - オキシド (7.51 g) 及び  $\text{OsO}_4$  (0.54 g) をこれに添加して 2 ~ 3 時間撹拌した。反応終了時に収得した生成物を水及びメチレンクロリド (MC) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム ( $\text{MgSO}_4$ ) で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (7.42 g、70 ~ 90 %) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.09 (d,  $J=5.6$ , 1H), 3.27 (d,  $J=4.4$ , 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69 ~ 3.77 (m, 2H), 3.96 ~ 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t,  $J=4.4$ , 1H), 7.23 ~ 7.61 (m, 4H)

【0064】

製造例 6 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 15】



((1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (3.31 g、13.4 mmol、製造例 3) で、ジクロロメタンを添

10

20

30

40

50

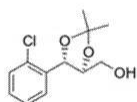
加し、0℃に冷却した。2,2-ジメトキシプロパン(3.3ml、26.8mmol)及びp-トルエンスルホン酸(2g、0.7mmol)を添加して、5時間室温で撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチングし、DCMで抽出してH<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)上で乾燥させ、濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(1.05g、30~40%)を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0065】

製造例7: ((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

【化16】



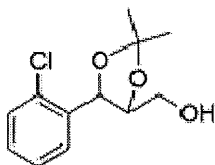
((1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例3)の代わりに、((1S, 2S)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例4)を用いた以外は製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、30~40%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76~3.83 (m, 1H), 3.88~3.90 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0066】

製造例8: (5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

【化17】



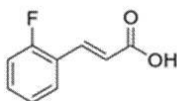
((1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例3)の代わりに、1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例5)を用いた以外は製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.1g、30~40%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0067】

製造例9: (E)-3-(2-フルオロフェニル)-アクリル酸

【化18】



ピペリジン(247mg、2.90mmol)を室温でN<sub>2</sub>の条件下でピリジン中のマロン酸(3.1g、29.00mmol)及び2-フルオロアルデヒド(3g、24.17

10

20

30

40

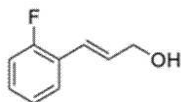
50

mmol) の攪拌された溶液に加えた。溶液を室温に冷却してから、HCl 溶液でクエンチングした。残り物を EA 及び H<sub>2</sub>O で処理した。有機層を分離し、水性層を更に EA で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (3.66 g、70 ~ 90 %) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.60 (d, J = 16.0, 1H), 7.24 ~ 7.50 (m, 3H), 7.66 (d, J = 16.0, 1H), 7.84 (t, J = 8.0, 1H)

【0068】

製造例 10 : (E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - プロプ - 2 - エン - 1 - オール  
【化 19】

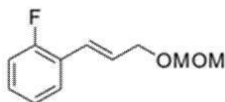


2 - クロロけい皮酸の代わりに、(E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - アクリル酸 (製造例 9) を用いた以外は製造例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g、30 ~ 40 %) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0, 2H), 6.34 ~ 6.41 (m, 1H), 7.00 ~ 7.38 (m, 4H)

【0069】

製造例 11 : (E) - 1 - フルオロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル)ベンゼン  
【化 20】



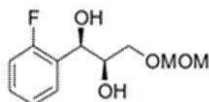
(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロプ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 1) の代わりに、(E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - プロプ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 10) を用いた以外は製造例 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.23 g、85 ~ 95 %) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, J = 1.6, 8.0, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27 ~ 6.37 (m, 1H), 7.02 ~ 7.57 (m, 4H)

【0070】

製造例 12 : (1R, 2R) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 21】



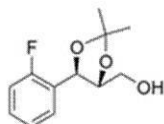
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 2) の代わりに、(E) - 1 - フルオロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 11) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.13 g、75 ~ 90 %) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.09 (d, J = 5.6, 1H), 3.27 (d, J = 4.4, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69 ~ 3.77 (m, 2H), 3.96 ~ 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, J = 4.4, 1H), 7.23 ~ 7.61 (m, 4H)

## 【 0 0 7 1 】

製造例 13 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 2 2 】



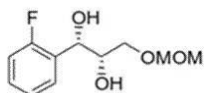
( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 3 ) の代わりに、( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 1 2 ) を用いた以外は製造例 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 3 g 、 3 0 ~ 4 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.57 ( s, 3H ) , 1.63 ( s, 3H ) , 1.95 ~ 1.98 ( m, 1H ) , 3.88 ~ 3.89 ( m, 1H ) , 3.90 ~ 3.96 ( m, 2H ) , 5.41 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.25 ~ 7.66 ( m, 4H )

## 【 0 0 7 2 】

製造例 14 : ( 1 S , 2 S ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

## 【 化 2 3 】



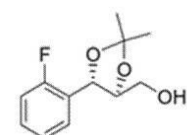
( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - 1 - フルオロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 1 1 ) を用いた以外は製造例 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 3 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 3.09 ( d,  $J$  = 5.6, 1H ) , 3.27 ( d,  $J$  = 4.4, 1H ) , 3.41 ( s, 3H ) , 3.69 ~ 3.77 ( m, 2H ) , 3.96 ~ 3.99 ( m, 1H ) , 4.69 ( s, 2H ) , 5.19 ( t,  $J$  = 4.4, 1H ) , 7.23 ~ 7.61 ( m, 4H )

## 【 0 0 7 3 】

製造例 15 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 2 4 】



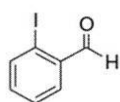
( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 3 ) の代わりに、( 1 S , 2 S ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 1 4 ) を用いた以外は製造例 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 3 g 、 3 0 ~ 4 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.57 ( s, 3H ) , 1.63 ( s, 3H ) , 1.95 ~ 1.98 ( m, 1H ) , 3.88 ~ 3.89 ( m, 1H ) , 3.90 ~ 3.96 ( m, 2H ) , 5.41 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.25 ~ 7.66 ( m, 4H )

## 【 0 0 7 4 】

## 製造例 16 : 2 - ヨードベンゼンアルデヒド

## 【化 25】



フラスコで、2 - ヨードベンジルアルコール (4 g、17.09 mmol) をジクロロメタン (MC、85 ml) で溶解させてから、酸化マンガン ( $\text{MnO}_2$ 、14.86 g、170.92 mmol) を加えた。得られた反応生成物を還流下で撹拌した。反応終了時に得られた反応生成物を室温に冷却させてから、セライト (celite) を用いて濾過し濃縮

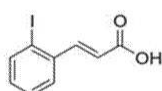
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30~7.99 (m, 4H), 10.10 (s, 1H)

## 【0075】

## 製造例 17 : (E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸

## 【化 26】



2 - フルオロアルデヒドの代わりに、2 - ヨードベンゼンアルデヒド (製造例 16) を用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.06 g、70~90%) を収得した。

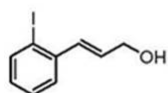
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.60 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.24~7.50 (m, 3H), 7.66 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.84 (t,  $J=8.0$ , 1H)

## 【0076】

## 製造例 18 : (E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール

## 【化 27】



30

2 - クロロけい皮酸の代わりに、(E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸 (製造例 17) を用いた以外は製造例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.08 g、30~40%) を収得した。

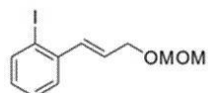
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 51.67 (s, 1H), 4.39 (t,  $J=4.0$ , 2H), 6.34~6.41 (m, 1H), 7.00~7.38 (m, 4H)

## 【0077】

製造例 19 : (E) - 1 - ヨード - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロパ - 1 - エニル) ベンゼン

## 【化 28】

40



(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 1) の代わりに、(E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 18) を用いた以外は製造例 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.37 g、85~95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd,  $J=8.0$ , 1.6, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27~6.34 (m, 1H), 7.02~7.57 (m, 4H)

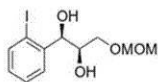
50



## 【 0 0 7 8 】

製造例 20 : ( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

## 【 化 2 9 】



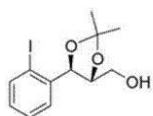
( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - 1 - ヨード - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 1 9 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 2 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 3.09 ( d, J = 5.6, 1H ), 3.27 ( d, J = 4.4, 1H ), 3.41 ( s, 3H ), 3.69 ~ 3.77 ( m, 2H ), 3.96 ~ 3.99 ( m, 1H ), 4.69 ( s, 2H ), 5.19 ( t, J = 4.4, 1H ), 7.23 ~ 7.61 ( m, 4H )

## 【 0 0 7 9 】

製造例 21 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 3 0 】



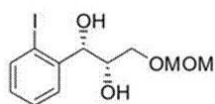
( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 3 ) の代わりに、( 1 R , 2 R ) - 1 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 製造例 2 0 ) を用いた以外は製造例 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 3 g 、 3 0 ~ 4 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.57 ( s, 3H ), 1.63 ( s, 3H ), 1.95 ~ 1.98 ( m, 1H ), 3.8 8 ~ 3.89 ( m, 1H ), 3.90 ~ 3.96 ( m, 2H ), 5.41 ( d, J = 8.4, 1H ), 7.25 ~ 7.66 ( m, 4H )

## 【 0 0 8 0 】

製造例 22 : ( 1 S , 2 S ) - 1 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

## 【 化 3 1 】



( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - 1 - ヨード - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 1 9 ) を用いた以外は製造例 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 2 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 3.09 ( d, J = 5.6, 1H ), 3.27 ( d, J = 4.4, 1H ), 3.41 ( s, 3H ), 3.69 ~ 3.77 ( m, 2H ), 3.96 ~ 3.99 ( m, 1H ), 4.69 ( s, 2H ), 5.19 ( t, J = 4.4, 1H ), 7.23 ~ 7.61 ( m, 4H )

## 【 0 0 8 1 】

製造例 23 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1

10

20

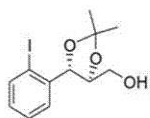
30

40

50

, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 3 2】



(1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 3) の代わりに、(1S, 2S) - 1 - (2 - ヨードフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 22) を用いた以外は製造例 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.33 g、30 ~ 40%) を収得した。

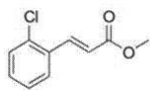
10

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95 ~ 1.98 (m, 1H), 3.88 ~ 3.89 (m, 1H), 3.90 ~ 3.96 (m, 2H), 5.41 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.25 ~ 7.66 (m, 4H)

【0082】

製造例 24: (E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート

【化 3 3】



20

250 ml 丸底フラスコに、2 - クロロけい皮酸 (25 g、136.9 mmol) 及び MeOH (56 ml) を加えた。POCl<sub>3</sub> (1.27 ml、13.6 mmol) を滴下した。反応混合物を還流下で 3 ~ 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N NaOH 溶液でクエンチングした。混合物を EtOAc で抽出し、H<sub>2</sub>O で洗浄して更に水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した (26.98 g、85 ~ 97%)。

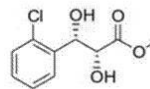
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.84 (s, 3H), 6.45 (d,  $J = 16.0$ , 1H), 7.28 ~ 7.65 (m, 4H), 8.12 (d,  $J = 16.0$ , 1H)

30

【0083】

製造例 25: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化 3 4】



磁性攪拌機を備えた 1000 ml 丸底フラスコを 3 次 - ブチルアルコール 362 ml、水 362 ml、K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (135.53 g、411.63 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56.89 g、411.63 mmol)、(DHQ)<sub>2</sub>PHAL (1.06 g、1.37 mmol)、K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0.1 g、0.27 mmol)、及びメタンスルホンアミド (13.05 g、137.21 mmol) で満たして 0 で攪拌した。(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (26.98 g、製造例 24) を一度に添加し、混合物を 0 で一晩中激しく攪拌した。混合物を 0 で攪拌する間、亜硫酸ナトリウム固形物 (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>、24.4 g、193.5 mmol)、EtOAc 及び水を添加し、混合物を室温に加温させて攪拌した。層分離後に、水性層を EtOAc に添加して水性層を分離した。合わせた有機層を 0.3 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 76 ml、H<sub>2</sub>O 2 L、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 360 g) で 2 回洗浄した。有機層の分離後、有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄した。層分離後に、有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾

40

50

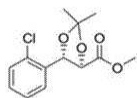
燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (24.42 g、70 ~ 90 %) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62 ~ 7.26 (4H, m), 5.51 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.4$ ), 4.50 (1H, dd,  $J = 5.6, 2.4$ ), 3.86 (3H, s), 3.13 (1H, d,  $J = 6.0$ ), 2.79 (1H, d,  $J = 7.2$ )

【0084】

製造例 26 : (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 35】



10

ジクロロメタン (MC) を (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (24.4 g、製造例 25) に添加して、0 に冷却した。2, 2 - ジメトキシプロパン (26 ml、211.77 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (2 g、10.58 mmol) を添加し、室温で撹拌した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチングし、DCM で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄して無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (23.6 g、70 ~ 95 %) を生成した。

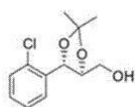
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 5.62 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.28 ~ 7.64 (m, 4H)

【0085】

製造例 27 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 36】



30

THF 中の LAH ( $\text{LiAlH}_4$  3.31 g、87.25 mmol) 溶液を 0 で THF 中の (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (23.6 g、製造例 26) の溶液に滴下し、混合物を室温で撹拌した。反応混合物を 0 で  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチングし、EtOAc とセライトで濾過し、EtOAc で洗浄して無水硫酸マグネシウム ( $\text{MgSO}_4$ ) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (21.13 g、70 ~ 95 %) を生成した。

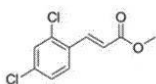
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76 ~ 3.83 (m, 1H), 3.88 ~ 3.90 (m, 2H), 5.41 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.25 ~ 7.66 (m, 4H)

40

【0086】

製造例 28 : (E) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート

【化 37】



2 - クロロけい皮酸の代わりに、2, 4 - ジクロロけい皮酸を用いた以外は実施例 24 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (9.7 g、70 ~ 90 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.84 (s, 3H), 6.44 (d,  $J = 16$ , 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 1

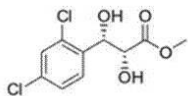
50

H), 7.41 (d, J = 2.0, 1H), 7.55 (d, J = 8.4, 1H), 8.04 (d, J = 16, 1H).

【0087】

製造例 29: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化38】



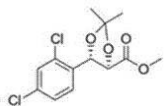
(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例 24) の代わりに、(E) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 28) を用いた以外は実施例 25 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.8 g、60 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, J = 2.4, 1H), 5.43 (d, J = 2.0, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0, 1H), 7.55 (d, J = 8.4, 1H).

【0088】

製造例 30: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化39】



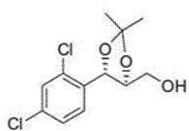
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 25) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 29) を用いた以外は実施例 26 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.5 g、60 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.59 (s, 3H), 1.63 (d, J = 8.8, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (d, J = 7.6, 1H), 5.56 (d, J = 8.0, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0, 1H), 7.56 (d, J = 8.4, 1H).

【0089】

製造例 31: ((4S, 5S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化40】



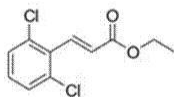
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 30) を用いた以外は実施例 27 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.56 (s, 3H), 1.62 (d, J = 4.8, 6H), 1.97 (dd, J = 7.6, J = 7.2, 1H), 3.75 ~ 3.80 (m, 1H), 3.82 ~ 3.86 (m, 1H), 3.89 ~ 3.94 (m, 1H), 5.36 (d, J = 8.4, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0, 1H), 7.56 (d, J = 8.4, 1H).

## 【 0 0 9 0 】

製造例 3 2 : ( E ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アクリレート

## 【 化 4 1 】



THF 中の 2 , 6 - ジクロロベンズアルデヒド ( 5 . 0 g 、 2 8 . 5 6 m m o l ) の攪拌された溶液に、トリエチルホスホノアセテート ( 6 . 4 g 、 2 8 . 5 6 m m o l ) を 0 で加えた。反応混合物を室温で t - B u O K ( 3 . 2 g 、 2 8 . 5 6 m m o l ) に加えた。混合物を 1 0 時間攪拌してから得られた混合物を 1 N H C l でクエンチングし、エーテルで希釈させて水洗し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製生成物を S i O <sub>2</sub> ゲルカラムクロマトグラフィー ( 4 . 3 g 、 4 0 ~ 6 0 % ) で精製した。

10

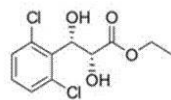
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.36 ( t, J = 3.6, 3H ), 4.31 ( q, J = 3.7, 2H ), 6.61 ( d, J = 16, 1H ), 7.21 ( t, J = 4.2, 1H ), 7.38 ( d, J = 5.2, 1H ), 7.81 ( d, J = 16, 1H ) .

## 【 0 0 9 1 】

製造例 3 3 : ( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

20

## 【 化 4 2 】



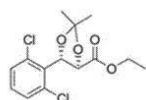
( E ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 2 4 ) の代わりに、( E ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 3 2 ) を用いた以外は実施例 2 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 9 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

30

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.21 ( t, J = 7.2, 3H ), 3.22 ( s, 1H ), 3.69 ( s, 1H ), 4.20 ~ 4.28 ( m, 1H ), 4.70 ( d, J = 5.2, 1H ), 5.62 ( d, J = 5.6, 1H ), 7.19 ~ 7.36 ( m, 3H ) .

## 【 0 0 9 2 】

製造例 3 4 : ( 4 R , 5 S ) - エチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート



40

( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 9 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 1 g 、 6 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.26 ( t, J = 7.2, 3H ), 1.58 ( s, 3H ), 1.70 ( s, 3H ), 3.77 ( s, 3H ), 4.24 ( q, J = 7.2, 1H ), 4.95 ( q, J = 4.4, 1H ), 5.95 ( q, J = 3.0, 1H ), 7.20 ~ 7.39 ( m, 3H ) .

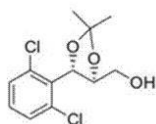
## 【 0 0 9 3 】

製造例 3 5 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチ

50

ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 4 3】



( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 3 4 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、

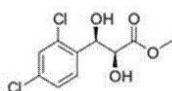
10

標題化合物 ( 3 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1.55 ( s , 3H ) , 1.68 ( s , 3H ) , 3.66 ( q , J = 5.5 , 1H ) , 3.85 ( q , J = 5.1 , 1H ) , 4.56 ~ 4.61 ( m , 1H ) , 5.78 ( d , J = 9.2 , 1H ) , 7.19 ~ 7.37 ( m , 3H ) .

【 0 0 9 4 】

製造例 3 6 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化 4 4】



20

( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 2 8 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 4 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

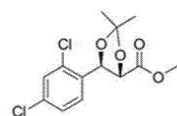
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 3.11 ( s , 1H ) , 3.88 ( s , 3H ) , 4.42 ( d , J = 2.4 , 1H ) , 5.43 ( d , J = 2.0 , 1H ) , 7.28 ~ 7.33 ( m , 1H ) , 7.41 ( d , J = 2.0 , 1H ) , 7.55 ( d , J = 8.4 , 1H ) .

30

【 0 0 9 5 】

製造例 3 7 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 4 5】



40

( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 6 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 2 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

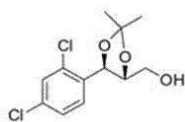
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1.59 ( s , 3H ) , 1.63 ( d , J = 8.8 , 3H ) , 3.78 ( s , 3H ) , 4.25 ( d , J = 7.6 , 1H ) , 5.56 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 7.28 ~ 7.33 ( m , 1H ) , 7.41 ( d , J = 2.0 , 1H ) , 7.56 ( d , J = 8.4 , 1H ) .

【 0 0 9 6 】

製造例 3 8 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

50

## 【化 4 6】



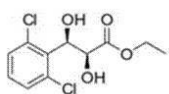
(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 3 7 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、  
 10 標題化合物 ( 3 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.56 ( s, 3H ) , 1.62 ( d, J = 4.8, 6H ) , 1.97 ( dd, J = 7.6, J = 7.2, 1H ) , 3.75 ~ 3.80 ( m, 1H ) , 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ) , 3.89 ~ 3.94 ( m, 1H ) , 5.36 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.28 ~ 7.33 ( m, 1H ) , 7.41 ( d, J = 2.0, 1H ) , 7.56 ( d, J = 8.4, 1H ) .

## 【 0 0 9 7 】

製造例 3 9 : (2 S, 3 R) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

## 【化 4 7】



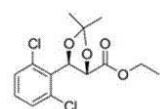
( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロブ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 3 2 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 8 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 3.11 ( s, 1H ) , 3.88 ( s, 3H ) , 4.42 ( d, J = 2.4, 1H ) , 5.43 ( d, J = 2.0, 1H ) , 7.28 ~ 7.33 ( m, 1H ) , 7.41 ( d, J = 2.0, 1H ) , 7.55 ( d, J = 8.4, 1H ) .  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : = 1.21 ( t, J = 7.2, 3H ) , 3.22 ( s, 1H ) , 3.69 ( s, 1H ) , 4.20 ~ 4.28 ( m, 1H ) , 4.70 ( d, J = 5.2, 1H ) , 5.62 ( d, J = 5.6, 1H ) , 7.19 ~ 7.36 ( m, 3H ) .

## 【 0 0 9 8 】

製造例 4 0 : (4 S, 5 R) - エチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 4 8】



( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、(2 S, 3 R) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 9 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 1 g 、 6 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.26 ( t, J = 7.2, 3H ) , 1.58 ( s, 3H ) , 1.70 ( s, 3H ) , 3.77 ( s, 3H ) , 4.24 ( q, J = 7.2, 1H ) , 4.95 ( q, J = 4.4, 1H ) , 5.95 ( q, J = 3.0, 1H ) , 7.20 ~ 7.39 ( m, 3H ) .

## 【 0 0 9 9 】

製造例 4 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート )

10

20

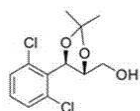
30

40

50

ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 4 9】



( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 4 0 ) を用いた以外は実施例 2 と実質的に同様の方法で、標

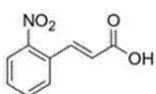
10

題化合物 ( 5 . 2 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.55 ( s , 3H ) , 1.68 ( s , 3H ) , 3.66 ( q , J = 5.5 , 1H ) , 3.85 ( q , J = 5.1 , 1H ) , 4.56 ~ 4.61 ( m , 1H ) , 5.78 ( d , J = 9.2 , 1H ) , 7.19 ~ 7.37 ( m , 3H ) .

【 0 1 0 0 】

製造例 4 2 : ( E ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - アクリル酸

【化 5 0】



20

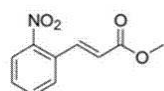
2 - フルオロアルデヒドの代わりに、2 - ニトロベンゼンアルデヒドを用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 6 g 、 7 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 6.52 ( d , J = 15.6 , 1H ) , 7.65 ( t , J = 8.1 , 1H ) , 7.75 ( t , J = 7.4 , 1H ) , 7.83 ( d , J = 15.8 , 1H ) , 7.92 ( dd , J = 7.6 , 1.1 , 1H ) , 8.05 ( dd , J = 8.1 , 1.2 , 1H )

【 0 1 0 1 】

製造例 4 3 : ( E ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) アクリレート

【化 5 1】



30

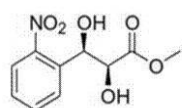
2 - クロロけい皮酸の代わりに、( E ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - アクリル酸 ( 製造例 4 2 ) を用いた以外は実施例 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 5 . 8 g 、 7 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 3.80 ( s , 3H ) , 6.34 ( d , J = 15.9Hz , 1H ) , 7.49 ~ 7.68 ( m , 4H ) , 8.01 ( d , J = 7.9Hz , 1H ) , 8.08 ( d , J = 15.9 , 1H ) .

【 0 1 0 2 】

製造例 4 4 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化 5 2】



40

( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) アクリレート (

50



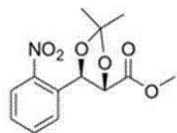
製造例 4 3 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 2 . 5 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 4.31 ( s, 3H ) , 5.44 ( m, 4H ) , 5.89 ( s, 1H ) , 7.53 ~ 7.90 ( m, 4H ) .

【 0 1 0 3 】

製造例 4 5 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【 化 5 3 】



10

( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 4 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 1 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

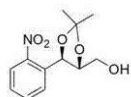
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.38 ( s, 3H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 3.75 ( s, 3H ) , 4.49 ( d,  $J$  = 7.4, 1H ) , 5.25 ( d,  $J$  = 7.4, 1H ) , 7.48 ~ 7.77 ( m, 3H ) , 8.08 ( m, 1H )

20

【 0 1 0 4 】

製造例 4 6 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 5 4 】



( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 4 5 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 3 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

30

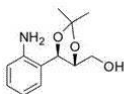
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.38 ( s, 3H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 3.89 ( d,  $J$  = 4.1, 2H ) , 4.26 ( dt,  $J$  = 7.0, 4.1, 1H ) , 5.26 ( d,  $J$  = 7.0, 1H ) , 7.55 ~ 7.86 ( m, 3H ) , 8.08 ( m, 1H ) .

【 0 1 0 5 】

製造例 4 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

40

【 化 5 5 】



E t O A c 中の ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 、 1 4 g ) の攪拌された溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  ( 2 0 w t % 、 2 . 8 g ) を水素ガス ( バルーン ) の下で加えた。混合物を 6 時間攪拌してから、得られた混合物をセライトを通じてろ過させ、減圧下で濃縮した。未精製生成物を  $\text{SiO}_2$  ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物 ( 7

50

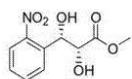
. 5 g、65～85%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.88 (d,  $J=4.27$ , 2H), 3.99 (dt,  $J=7.02$ ,  $J=4.30$ , 1H), 4.74 (d,  $J=7.02$ , 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.25 (m, 1H).

【0106】

製造例48: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化56】



10

(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例24) の代わりに、(E) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) アクリレート (製造例43) を用いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物 (21.7 g、60～80%) を収得した。

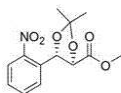
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.53～7.90 (m, 4H)

【0107】

製造例49: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

20

【化57】



(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例25) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例48) を用いた以外は実施例26と実質的に同様の方法で、標題化合物 (21 g、60～90%) を収得した。

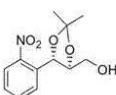
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.49 (d,  $J=7.4$ , 1H), 5.25 (d,  $J=7.4$ , 1H), 7.48～7.77 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0108】

製造例50: ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化58】



40

(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例26) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例49) を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物 (14 g、70～95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d,  $J=4.1$ , 2H), 4.26 (dt,  $J=7.0$ ,  $J=4.1$ , 1H), 5.26 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.55～7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H).

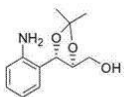
【0109】

製造例51: ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1

50

, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 5 9】



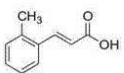
(4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) の代わりに、(4S, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 5 0) を用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 1 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d,  $J = 4.1$ , 2H), 4.26 (dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 4.1$ , 1H), 5.26 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 7.55 ~ 7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H).

【0 1 1 0】

製造例 5 2 : (E) - 3 - o - トリルアクリル酸

【化 6 0】



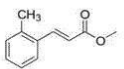
2 - フルオロアルデヒドの代わりに、2 - メチルベンゼンアルデヒドを用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 5 g、7 0 ~ 9 0 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (s, 3H), 6.16 (d,  $J = 15.1$ , 1H), 7.00 ~ 7.10 (m, 1H), 7.21 ~ 7.26 (m, 3H), 8.04 (d,  $J = 15.1$ , 1H), 11.0 (s, 1H).

【0 1 1 1】

製造例 5 3 : (E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート

【化 6 1】



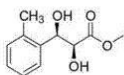
2 - クロロけい皮酸の代わりに、(E) - 3 - o - トリルアクリル酸 (製造例 5 2) を用いた以外は実施例 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 5 g、7 0 ~ 9 0 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.14 (d,  $J = 15.1$ , 1H), 7.00 ~ 7.10 (m, 1H), 7.21 ~ 7.26 (m, 3H), 8.07 (d,  $J = 15.1$ , 1H).

【0 1 1 2】

製造例 5 4 : (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【化 6 2】



(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 2) の代わりに、(E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート (製造例 5 3) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 , 3 g、7 5 ~ 9 0 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 5.22 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 7.19 ~ 7.39 (m, 4H).

10

20

30

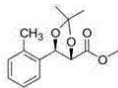
40

50

## 【 0 1 1 3 】

製造例 5 5 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 6 3 】



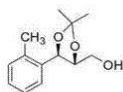
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 5 4 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( s , 6H ) , 2.34 ( s , 3H ) , 3.68 ( s , 3H ) , 5.11 ( d ,  $J=7.0$  , 1H ) , 5.81 ( d ,  $J=7.0$  , 1H ) , 7.19 ~ 7.26 ( m , 3H ) , 7.37 ~ 7.39 ( m , 1H ) .

## 【 0 1 1 4 】

製造例 5 6 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 6 4 】



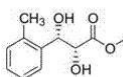
( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 5 5 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 , 3 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( s , 6H ) , 2.34 ( s , 3H ) , 3.52 ~ 3.60 ( m , 2H ) , 3.65 ( s , 1H ) , 4.36 ( dd ,  $J=7.0$  ,  $J=7.0$  , 1H ) , 5.17 ( d ,  $J=7.0$  , 1H ) , 7.19 ~ 7.26 ( m , 3H ) , 7.37 ~ 7.39 ( m , 1H ) .

## 【 0 1 1 5 】

製造例 5 7 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

## 【 化 6 5 】



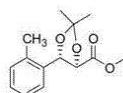
( E ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 2 4 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - *o* - トリルアクリレート ( 製造例 5 3 ) を用いた以外は実施例 2 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 2.34 ( s , 3H ) , 2.80 ( s , 1H ) , 3.65 ( s , 1H ) , 3.68 ( s , 3H ) , 4.52 ( d ,  $J=7.0$  , 1H ) , 5.22 ( d ,  $J=7.0$  , 1H ) , 7.19 ~ 7.39 ( m , 4H ) .

## 【 0 1 1 6 】

製造例 5 8 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 6 6 】



10

20

30

40

50

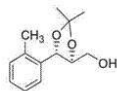
(2 R, 3 S) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 5 7 ) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g、6 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( s, 6H ), 2.34 ( s, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 5.11 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 5.81 ( d,  $J=7.5$ , 1H ), 7.19~7.26 ( m, 3H ), 7.37~7.39 ( m, 1H ) .

【 0 1 1 7 】

製造例 5 9 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 6 7 】



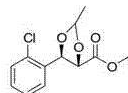
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 5 8 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( s, 6H ), 2.34 ( s, 3H ), 3.52~3.60 ( m, 2H ), 3.65 ( s, 1H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.19~7.26 ( m, 3H ), 7.37~7.39 ( m, 1H ) .

【 0 1 1 8 】

製造例 6 0 : ( ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【 化 6 8 】



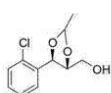
ジクロロメタン ( MC ) を (2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートに室温で加えた。1 , 1 - ジエトキシエタン ( 8 m l ) 及び p - トルエンスルホン酸 ( 0 . 2 7 g ) を加えて室温で攪拌した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチングし、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄して無水硫酸マグネシウム (  $\text{MgSO}_4$  ) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 3 . 6 g、7 0 ~ 9 5 % ) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.36 ( d,  $J=6.4$ , 3H ), 3.78 ( s, 3H ), 4.30 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.07 ( m, 1H ), 5.62 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.28~7.64 ( m, 4H )

【 0 1 1 9 】

製造例 6 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 6 9 】



(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシ

10

20

30

40

50

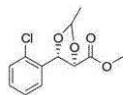
レート（製造例 6 0）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3 . 1 g、7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H) .

【0 1 2 0】

製造例 6 2 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 7 0】



10

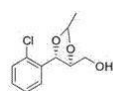
( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 . 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 . 3 - ジヒドロキシプロパノエート（製造例 2 5）を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2 . 1 g、7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.36 (d,  $J=6.4$ , 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.28~7.64 (m, 4H)

【0 1 2 1】

製造例 6 3 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 7 1】



20

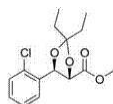
( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 6）の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 6 0）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3 . 1 g、7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H) .

【0 1 2 2】

製造例 6 4 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 7 2】



40

3 - ペンタノン室温で ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートに加えた。硫酸 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) を添加して室温で撹拌した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチングし、E A で抽出して  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、無水硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物（1 . 6 g、6 0 ~ 8 5 %）を生成した。

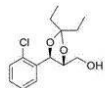
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.22~7.60 (m, 4H)

50

## 【 0 1 2 3 】

製造例 6 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 7 3 】



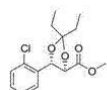
( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m , 6H ) , 1.59 ( m , 4H ) , 3.66 ( d ,  $J=8.0$  , 2H ) , 5.09 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 5.88 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 7.26 ~ 7.62 ( m , 4H ) .

## 【 0 1 2 4 】

製造例 6 6 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 7 4 】



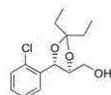
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) を用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m , 6H ) , 1.59 ( m , 4H ) , 3.67 ( s , 3H ) , 5.11 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 5.81 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 7.22 ~ 7.60 ( m , 4H )

## 【 0 1 2 5 】

製造例 6 7 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 7 5 】



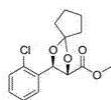
( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 6 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m , 6H ) , 1.59 ( m , 4H ) , 3.66 ( d ,  $J=8.0$  , 2H ) , 5.09 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 5.88 ( d ,  $J=7.6$  , 1H ) , 7.26 ~ 7.62 ( m , 4H ) .

## 【 0 1 2 6 】

製造例 6 8 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 7 6】



3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

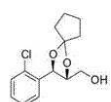
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ), 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d, J = 7.2, 1H ), 5.39 ( d, J = 7.2, 1H ), 7.39 ~ 7.61 ( m, 4H )

10

## 【 0 1 2 7 】

製造例 6 9 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 7 7】



( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 6 8 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

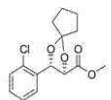
20

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 1H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ), 4.90 ( t, J = 5.2, 1H ), 5.12 ( d, J = 7.6, 1H ), 7.34 ~ 7.58 ( m, 4H )

## 【 0 1 2 8 】

製造例 7 0 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 7 8】



30

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 5 ) を用いた以外は実施例 6 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

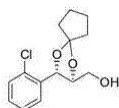
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ), 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d, J = 7.2, 1H ), 5.39 ( d, J = 7.2, 1H ), 7.39 ~ 7.61 ( m, 4H )

40

## 【 0 1 2 9 】

製造例 7 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 7 9】



( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4

50



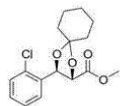
， 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート（製造例 6 8）の代わりに、（ 2 R， 3 S） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピロ [ 4， 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート（製造例 7 0）を用いた以外は実施例 6 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物（ 1 . 8 g、 7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz， DMSO） 1.60 ~ 1.72（ m， 4H）， 1.83 ~ 1.94（ m， 1H）， 3.52 ~ 3.65（ m， 2H）， 3.82 ~ 3.86（ m， 1H）， 4.90（ t， J = 5.2， 1H）， 5.12（ d， J = 7.6， 1H）， 7.34 ~ 7.58（ m， 4H）

【 0 1 3 0 】

製造例 7 2：（ 2 S， 3 R） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピロ [ 4， 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 8 0 】



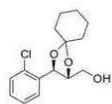
3 - ペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物（ 1 . 2 g、 7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz， DMSO） 1.61 ~ 1.69（ m， 10H）， 3.79（ s， 3H）， 4.33（ d， J = 8.0， 1H）， 5.85（ d， J = 8.0， 1H）， 7.35 ~ 7.63（ m， 4H）

【 0 1 3 1 】

製造例 7 3：（（ 4 R， 5 R） - 5 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピロ [ 4， 5 ] デカン - 2 - イル）メタノール

【 化 8 1 】



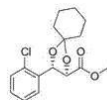
（ 4 S， 5 R） - メチル - 5 - （ 2 - クロロフェニル） - 2， 2 - ジエチル - 1， 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート（製造例 6 4）の代わりに、（ 2 S， 3 R） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピロ [ 4， 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート（製造例 7 2）を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物（ 1 . 8 g、 7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz， DMSO）： 1.63 ~ 1.75（ m， 10H）， 3.52 ~ 3.81（ m， 2H）， 3.95（ t， J = 8.0， 1H）， 5.43（ d， J = 7.6， 1H）， 7.48 ~ 7.87（ m， 4H）

【 0 1 3 2 】

製造例 7 4：（ 2 R， 3 S） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピロ [ 4， 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 8 2 】



（ 2 S， 3 R） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 2， 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、（ 2 R， 3 S） - メチル - 3 - （ 2 - クロロフェニル） - 2， 3 - ジヒドロキシプロパノエートを用いた以外は実施例 7 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物（ 2 . 1 g、 7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz， DMSO） 1.61 ~ 1.69（ m， 10H）， 3.79（ s， 3H）， 4.33（ d， J = 8.0， 1H）， 5.85（ d， J = 8.0， 1H）， 7.35 ~ 7.63（ m， 4H）

【 0 1 3 3 】

製造例 7 5：（（ 4 S， 5 S） - 5 - （ 2 - クロロフェニル） - 1， 4 - ジオキサスピ

10

20

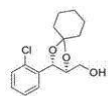
30

40

50

ロ[ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル) メタノール

【化 8 3】



( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 7 4 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

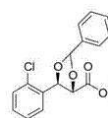
10

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m , 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m , 2H ) , 3.95 ( t , J = 8 . 0 , 1H ) , 5.43 ( d , J = 7.6 , 1H ) , 7.48 ~ 7.87 ( m , 4H )

【 0 1 3 4 】

製造例 7 6 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 8 4】



20

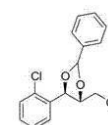
3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 5 0 ~ 7 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m , 10H ) , 3.79 ( s , 3H ) , 4.33 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 5.85 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 7.35 ~ 7.63 ( m , 4H )

【 0 1 3 5 】

製造例 7 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 8 5】



30

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 7 6 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

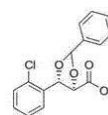
40

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.63 ~ 1.75 ( m , 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m , 2H ) , 3.95 ( t , J = 8 . 0 , 1H ) , 5.43 ( d , J = 7.6 , 1H ) , 7.48 ~ 7.87 ( m , 4H )

【 0 1 3 6 】

製造例 7 8 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 8 6】



50

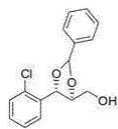
3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 6 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g、5 0 ~ 7 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.35 ~ 7.63 ( m, 4H )

【 0 1 3 7 】

製造例 7 9 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 8 7 】



10

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 7 8 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 , 3 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

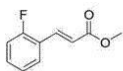
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.48 ~ 7.87 ( m, 4H )

20

【 0 1 3 8 】

製造例 8 0 : ( E ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) アクリレート

【 化 8 8 】



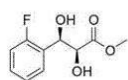
クロロけい皮酸の代わりに ( E ) - 3 ( 2 - フルオロフェニル ) - アクリル酸 ( 製造例 9 ) を用いた以外は実施例 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 6 . 9 8 g、7 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 3.84 ( s, 3H ) , 6.45 ( d, J = 16.0, 1H ) , 7.24 ~ 7.62 ( m, 4H ) , 8.12 ( d, J = 16.0, 1H )

【 0 1 3 9 】

製造例 8 1 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【 化 8 9 】



30

40

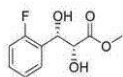
( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) アクリレート ( 製造例 8 0 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 7 . 5 g、7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : = 4.31 ( s, 3H ) , 5.44 ( m, 4H ) , 5.89 ( s, 1H ) , 7.32 ~ 7.70 ( m, 4H ) .

【 0 1 4 0 】

製造例 8 2 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

## 【化 9 0】



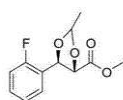
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)の代わりに、(E)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)アクリレート(製造例80)を用いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物(7.2g、60~80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32~7.70 (m, 4H).

## 【0141】

製造例83: (4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシレート

## 【化 9 1】



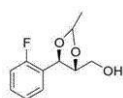
(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S, 3R)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例81)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.1g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.29~7.67 (m, 4H)

## 【0142】

製造例84: ((4R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

## 【化 9 2】



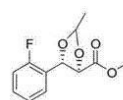
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシレート(製造例83)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.3g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.19~7.39 (m, 4H).

## 【0143】

製造例85: (4R, 5S)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシレート

## 【化 9 3】



(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2R, 3S)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3

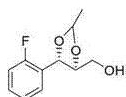
- ジヒドロキシプロパノエート（製造例 8 2）を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.9 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：1.36（d,  $J=6.4$ , 3H）, 3.78（s, 3H）, 4.30（d,  $J=7.6$ , 1H）, 5.07（m, 1H）, 5.62（d,  $J=7.6$ , 1H）, 7.29～7.69（m, 4H）

【0144】

製造例 8 6：（（4S, 5S）-5-（2-フルオロフェニル）-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メタノール

【化 9 4】



10

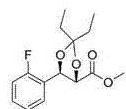
（4R, 5S）-メチル-5-（2-クロロフェニル）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例 2 6）の代わりに、（4R, 5S）-メチル-5-（2-フルオロフェニル）-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例 8 5）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3.8 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：1.37（d,  $J=6.0$ , 3H）, 3.62～3.70（m, 2H）, 4.36（dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H）, 5.06（m, 1H）, 5.17（d,  $J=7.0$ , 1H）, 7.19～7.42（m, 4H）.

【0145】

製造例 8 7：（（4S, 5R）-メチル-5-（2-フルオロフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

【化 9 5】



20

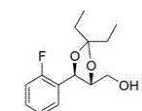
（2S, 3R）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、（2S, 3R）-メチル-3-（2-フルオロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノエート（製造例 8 1）を用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.1 g、60～85%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：0.96（m, 6H）, 1.59（m, 4H）, 3.67（s, 3H）, 5.11（d,  $J=7.6$ , 1H）, 5.81（d,  $J=7.6$ , 1H）, 7.20～7.61（m, 4H）

【0146】

製造例 8 8：（（4R, 5R）-5-（2-フルオロフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メタノール

【化 9 6】



40

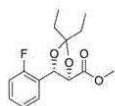
（4R, 5S）-メチル-5-（2-クロロフェニル）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例 2 6）の代わりに、（4S, 5R）-メチル-5-（2-フルオロフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例 8 7）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.2 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：0.96（m, 6H）, 1.59（m, 4H）, 3.66（d,  $J=8.0$ , 2H）, 5.09（d,  $J=7.6$ , 1H）, 5.88（d,  $J=7.6$ , 1H）, 7.23～7.60（m, 4H）.

【0147】

50

製造例 89 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート  
【化 9 7】



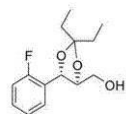
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 8 1 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 8 2 ) を用いた以外は実施例 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 3 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d, J = 7.6, 1H ) , 5.81 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.20 ~ 7.61 ( m, 4H )

【 0 1 4 8 】

製造例 90 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 9 8】



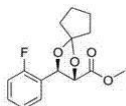
( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 8 7 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 8 9 ) を用いた以外は実施例 8 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 3.66 ( d, J = 8.0, 2H ) , 5.09 ( d, J = 7.6, 1H ) , 5.88 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.23 ~ 7.62 ( m, 4H ) .

【 0 1 4 9 】

製造例 91 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

【化 9 9】



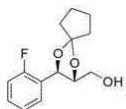
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ) , 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ) , 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ) , 3.68 ( s, 3H ) , 4.40 ( d, J = 7.2, 1H ) , 5.39 ( d, J = 7.2, 1H ) , 7.33 ~ 7.62 ( m, 4H )

【 0 1 5 0 】

製造例 92 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

【化 1 0 0】



(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 6 4) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 9 1) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95 %) を収得した。

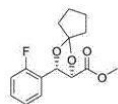
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : 1.60 ~ 1.72 (m, 4H), 1.83 ~ 1.94 (m, 1H), 3.52 ~ 3.65 (m, 2H), 3.82 ~ 3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J = 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.32 ~ 7.57 (m, 4H)

【0151】

10

製造例 9 3 : (2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート

【化101】



(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 8 1) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 8 2) を用いた以外は実施例 9 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95 %) を収得した。

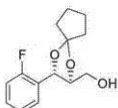
20

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.69 ~ 1.71 (m, 4H), 1.82 ~ 1.86 (m, 1H), 1.91 ~ 2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J = 7.2, 1H), 5.39 (d, J = 7.2, 1H), 7.39 ~ 7.61 (m, 4H)

【0152】

製造例 9 4 : ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

【化102】



30

(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 8 7) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 9 3) を用いた以外は実施例 8 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95 %) を収得した。

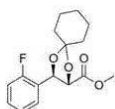
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : 1.60 ~ 1.72 (m, 4H), 1.83 ~ 1.94 (m, 1H), 3.52 ~ 3.65 (m, 2H), 3.82 ~ 3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J = 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.38 ~ 7.63 (m, 4H)

40

【0153】

製造例 9 5 : (2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

【化103】



50

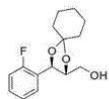
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 9 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.37 ~ 7.63 ( m, 4H )

【 0 1 5 4 】

製造例 9 6 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【 化 1 0 4 】



10

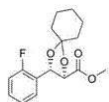
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 7 2 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 9 5 ) を用いた以外は実施例 7 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.42 ~ 7.89 ( m, 4H )

【 0 1 5 5 】

製造例 9 7 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 0 5 】



20

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 8 1 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 8 2 ) を用いた以外は実施例 9 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.32 ~ 7.64 ( m, 4H )

【 0 1 5 6 】

製造例 9 8 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【 化 1 0 6 】



30

40

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 9 5 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 9 7 ) を用いた以外は実施例 9 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.33 ~ 7.67 ( m, 4H )

【 0 1 5 7 】

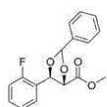
製造例 9 9 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フェニル

50



- 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 1 0 7】



3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g、50 ~ 70 %) を収得した。

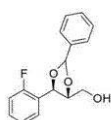
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J = 8.0, 1H), 5.85 (d, J = 8.0, 1H), 7.33 ~ 7.64 (m, 4H)

10

【0 1 5 8】

製造例 1 0 0 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 1 0 8】



((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 6 4) の代わりに、((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 9 9) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1, 3 g、70 ~ 95 %) を収得した。

20

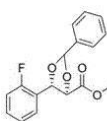
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) : 1.63 ~ 1.75 (m, 10H), 3.52 ~ 3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.43 ~ 7.85 (m, 4H)

【0 1 5 9】

製造例 1 0 1 : (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 1 0 9】

30



3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 8 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、50 ~ 70 %) を収得した。

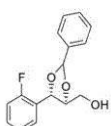
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J = 8.0, 1H), 5.85 (d, J = 8.0, 1H), 7.33 ~ 7.64 (m, 4H)

【0 1 6 0】

40

製造例 1 0 2 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 1 1 0】



((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 6 4) の代わりに、((2R, 3S) - メチ

50

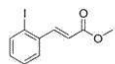
ル - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 1 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8 . 0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.43 ~ 7.85 ( m, 4H )

【 0 1 6 1 】

製造例 1 0 3 : ( E ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) アクリレート

【 化 1 1 1 】



10

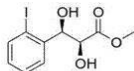
2 - クロロけい皮酸の代わりに ( E ) - 3 ( 2 - ヨードフェニル ) - アクリル酸 ( 製造例 1 7 ) を用いた以外は実施例 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 2 g 、 7 0 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 3.84 ( s, 3H ) , 6.45 ( d, J = 16.0, 1H ) , 7.0 . 35 ( m, 4H ) , 8.09 ( d, J = 16.0, 1H )

【 0 1 6 2 】

製造例 1 0 4 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【 化 1 1 2 】



20

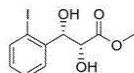
( E ) - 1 - クロロ - 2 - ( 3 - ( メトキシメトキシ ) プロパ - 1 - エニル ) ベンゼン ( 製造例 2 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) アクリレート ( 製造例 1 0 3 ) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 2 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 4.31 ( s, 3H ) , 5.44 ( m, 4H ) , 5.89 ( s, 1H ) , 7.30 ~ 7.71 ( m, 4H ) .

【 0 1 6 3 】

製造例 1 0 5 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【 化 1 1 3 】



30

( E ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 2 4 ) の代わりに、( E ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) アクリレート ( 製造例 1 0 3 ) を用いた  
 以外は実施例 2 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 1 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

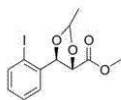
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 4.31 ( s, 3H ) , 5.44 ( m, 4H ) , 5.89 ( s, 1H ) , 7.31 ~ 7.72 ( m, 4H ) .

【 0 1 6 4 】

製造例 1 0 6 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

40

## 【化 1 1 4】



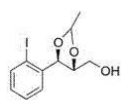
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 1 0 4 ) を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 7 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.36 ( d,  $J=6.4$ , 3H ), 3.78 ( s, 3H ), 4.30 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.07 ( m, 1H ), 5.62 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.29 ~ 7.70 ( m, 4H ) 10

## 【 0 1 6 5】

製造例 1 0 7 : ( ( 4 R, 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 1 5】



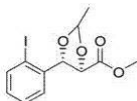
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 6 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 3 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。 20

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.06 ( m, 1H ), 5.17 ( d,  $J=1.0$ , 1H ), 7.17 ~ 7.41 ( m, 4H ) .

## 【 0 1 6 6】

製造例 1 0 8 : ( ( 4 R, 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 1 6】



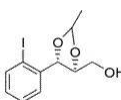
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 1 0 4 ) を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 4 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.36 ( d,  $J=6.4$ , 3H ), 3.78 ( s, 3H ), 4.30 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.07 ( m, 1H ), 5.62 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.29 ~ 7.70 ( m, 4H ) 40

## 【 0 1 6 7】

製造例 1 0 9 : ( ( 4 S, 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 1 7】



(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 6 ) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 50

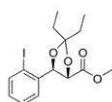
5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 108) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.17~7.41 (m, 4H)

【0168】

製造例 110: (4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化118】



10

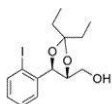
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 104) を用いた以外は実施例 64 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.6 g、60 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.23~7.65 (m, 4H)

【0169】

製造例 111: ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化119】



20

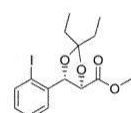
(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 110) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.17~7.41 (m, 4H)

【0170】

製造例 112: (4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化120】



30

40

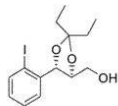
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 105) を用いた以外は実施例 110 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.3 g、60 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.20~7.61 (m, 4H)

【0171】

50

製造例 113 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール  
【化 1 2 1】



( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 106 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 112 ) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

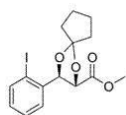
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ) , 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ) , 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.06 ( m, 1H ) , 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.17 ~ 7.41 ( m, 4H )

【 0 1 7 2 】

製造例 114 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

【化 1 2 2】



20

3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 110 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 7 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

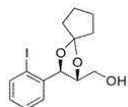
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ) , 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ) , 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ) , 3.68 ( s, 3H ) , 4.40 ( d,  $J=7.2$ , 1H ) , 5.39 ( d,  $J=7.2$ , 1H ) , 7.19 ~ 7.44 ( m, 4H )

【 0 1 7 3 】

30

製造例 115 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

【化 1 2 3】



( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 106 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 114 ) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

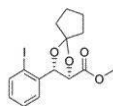
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ) , 1.83 ~ 1.94 ( m, 1H ) , 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ) , 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ) , 4.90 ( t,  $J=5.2$ , 1H ) , 5.12 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 7.20 ~ 7.45 ( m, 4H )

【 0 1 7 4 】

製造例 116 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 2 4】



3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 1 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 9 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

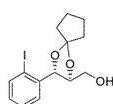
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ), 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d, J = 7.2, 1H ), 5.39 ( d, J = 7.2, 1H ), 7.19 ~ 7.44 ( m, 4H )

10

## 【 0 1 7 5】

製造例 1 1 7 : ( ( 4 R, 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1, 4 - 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 1 2 5】



( 4 S, 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 6 ) の代わりに、( 2 R, 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 1 6 ) を用いた以外は実施例 1 0 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

20

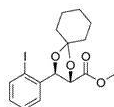
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 1H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ), 4.90 ( t, J = 5.2, 1H ), 5.12 ( d, J = 7.6, 1H ), 7.20 ~ 7.45 ( m, 4H )

## 【 0 1 7 6】

製造例 1 1 8 : ( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 2 6】

30



シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 1 1 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

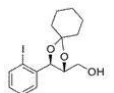
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ), 3.79 ( s, 3H ), 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ), 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ), 7.17 ~ 7.43 ( m, 4H )

## 【 0 1 7 7】

製造例 1 1 9 : ( ( 4 R, 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

40

## 【化 1 2 7】



( 4 S, 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 6 ) の代わりに、( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 1 8 ) を用いた以外は実施例 1 0 7 と実質的に同様の方法で、標題化

50

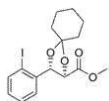
合物 ( 1 , 3 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.19 ~ 7.49 ( m, 4H )

【 0 1 7 8 】

製造例 1 2 0 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 2 8 】



10

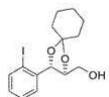
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 1 1 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 3 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.17 ~ 7.43 ( m, 4H )

【 0 1 7 9 】

製造例 1 2 1 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【 化 1 2 9 】



20

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 0 6 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 2 0 ) を用いた以外は実施例 1 0 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

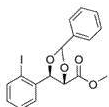
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.19 ~ 7.49 ( m, 4H )

30

【 0 1 8 0 】

製造例 1 2 2 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 3 0 】



シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 1 1 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g、50 ~ 70 % ) を収得した。

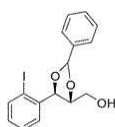
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.81 ( d, J = 8.0, 1H ) , 6.18 ( s, 1H ) , 6.96 ~ 7.57 ( m, 9H )

【 0 1 8 1 】

製造例 1 2 3 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 1 3 1 】



50

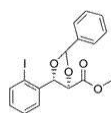
(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 122) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 3.66 (d,  $J=7.6$ , 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94 ~ 7.59 (m, 9H)

【0182】

製造例 124: (2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化132】



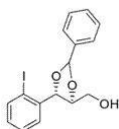
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 120 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 3.67 (s, 3H), 5.11 (d,  $J=8.0$ , 1H), 5.81 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96 ~ 7.57 (m, 9H)

【0183】

製造例 125: ((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

【化133】



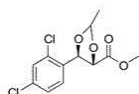
(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 124) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 3.66 (d,  $J=7.6$ , 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94 ~ 7.59 (m, 9H)

【0184】

製造例 126: (4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化134】



(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 36) を用いた以外は実施例 60 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (d,  $J=6.4$ , 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d,  $J=7.6$ ,

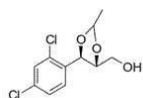


1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.07 ~ 7.21 (m, 3H)

【0185】

製造例127: ((4R, 5R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化135】



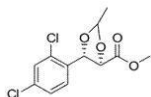
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例26) の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例126) を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.08 ~ 7.39 (m, 3H)

【0186】

製造例128: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化136】



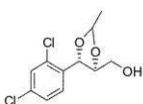
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例36) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例29) を用いた以外は実施例126と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (d, J = 6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J = 7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.07 ~ 7.21 (m, 3H)

【0187】

製造例129: ((4S, 5S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化137】



(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例26) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例128) を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.08 ~ 7.39 (m, 3H)

【0188】

製造例130: (4S, 5R) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2

10

20

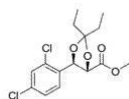
30

40

50

- ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 1 3 8】



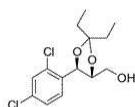
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 6 ) を用いた以外は実施例 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 7.12 ~ 7.37 ( m, 3H )

【 0 1 8 9 】

製造例 1 3 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 1 3 9】



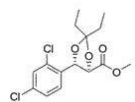
( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 0 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ) , 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ) , 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.06 ( m, 1H ) , 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.08 ~ 7.39 ( m, 3H )

【 0 1 9 0 】

製造例 1 3 2 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 1 4 0】



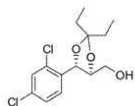
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 6 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 9 ) を用いた以外は実施例 1 3 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 7.12 ~ 7.37 ( m, 3H )

【 0 1 9 1 】

製造例 1 3 3 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 4 1】



(4S, 5R) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 0 ) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 2 ) を用いた以外は実施例 1 3 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

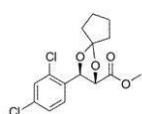
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.06 ( m, 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.08 ~ 7.39 ( m, 3H )

## 【 0 1 9 2 】

製造例 1 3 4 : (2S, 3R) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 4 2】



20

3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 3 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

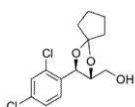
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ), 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 5.39 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 7.03 ~ 7.36 ( m, 3H )

## 【 0 1 9 3 】

製造例 1 3 5 : ( (4R, 5R) - 5 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

30

## 【化 1 4 3】



(4S, 5R) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 4 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

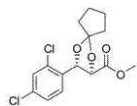
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 1H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ), 4.90 ( t,  $J=5.2$ , 1H ), 5.12 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.02 ~ 7.37 ( m, 3H )

## 【 0 1 9 4 】

製造例 1 3 6 : (2S, 3R) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 4 4】



3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 3 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

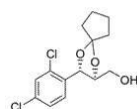
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 1H ), 1.91 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d, J = 7.2, 1H ), 5.39 ( d, J = 7.2, 1H ), 7.03 ~ 7.36 ( m, 3H )

10

## 【 0 1 9 5】

製造例 1 3 7 : ( ( 4 S, 5 S ) - 5 - ( 2, 4 - クロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 1 4 5】



( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 4 ) の代わりに、( 2 R, 3 S ) - メチル - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 3 6 ) を用いた以外は実施例 1 3 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

20

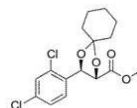
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 1H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 3.82 ~ 3.86 ( m, 1H ), 4.90 ( t, J = 5.2, 1H ), 5.12 ( d, J = 7.6, 1H ), 7.02 ~ 7.37 ( m, 3H )

## 【 0 1 9 6】

製造例 1 3 8 : ( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2, 4 - クロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

30

## 【化 1 4 6】



シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 1 3 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

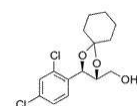
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ), 3.79 ( s, 3H ), 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ), 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ), 7.07 ~ 7.41 ( m, 3H )

## 【 0 1 9 7】

40

製造例 1 3 9 : ( ( 4 R, 5 R ) - 5 - ( 2, 4 - クロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 1 4 7】



( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 7 2 ) の代わりに、( 2 S, 3 R ) - メチル - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2

50

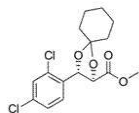
- カルボキシレート（製造例 138）を用いた以外は実施例 73 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1，3 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO）： 1.63～1.75（m，10H），3.52～3.81（m，2H），3.95（t，J = 8.0，1H），5.43（d，J = 7.6，1H），7.04～7.40（m，3H）

【0198】

製造例 140：（2R，3S）-メチル-3-（2，4-クロロフェニル）-1，4-ジオキサスピロ[4，5]デカン-2-カルボキシレート

【化148】



10

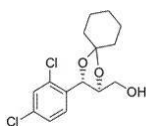
クロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 136 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO） 1.61～1.69（m，10H），3.79（s，3H），4.33（d，J = 8.0，1H），5.85（d，J = 8.0，1H），7.07～7.41（m，3H）

【0199】

製造例 141：（（4S，5S）-5-（2，4-クロロフェニル）-1，4-ジオキサスピロ[4，5]デカン-2-イル）メタノール

【化149】



20

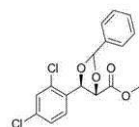
（2S，3R）-メチル-3-（2，4-ジクロロフェニル）-1，4-ジオキサスピロ[4，5]デカン-2-カルボキシレート（製造例 138）の代わりに、（2R，3S）-メチル-3-（2，4-ジクロロフェニル）-1，4-ジオキサスピロ[4，5]デカン-2-カルボキシレート（製造例 140）を用いた以外は実施例 139 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.2 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO）： 1.63～1.75（m，10H），3.52～3.81（m，2H），3.95（t，J = 8.0，1H），5.43（d，J = 7.6，1H），7.04～7.40（m，3H）

【0200】

製造例 142：（2S，3R）-メチル-3-（2，4-クロロフェニル）-2-フェニル-1，3-ジオキサラン-4-カルボキシレート

【化150】



40

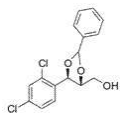
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 138 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO） 1.61～1.69（m，10H），3.79（s，3H），4.33（d，J = 8.0，1H），5.85（d，J = 8.0，1H），7.03～7.41（m，3H）

【0201】

製造例 143：（（4R，5R）-5-（2，4-クロロフェニル）-2-フェニル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メタノール

## 【化 1 5 1】



(4S, 5R) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 6 4 ) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 4 2 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

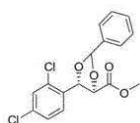
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.04 ~ 7.42 ( m, 3H )

## 【 0 2 0 2 】

製造例 1 4 4 : (2R, 3S) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 5 2】



20

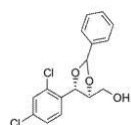
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 1 4 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g、50 ~ 70 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.03 ~ 7.41 ( m, 3H )

## 【 0 2 0 3 】

製造例 1 4 5 : ( (4S, 5S) - 5 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 5 3】



30

(2S, 3R) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 4 2 ) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 4 4 ) を用いた以外は実施例 1 4 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

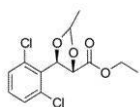
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.04 ~ 7.42 ( m, 3H )

40

## 【 0 2 0 4 】

製造例 1 4 6 : (4S, 5R) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 5 4】



(2S, 3R) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパ

50

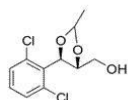
ノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 39) を用いた以外は実施例 60 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95 %) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 (d, J = 6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, J = 7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.17-7.36 (m, 3H)

【0205】

製造例 147: ((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化155】



10

(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、(4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 146) を用いた以外は実施例 27 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95 %) を収得した。

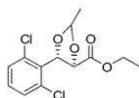
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.18~7.39 (m, 3H)

20

【0206】

製造例 148: (4 R, 5 S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化156】



30

(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 39) の代わりに、(2 R, 3 S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 33) を用いた以外は実施例 146 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95 %) を収得した。

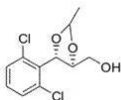
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 (d, J = 6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, J = 7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.17~7.36 (m, 3H).

【0207】

製造例 149: ((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

40

【化157】



(4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 146) の代わりに、(4 R, 5 S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 148) を用いた以外は実施例 147 と実質的に同様の方法で、

50

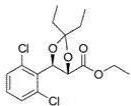
標題化合物 ( 1 , 3 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.06 ( m, 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.18 ~ 7.39 ( m, 3H )

【 0 2 0 8 】

製造例 1 5 0 : ( 4 S , 5 R ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 5 8 】



10

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 6 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 9 ) を用いた以外は実施例 1 3 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

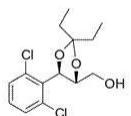
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ), 1.30 ( t,  $J=8.0$ , 3H ), 1.59 ( m, 4H ), 4.12 ( m, 2H ), 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.08 ~ 7.26 ( m, 3H )

20

【 0 2 0 9 】

製造例 1 5 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 1 5 9 】



( 4 S , 5 R ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 4 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 5 0 ) を用いた以外は実施例 1 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

30

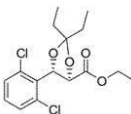
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.06 ( m, 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.07 ~ 7.29 ( m, 3H )

【 0 2 1 0 】

製造例 1 5 2 : ( 4 R , 5 S ) - エチル - 5 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

40

【 化 1 6 0 】



( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 9 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 3 3 ) を用いた以外は実施例 1 5 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得し

50



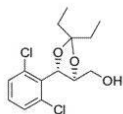
た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.96 (m, 6H), 1.30 (t,  $J=8.0$ , 3H), 1.59 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.08~7.26 (m, 3H)

【0211】

製造例153: ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化161】



10

((4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例150) の代わりに、((4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例152) を用いた以外は実施例151と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、70~95%) を収得した。

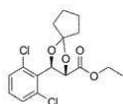
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.07~7.29 (m, 3H)

20

【0212】

製造例154: (2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート

【化162】



3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例150と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、70~95%) を収得した。

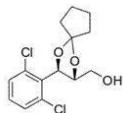
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.30 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 1.69~1.71 (m, 4H), 1.73~1.86 (m, 4H), 4.07~4.14 (m, 2H), 5.11 (d,  $J=7.2$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.2$ , 1H), 7.07~7.31 (m, 3H)

【0213】

製造例155: ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

【化163】



40

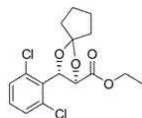
((4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例150) の代わりに、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例154) を用いた以外は実施例151と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70~95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 1.60~1.72 (m, 4H), 1.83~1.94 (m, 4H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t,  $J=5.2$ , 1H), 5.12 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.08~7.32 (m, 3H)

【0214】

50

製造例 1 5 6 : ( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート  
【化 1 6 4】



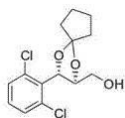
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 5 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.30 ( t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H ), 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.73 ~ 1.86 ( m, 4H ), 4.07 ~ 4.14 ( m, 2H ), 5.11 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 5.81 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 7.07 ~ 7.31 ( m, 3H )

【 0 2 1 5 】

製造例 1 5 7 : ( ( 2 S , S 3 ) - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

【化 1 6 5】



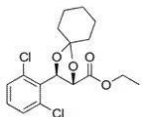
( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 5 4 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 5 6 ) を用いた以外は実施例 1 5 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 4H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 4.90 ( t,  $J=5.2$ , 1H ), 5.12 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.08 ~ 7.32 ( m, 3H )

【 0 2 1 6 】

製造例 1 5 8 : ( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【化 1 6 6】



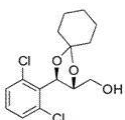
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 1 5 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.30 ( t,  $J=7.6$ , 3H ), 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ), 4.08 ~ 4.18 ( d, 2H ), 4.33 ( d,  $J=8.0$ , 1H ), 5.85 ( d,  $J=8.0$ , 1H ), 7.07 ~ 7.31 ( m, 3H )

【 0 2 1 7 】

製造例 1 5 9 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【化 1 6 7】



10

20

30

40

50

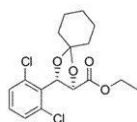
(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 154) の代わりに、(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 158) を用いた以外は実施例 155 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.63 ~ 1.75 (m, 10H), 3.52 ~ 3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.05 ~ 7.30 (m, 3H)

【0218】

製造例 160: (2 R, 3 S) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

【化168】



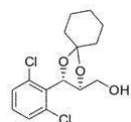
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンをを用いた以外は実施例 156 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.30 (t, J = 7.6, 3H), 1.61 ~ 1.69 (m, 10H), 4.08 ~ 4.18 (d, 2H), 4.33 (d, J = 8.0, 1H), 5.85 (d, J = 8.0, 1H), 7.07 ~ 7.31 (m, 3H)

【0219】

製造例 161: ((2 S, 3 S) - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール

【化169】



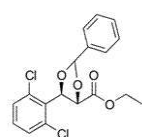
(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 158) の代わりに、(2 R, 3 S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 160) を用いた以外は実施例 159 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): 1.63 ~ 1.75 (m, 10H), 3.52 ~ 3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.05 ~ 7.30 (m, 3H)

【0220】

製造例 162: (2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート

【化170】



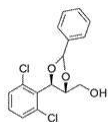
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 158 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.0 g、50 ~ 70%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.30 (t, J = 7.6, 3H), 4.08 ~ 4.18 (d, 2H), 5.13 (d, J = 8.0, 1H), 5.85 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03 ~ 7.22 (m, 8H)

## 【 0 2 2 1 】

製造例 1 6 3 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 1 7 1 】



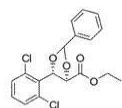
( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 5 8 ) の代わりに、 ( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 6 2 ) を用いた以外は実施例 1 5 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) : 3.50 ~ 3.79 ( m , 2H ) , 5.13 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 5.85 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 6.18 ( s , 1H ) , 7.03 ~ 7.22 ( m , 8H )

## 【 0 2 2 2 】

製造例 1 6 4 : ( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 1 7 2 】



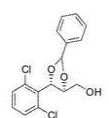
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 1 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g 、 5 0 ~ 7 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.30 ( t , J = 7.6 , 3H ) , 4.08 ~ 4.18 ( d , 2H ) , 5.13 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 5.85 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 6.18 ( s , 1H ) , 7.03 ~ 7.22 ( m , 8H )

## 【 0 2 2 3 】

製造例 1 6 5 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 1 7 3 】



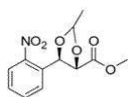
( 2 S , 3 R ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 6 2 ) の代わりに、 ( 2 R , 3 S ) - エチル - 3 - ( 2 , 6 - クロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 6 4 ) を用いた以外は実施例 1 6 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) : 3.50 ~ 3.79 ( m , 2H ) , 5.13 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 5.85 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 6.18 ( s , 1H ) , 7.03 ~ 7.22 ( m , 8H )

## 【 0 2 2 4 】

製造例 1 6 6 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 7 4】



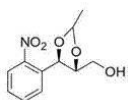
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 4 ) を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 3 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.36 ( d,  $J=6.4$ , 3H ), 3.78 ( s, 3H ), 4.30 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.07 ( m, 1H ), 5.62 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.45 ~ 8.12 ( m, 4H ) 10

## 【 0 2 2 5】

製造例 1 6 7 : ( ( 4 R, 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 7 5】



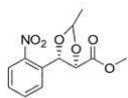
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 ) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 6 6 ) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。 20

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d,  $J=6.0$ , 3H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.06 ( m, 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.47 ~ 8.11 ( m, 4H )

## 【 0 2 2 6】

製造例 1 6 8 : ( ( 4 R, 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート 30

## 【化 1 7 6】



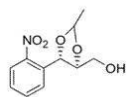
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 4 ) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 8 ) を用いた以外は実施例 1 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.36 ( d,  $J=6.4$ , 3H ), 3.78 ( s, 3H ), 4.30 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.07 ( m, 1H ), 5.62 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.45 ~ 8.12 ( m, 4H ) 40

## 【 0 2 2 7】

製造例 1 6 9 : ( ( 4 S, 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 1 7 7】



(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキ 50

ソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 6 6) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 6 8) を用いた以外は実施例 1 6 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

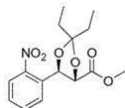
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.47~8.11 (m, 4H).

【0 2 2 8】

製造例 1 7 0: (4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

10

【化 1 7 8】



(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 3 9) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 4 4) を用いた以外は実施例 1 5 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.4 g、60 ~ 85%) を収得した。

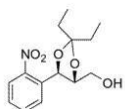
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.81 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.43~8.10 (m, 4H).

【0 2 2 9】

製造例 1 7 1: ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 1 7 9】



30

(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 6 6) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 7 0) を用いた以外は実施例 1 6 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

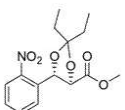
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.37~8.09 (m, 4H).

【0 2 3 0】

製造例 1 7 2: (4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 8 0】



(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 4 4) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 4 8) を用いた以外は実施例 1 7 0

50

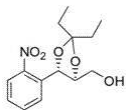
と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g、60 ~ 85 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ), 1.59 ( m, 4H ), 3.67 ( s, 3H ), 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.43 ~ 8.10 ( m, 4H )

【 0 2 3 1 】

製造例 1 7 3 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 1 8 1 】



10

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 7 0 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 7 2 ) を用いた以外は実施例 1 7 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

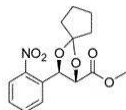
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m, 6H ), 1.59 ( m, 4H ), 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ), 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.37 ~ 8.09 ( m, 4H )

【 0 2 3 2 】

20

製造例 1 7 4 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 8 2 】



3 - ペンタノンの代わりに、シクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 7 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

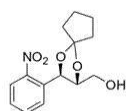
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.69 ~ 1.71 ( m, 4H ), 1.82 ~ 1.86 ( m, 4H ), 3.68 ( s, 3H ), 4.40 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 5.39 ( d,  $J=7.2$ , 1H ), 7.44 ~ 8.06 ( m, 4H )

【 0 2 3 3 】

30

製造例 1 7 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

【 化 1 8 3 】



40

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 7 0 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 1 7 4 ) を用いた以外は実施例 1 7 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.60 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.83 ~ 1.94 ( m, 4H ), 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ), 4.90 ( t, 5.2, 1H ), 5.12 ( d,  $J=7.6$ , 1H ), 7.46 ~ 8.09 ( m, 4H )

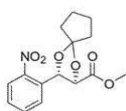
【 0 2 3 4 】

製造例 1 7 6 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオ

50

キサスピロ〔4, 4〕ノナン-2-カルボキシレート

【化184】



3-ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例172と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.9g、70~95%)を収得した。

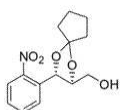
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.69~1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.44~8.06 (m, 4H)

10

【0235】

製造例177: ((4S, 5S)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 4〕ノナン-2-イル)メタノール

【化185】



((2S, 3R)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 4〕ノナン-2-カルボキシレート(製造例174)の代わりに、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 4〕ノナン-2-カルボキシレート(製造例176)を用いた以外は実施例175と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.0g、70~95%)を収得した。

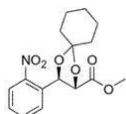
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 1.60~1.72 (m, 4H), 1.83~1.94 (m, 4H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.46~8.09 (m, 4H)

【0236】

製造例178: ((2S, 3R)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 5〕デカン-2-カルボキシレート

【化186】



30

シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例174と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、70~95%)を収得した。

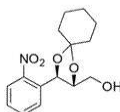
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.61~1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.45~8.12 (m, 4H)

【0237】

製造例179: ((2R, 3R)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 5〕デカン-2-イル)メタノール

40

【化187】



((2R, 3S)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 4〕ノナン-2-カルボキシレート(製造例174)の代わりに、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ〔4, 5〕デカン-2-カ

50



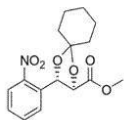
ルボキシレート（製造例 178）を用いた以外は実施例 175 と実質的に同様の方法で、  
 標題化合物（1.4 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO）: 1.63～1.75（m, 10H）, 3.52～3.81（m, 2H）, 3.95（t, J = 8.0, 1H）, 5.43（d, J = 7.6, 1H）, 7.46～8.09（m, 4H）

【0238】

製造例 180: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート

【化188】



10

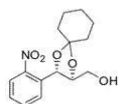
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 176 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.2 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO） 1.61～1.69（m, 10H）, 3.79（s, 3H）, 4.33（d, J = 8.0, 1H）, 5.85（d, J = 8.0, 1H）, 7.45～8.12（m, 4H）

【0239】

製造例 181: ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール

【化189】



20

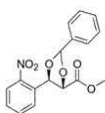
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート（製造例 178）の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート（製造例 180）を用いた以外は実施例 179 と実質的に同様の方法で、  
 標題化合物（1.5 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO）: 1.63～1.75（m, 10H）, 3.52～3.81（m, 2H）, 3.95（t, J = 8.0, 1H）, 5.43（d, J = 7.6, 1H）, 7.19～7.49（m, 4H）

【0240】

製造例 182: (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート

【化190】



30

シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 178 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

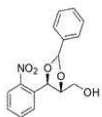
$^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO） 3.67（s, 3H）, 5.11（d, J = 8.0, 1H）, 5.81（d, J = 8.0, 1H）, 6.18（s, 1H）, 6.96～8.12（m, 9H）

【0241】

製造例 183: ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール

40

## 【化 1 9 1】



(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 1 7 4) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 8 2) を用いた以外は実施例 1 7 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

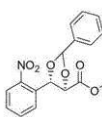
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : 3.66 (d, J = 7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06 ~ 8.14 (m, 9H)

## 【0 2 4 2】

製造例 1 8 4 : (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 9 2】



20

シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 1 8 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、50 ~ 70%) を収得した。

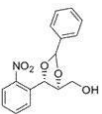
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J = 8.0, 1H), 5.81 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96 ~ 8.12 (m, 9H)

## 【0 2 4 3】

製造例 1 8 5 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 1 9 3】

30



(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 8 2) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 8 4) を用いた以外は実施例 1 8 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

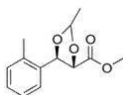
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : 3.66 (d, J = 7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06 ~ 8.14 (m, 9H)

40

## 【0 2 4 4】

製造例 1 8 6 : (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 9 4】



(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパ

50

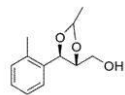
ノエートの代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 54) を用いた以外は実施例 60 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (d,  $J=6.4$ , 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.82 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.19 ~ 7.39 (m, 4H)

【0245】

製造例 187: ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化195】



10

(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 184) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 186) を用いた以外は実施例 185 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

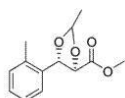
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.17 ~ 7.41 (m, 4H)

20

【0246】

製造例 188: (4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化196】



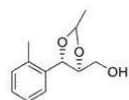
(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 54) の代わりに、(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 57) を用いた以外は実施例 186 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (d,  $J=6.4$ , 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d,  $J=7.6$ , 1H), 5.82 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.19 ~ 7.39 (m, 4H)

【0247】

製造例 189: ((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化197】



40

(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 186) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 188) を用いた以外は実施例 187 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

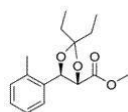
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d,  $J=6.0$ , 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.17 ~ 7.41 (m, 4H)

50

## 【 0 2 4 8 】

製造例 1 9 0 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 1 9 8 】



10

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 4 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 5 4 ) を用いた以外は実施例 1 7 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

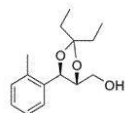
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 2.33 ( s, 1H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 7.00 ~ 7.17 ( m, 4H )

## 【 0 2 4 9 】

製造例 1 9 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 1 9 9 】

20



( 4 S , 5 R ) - メチル - 2 - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 8 6 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 1 9 0 ) を用いた以外は実施例 1 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

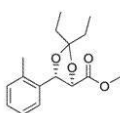
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 2.37 ( s, 3H ) , 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ) , 4.36 ( dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.15 ~ 7.39 ( m, 4H )

30

## 【 0 2 5 0 】

製造例 1 9 2 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 2 0 0 】



40

( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 5 4 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 5 7 ) を用いた以外は実施例 1 9 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

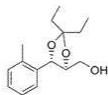
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 2.33 ( s, 1H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 5.81 ( d,  $J=7.6$ , 1H ) , 7.00 ~ 7.17 ( m, 4H )

## 【 0 2 5 1 】

製造例 1 9 3 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

50

## 【化 2 0 1】



(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 9 0 ) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 9 2 ) を用いた以外は実施例 1 9 1 と実質的に同様の方法で、  
 標題化合物 ( 1 . 8 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

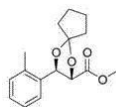
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m, 6H ) , 1.59 ( m, 4H ) , 2.37 ( s, 3H ) , 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ) , 4.36 ( dd,  $J = 7.0$ ,  $J = 7.0$ , 1H ) , 5.17 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ) , 7.15 ~ 7.39 ( m, 4H )

## 【 0 2 5 2】

製造例 1 9 4 : (2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 0 2】



20

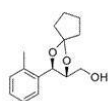
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 1 9 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.49 ~ 1.57 ( m, 4H ) , 1.72 ~ 1.81 ( m, 4H ) , 2.35 ( s, 3H ) , 3.68 ( s, 3H ) , 5.14 ( d,  $J = 7.2$ , 1H ) , 5.89 ( d,  $J = 7.2$ , 1H ) , 7.02 ~ 7.25 ( m, 4H )

## 【 0 2 5 3】

製造例 1 9 5 : (2 R, 3 R) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 2 0 3】



30

(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 1 9 0 ) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 1 9 4 ) を用いた以外は実施例 1 9 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

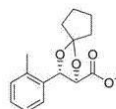
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.49 ~ 1.57 ( m, 4H ) , 1.72 ~ 1.81 ( m, 4H ) , 2.35 ( s, 3H ) , 3.52 ~ 3.65 ( m, 2H ) , 4.90 ( t,  $J = 5.2$ , 1H ) , 5.12 ( d,  $J = 7.6$ , 1H ) , 7.02 ~ 7.25 ( m, 4H )

40

## 【 0 2 5 4】

製造例 1 9 6 : (2 R, 3 S) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 0 4】



50

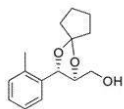
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 192 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.49 ~ 1.57 (m, 4H), 1.72 ~ 1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, J = 7.2, 1H), 5.89 (d, J = 7.2, 1H), 7.02 ~ 7.25 (m, 4H)

【0255】

製造例 197: ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

【化205】



10

((2S, 3R) - メチル - 3 - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 194) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 196) を用いた以外は実施例 195 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

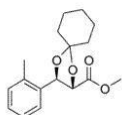
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 1.49 ~ 1.57 (m, 4H), 1.72 ~ 1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.52 ~ 3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.02 ~ 7.25 (m, 4H)

20

【0256】

製造例 198: ((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

【化206】



30

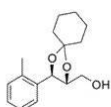
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 194 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J = 8.0, 1H), 5.85 (d, J = 8.0, 1H), 7.01 ~ 7.30 (m, 4H)

【0257】

製造例 199: ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール

【化207】



40

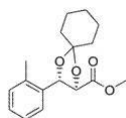
((2S, 3R) - メチル - 3 - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 194) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 198) を用いた以外は実施例 195 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): 1.63 ~ 1.75 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 3.52 ~ 3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.02 ~ 7.28 (m, 4H)

【0258】

50

製造例 200 : ( 2R , 3S ) - メチル - 3 - ( 2 - メチル ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート  
【化 208】



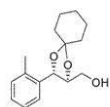
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンをを用いた以外は実施例 196 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 70 ~ 95 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.61 ~ 1.69 ( m, 10H ) , 2.34 ( s, 3H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.33 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.85 ( d, J = 8.0, 1H ) , 7.01 ~ 7.30 ( m, 4H )

【 0259 】

製造例 201 : ( ( 2S , 3S ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【化 209】



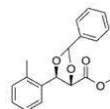
( 2S , 3R ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 198 ) の代わりに、( 2R , 3S ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 200 ) を用いた以外は実施例 199 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 70 ~ 95 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.63 ~ 1.75 ( m, 10H ) , 2.33 ( s, 3H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m, 2H ) , 3.95 ( t, J = 8.0, 1H ) , 5.43 ( d, J = 7.6, 1H ) , 7.02 ~ 7.28 ( m, 4H )

【 0260 】

製造例 202 : ( 4S , 5R ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート

【化 210】



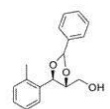
シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 198 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 50 ~ 70 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 2.33 ( s, 3H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.81 ( d, J = 8.0, 1H ) , 6.18 ( s, 1H ) , 6.96 ~ 7.32 ( m, 9H )

【 0261 】

製造例 203 : ( ( 4R , 5R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール

【化 211】



( 2S , 3R ) - メチル - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 198 ) の代わりに、( 2S , 3R ) - メ

10

20

30

40

50

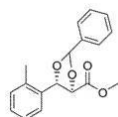
チル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 0 2 ) を用いた以外は実施例 1 9 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 2.32 ( s, 3H ) , 3.66 ( d, J = 7.6, 2H ) , 4.36 ( m, 1H ) , 5.17 ( d, J = 8.0, 1H ) , 6.18 ( s, 1H ) , 6.99 ~ 7.33 ( m, 9H )

【 0 2 6 2 】

製造例 2 0 4 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【 化 2 1 2 】



10

シクロヘキサノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 2 0 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 9 g 、 5 0 ~ 7 0 % ) を収得した。

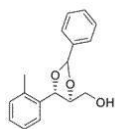
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 2.33 ( s, 3H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.11 ( d, J = 8.0, 1H ) , 5.81 ( d, J = 8.0, 1H ) , 6.18 ( s, 1H ) , 6.96 ~ 7.32 ( m, 9H )

【 0 2 6 3 】

製造例 2 0 5 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

20

【 化 2 1 3 】



( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - o - トシル - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 0 2 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 0 4 ) を用いた以外は実施例 2 0 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 , 3 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

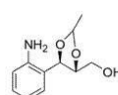
30

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 2.32 ( s, 3H ) , 3.66 ( d, J = 7.6, 2H ) , 4.36 ( m, 1H ) , 5.17 ( d, J = 8.0, 1H ) , 6.18 ( s, 1H ) , 6.99 ~ 7.33 ( m, 9H )

【 0 2 6 4 】

製造例 2 0 6 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 2 1 4 】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 6 7 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d, J = 6.0, 3H ) , 3.62 ~ 3.70 ( m, 2H ) , 4.36 ( dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H ) , 5.06 ( m, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.57 ~ 8.08 ( m, 4H )

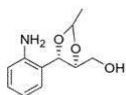
50



## 【 0 2 6 5 】

製造例 2 0 7 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 2 1 5 】



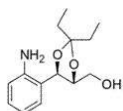
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 6 9 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.37 ( d ,  $J=6.0$ , 3H ) , 3.62~3.70 ( m , 2H ) , 4.36 ( dd ,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.06 ( m , 1H ) , 5.17 ( d ,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.57~8.08 ( m , 4H )

## 【 0 2 6 6 】

製造例 2 0 8 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 2 1 6 】



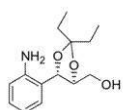
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 1 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m , 6H ) , 1.59 ( m , 4H ) , 3.62~3.70 ( m , 2H ) , 4.36 ( dd ,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.17 ( d ,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.55~8.09 ( m , 4H )

## 【 0 2 6 7 】

製造例 2 0 9 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 2 1 7 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 3 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

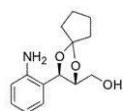
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( m , 6H ) , 1.59 ( m , 4H ) , 3.62~3.70 ( m , 2H ) , 4.36 ( dd ,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.17 ( d ,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.55~8.09 ( m , 4H )

## 【 0 2 6 8 】

製造例 2 1 0 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサス

ピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール

【化218】



((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2R, 3R)-5-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例175)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、65~85%)を収得した。

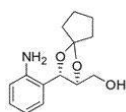
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): 1.62~1.73 (m, 4H), 1.82~1.95 (m, 4H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.56~8.11 (m, 4H)

【0269】

製造例211: ((2R, 3R)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール

【化219】



20

((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2S, 3S)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例177)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、65~85%)を収得した。

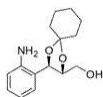
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): 1.62~1.73 (m, 4H), 1.82~1.95 (m, 4H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.56~8.11 (m, 4H)

【0270】

30

製造例212: ((2R, 3R)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール

【化220】



((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2R, 3R)-5-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例179)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、65~85%)を収得した。

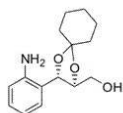
40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): 1.61~1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.49~8.12 (m, 4H)

【0271】

製造例213: ((2S, 3S)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール

## 【化 2 2 1】



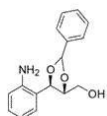
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 1 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 10 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) : 1.61 ~ 1.75 ( m , 10H ) , 3.52 ~ 3.81 ( m , 2H ) , 3.95 ( t , J = 8.0 , 1H ) , 5.43 ( d , J = 7.6 , 1H ) , 7.49 ~ 8.12 ( m , 4H )

## 【 0 2 7 2 】

製造例 2 1 4 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 2 2 2】



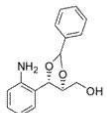
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 3 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) : 3.66 ( d , J = 7.6 , 2H ) , 4.36 ( m , 1H ) , 5.17 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 6.18 ( s , 1H ) , 7.06 ~ 8.14 ( m , 9H )

## 【 0 2 7 3 】

製造例 2 1 5 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【化 2 2 3】



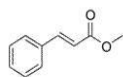
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 5 ) を用いた以外は実施例 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) : 3.66 ( d , J = 7.6 , 2H ) , 4.36 ( m , 1H ) , 5.17 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 6.18 ( s , 1H ) , 7.06 ~ 8.14 ( m , 9H )

## 【 0 2 7 4 】

製造例 2 1 6 : ( E ) - メチルシンナメート

## 【化 2 2 4】



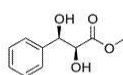
丸底フラスコに、trans - 桂皮酸 (7 g、47.25 mmol) 及び MeOH (70 ml) を加えた。POCl<sub>3</sub> (0.43 ml、4.73 mmol) を滴下した。反応混合物を還流下で3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、1 N NaOH 溶液でクエンチングした。混合物を EtOAc で抽出し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。更に水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥させて濾過し、真空の下で濃縮した (7.1 g、80 ~ 95%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.81 (s, 3H), 6.42 (d, J = 15.9, 1H), 7.37 ~ 7.39 (m, 3H), 7.50 ~ 7.53 (m, 2H), 7.67 (d, J = 15.9, 1H)

## 【0 2 7 5】

製造例 2 1 7: (2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート

## 【化 2 2 5】



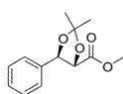
(E) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 2 8) の代わりに、(E) - メチルシンナメート (製造例 2 1 6) を用いた以外は実施例 3 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (6.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, J = 2.9, 1H), 5.03 (d, J = 2.9, 1H), 7.30 ~ 7.42 (m, 5H)

## 【0 2 7 6】

製造例 2 1 8: (4 S, 5 R) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 2 2 6】



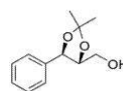
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 4 4) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 2 1 7) を用いた以外は実施例 4 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.56 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (d, J = 7.8, 1H), 5.17 (d, J = 7.8, 1H), 7.31 ~ 7.40 (m, 5H)

## 【0 2 7 7】

製造例 2 1 9: ((4 R, 5 R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 2 2 7】



(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 4 5) の代わりに、(4 S, 5 R) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 1 8) を用いた以外は実施例 4 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

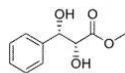
ル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 1 8 ) を用いた以外は実施例 4 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 4 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.41 ( s, 3H ) , 1.46 ( s, 3H ) , 2.79 ( bs, 1H ) , 3.48 ~ 3.52 ( m, 1H ) , 3.68 ~ 3.76 ( m, 2H ) , 4.76 ( d,  $J=8.8$ , 1H ) , 7.18 ~ 7.28 ( m, 5H )

【 0 2 7 8 】

製造例 2 2 0 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【 化 2 2 8 】



10

( E ) - メチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) アクリレート ( 製造例 2 8 ) の代わりに、( E ) - メチルシンナメート ( 製造例 2 1 6 ) を用いた以外は実施例 3 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 8 . 6 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

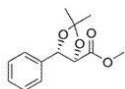
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 2.70 ( bs, 1H ) , 3.08 ( bs, 1H ) , 3.82 ( s, 3H ) , 4.38 ( d,  $J=2.9$ , 1H ) , 5.03 ( d,  $J=2.9$ , 1H ) , 7.30 ~ 7.42 ( m, 5H )

【 0 2 7 9 】

製造例 2 2 1 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

20

【 化 2 2 9 】



( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 4 4 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 1 7 ) を用いた以外は実施例 4 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 5 . 6 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

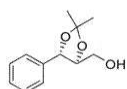
30

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.56 ( s, 3H ) , 1.61 ( s, 3H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.36 ( d,  $J=7.8$ , 1H ) , 5.17 ( d,  $J=7.8$ , 1H ) , 7.31 ~ 7.40 ( m, 5H )

【 0 2 8 0 】

製造例 2 2 2 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【 化 2 3 0 】



40

( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 4 5 ) の代わりに、( 4 R , 5 S ) - メチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 2 2 1 ) を用いた以外は実施例 4 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 6 . 5 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

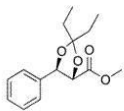
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.41 ( s, 3H ) , 1.46 ( s, 3H ) , 2.79 ( bs, 1H ) , 3.48 ~ 3.52 ( m, 1H ) , 3.68 ~ 3.76 ( m, 2H ) , 4.76 ( d,  $J=8.8$ , 1H ) , 7.18 ~ 7.28 ( m, 5H )

【 0 2 8 1 】

製造例 2 2 3 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

50

## 【化 2 3 1】



(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 5 4) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 2 1 7) を用いた以外は実施例 1 9 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

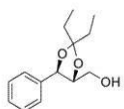
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.4, 1H), 1.06 (t,  $J$  = 7.6, 3H), 1.78 ~ 1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.32 ~ 7.45 (m, 5H)

## 【0 2 8 2】

製造例 2 2 4: ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 2 3 2】



20

(4S, 5R) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 1 8) の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 2 3) を用いた以外は実施例 2 1 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

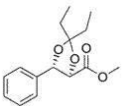
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (t,  $J$  = 7.6, 1H), 1.06 (t,  $J$  = 7.4, 1H), 1.74 ~ 1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd,  $J$  = 3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84 ~ 3.91 (m, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 8.8, 1H), 7.30 ~ 7.43 (m, 5H)

## 【0 2 8 3】

30

製造例 2 2 5: ((4R, 5S) - メチル - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 2 3 3】



(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 2 1 7) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 2 2 0) を用いた以外は実施例 2 2 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

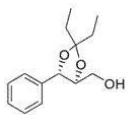
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.4, 1H), 1.06 (t,  $J$  = 7.6, 3H), 1.78 ~ 1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.32 ~ 7.45 (m, 5H)

## 【0 2 8 4】

製造例 2 2 6: ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 2 3 4】



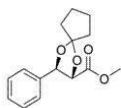
(4 S, 5 R) - メチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 1 8) の代わりに、(4 R, 5 S) - メチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 2 5) を用いた以外は実施例 2 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (6 . 5 g、70 ~ 95 %) を収得した。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : = 1.00 (t, J = 7.6, 1H), 1.06 (t, J = 7.4, 1H), 1.74 ~ 1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J = 3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84 ~ 3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J = 8.8, 1H), 7.30 ~ 7.43 (m, 5H)

## 【0 2 8 5】

製造例 2 2 7 : (2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 3 5】



20

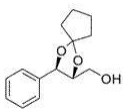
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 2 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 9 g、50 ~ 75 %) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : = 1.71 ~ 1.80 (m, 4H), 1.87 ~ 1.94 (m, 1H), 2.00 ~ 2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, J = 7.2, 1H), 5.08 (d, J = 7.2, 1H), 7.32 ~ 7.45 (m, 5H)

## 【0 2 8 6】

製造例 2 2 8 : ((2 R, 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル) メタノール 30

## 【化 2 3 6】



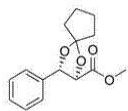
(4 S, 5 R) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 2 3) の代わりに、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 2 7) を用いた以外は実施例 2 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 7 g、70 ~ 95 %) を収得した。 40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : = 1.69 ~ 1.82 (m, 4H), 1.85 ~ 2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J = 3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83 ~ 3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J = 8.4, 1H), 7.26 ~ 7.41 (m, 5H)

## 【0 2 8 7】

製造例 2 2 9 : (2 R, 3 S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 3 7】



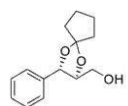
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 2 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g、5 0 ~ 7 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :     = 1.71 ~ 1.80 ( m, 4H ) , 1.87 ~ 1.94 ( m, 1H ) , 2.00 ~ 2.08 ( m, 3H ) , 3.79 ( s, 3H ) , 4.35 ( d, J = 7.2, 1H ) , 5.08 ( d, J = 7.2, 1H ) , 7.32 ~ 7.45 ( m, 5H )

## 【 0 2 8 8 】

製造例 2 3 0 : ( ( 2 S , 3 S ) ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 2 3 8】



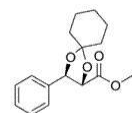
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 2 7 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 2 9 ) を用いた以外は実施例 2 2 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :     = 1.69 ~ 1.82 ( m, 4H ) , 1.85 ~ 2.03 ( m, 4H ) , 3.66 ( ddd , J = 3.7, 8.1, 12.1, 1H ) , 3.83 ~ 3.90 ( m, 2H ) , 4.84 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.26 ~ 7.41 ( m, 5H )

## 【 0 2 8 9 】

製造例 2 3 1 : ( ( 2 S , 3 R ) ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 3 9】



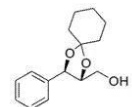
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 2 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g、5 0 ~ 7 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :     = 1.41 ~ 1.49 ( m, 2H ) , 1.58 ~ 1.76 ( m, 4H ) , 1.79 ~ 1.90 ( m, 4H ) , 3.78 ( s, 3H ) , 4.36 ( d, J = 7.6, 1H ) , 5.16 ( d, J = 7.2, 1H ) , 7.31 ~ 7.44 ( m, 5H )

## 【 0 2 9 0 】

製造例 2 3 2 : ( ( 2 R , 3 R ) ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 2 4 0】



( 4 S , 5 R ) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン -



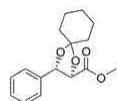
4 - カルボキシレート (製造例 2 2 3) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 3 1) を用いた以外は実施例 2 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 0 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.41 ~ 1.50 ( m, 2H ) , 1.61 ~ 1.89 ( m, 8H ) , 3.60 ~ 3.66 ( m, 1H ) , 3.85 ~ 3.90 ( m, 2H ) , 4.91 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.30 ~ 7.42 ( m, 5H )

【 0 2 9 1 】

製造例 2 3 3 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 2 4 1 】



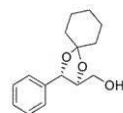
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 2 2 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、5 0 ~ 7 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.41 ~ 1.49 ( m, 2H ) , 1.58 ~ 1.76 ( m, 4H ) , 1.79 ~ 1.90 ( m, 4H ) , 3.78 ( s, 3H ) , 4.36 ( d,  $J$  = 7.6, 1H ) , 5.16 ( d,  $J$  = 7.2, 1H ) , 7.31 ~ 7.44 ( m, 5H )

【 0 2 9 2 】

製造例 2 3 4 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

【 化 2 4 2 】



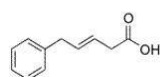
( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 3 1) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 3 3) を用いた以外は実施例 2 3 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.41 ~ 1.50 ( m, 2H ) , 1.61 ~ 1.89 ( m, 8H ) , 3.60 ~ 3.66 ( m, 1H ) , 3.85 ~ 3.90 ( m, 2H ) , 4.91 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.30 ~ 7.42 ( m, 5H )

【 0 2 9 3 】

製造例 2 3 5 : ( E ) - 5 - フェニルペント - 3 - エン酸

【 化 2 4 3 】



DMSO ( 6 5 m l ) 中のマロン酸 ( 1 7 . 0 6 g、1 6 3 . 9 6 m m o l ) 溶液を DMSO ( 4 m l ) 中の AcOH ( 0 . 1 m l、1 . 4 9 m m o l ) 及びピペリジン ( 0 . 1 5 m l、1 . 4 9 m m o l ) 溶液で処理した。反応溶液を 6 5 に加温し、ヒドロクイ皮酸アルデヒド ( 1 0 g、7 4 . 5 3 m m o l ) を 1 . 5 時間以内に滴下した。添加終了後、反応混合物を更に 2 時間 6 5 で攪拌した。溶液を室温に冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  で取って  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出した。合わせた有機抽出物を 5 % 水性  $\text{KHSO}_4$  及び塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 1 0 . 4 g、7 5 ~ 9 0 % ) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 3.19 ( d,  $J$  = 6.9, 2H ) , 3.46 ( d,  $J$  = 6.9, 2H ) , 5.69

10

20

30

40

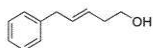
50

~ 5.78 (m, 1H), 5.83~5.91 (m, 1H), 7.01~7.56 (m, 5H), 11.79 (s, 1H)

【0294】

製造例236: (E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール

【化244】



THF (66 mL) 中の LAH (LiAlH<sub>4</sub> 3.3 g、86.73 mmol) の攪拌された溶液に THF (44 mL) 中の (E)-5-フェニルペント-3-エン酸 (製造例235、11.0 g、57.82 mmol) 溶液を 0 で滴下してから、室温で1時間攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O で 0 でクエンチングし、セライトを用いてろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (7.2 g、70~90%) を生成した。

10

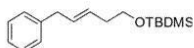
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 (bs, 1H), 2.31 (q, J=6.3, 2H), 3.37 (d, J=6.8, 2H), 3.66 (t, J=6.4, 2H), 5.49 (dt, J=4.9, 11.0, 1H), 5.73 (dt, J=4.8, 10.9, 1H), 7.17~7.31 (m, 5H)

【0295】

製造例237: (E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン

20

【化245】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の (E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール (製造例236、6.3 g、38.83 mmol) の攪拌された溶液にイミダゾール (3.4 g、50.48 mmol) 及び TBDMSCl (7.6 g、50.48 mmol) を 0 で加えてから1時間室温で攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水洗して MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (10.6 g、80~98%) を生成した。

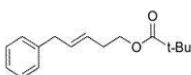
30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.21 (ddd, J=6.8, 13.6, 0.8, 2H), 3.29 (d, J=6.8, 2H), 3.59 (t, J=6.8, 2H), 5.41~5.49 (m, 1H), 5.56~5.63 (m, 1H), 7.13~7.26 (m, 5H)

【0296】

製造例238: (E)-5-フェニルペント-3-エニルピバレート

【化246】



40

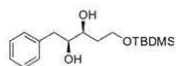
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 中の (E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール (製造例236、3.8 g、23.42 mmol) の攪拌された溶液にピリジン (2.3 mL、28.1 mmol) 及びピバロイルクロリド (3.5 mL、28.1 mmol) を 0 で N<sub>2</sub> の下に加えた。混合物を14時間攪拌した。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈して水洗し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (5.5 g、80~95%) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.17 (s, 9H), 2.36 (q, J=6.7, 2H), 3.34 (d, J=6.8, 2H), 4.09 (t, J=6.8, 2H), 5.45~5.51 (m, 1H), 5.64~5.69 (m, 1H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.26~7.30 (m, 2H)

【0297】

50

製造例 239 : (2S, 3S) - 5 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール  
【化 247】



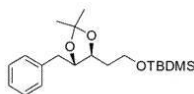
(E) - メチルシンナメート (製造例 216) の代わりに、(E) - 3 次 - ブチルジメチル (5 - フェニルペンタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) を用いた以外は実施例 217 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (8.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57 ~ 1.62 (m, 1H), 1.73 ~ 1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J = 6.0, 1H), 2.77 (dq, J = 6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J = 3.6, 1H), 3.59 ~ 3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, J = 3.1, 5.4, 1H), 3.72 ~ 3.82 (m, 2H), 7.12 ~ 7.25 (m, 5H)

【0298】

製造例 240 : (2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (3 次 - ブチル) ジメチルシラン

【化 248】



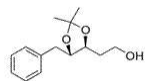
(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 217) の代わりに、(2S, 3S) - 5 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 239) を用いた以外は実施例 218 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (9.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52 ~ 1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J = 5.5, 14.2, 2H), 3.64 ~ 3.69 (m, 2H), 3.80 ~ 3.88 (m, 2H), 7.18 ~ 7.27 (m, 5H)

【0299】

製造例 241 : 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

【化 249】



THF (115 mL) 中の (2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (3 次 - ブチル) ジメチルシラン (製造例 240、11.5 g、32.80 mmol) の攪拌された溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF、THF 中の 1.0 M、48.8 mL、48.8 mmol) を室温でゆっくりと加えた。混合物を 5 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈して水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させてろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (7.3 g、80 ~ 95%) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50 ~ 1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J = 5.4, 1H), 2.82 (dd, J = 5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J = 5.5, 2H), 3.86 (dt, J = 3.2, 8.4, 1H), 3.92 ~ 3.97 (m, 1H), 7.22 ~ 7.32 (m, 5H)

【0300】

製造例 242 : (2R, 3R) - 5 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フ

10

20

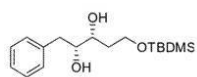
30

40

50

# エニルペンタン - 2 , 3 - ジオール

## 【化 2 5 0】



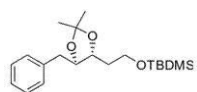
( E ) - メチルシンナメート ( 製造例 2 1 6 ) の代わりに、( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 5 - フェニルペンタ - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 2 3 7 ) を用いた以外は実施例 2 2 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 0 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.00 ( s, 6H ) , 0.82 ( s, 9H ) , 1.57 ~ 1.62 ( m, 1H ) , 1.73 ~ 1.80 ( m, 1H ) , 2.51 ( d,  $J$  = 6.0, 1H ) , 2.77 ( dq,  $J$  = 6.9, 14.9, 2H ) , 3.50 ( d,  $J$  = 3.6, 1H ) , 3.59 ~ 3.62 ( m, 1H ) , 3.66 ( dq,  $J$  = 3.1, 5.4, 1H ) , 3.72 ~ 3.82 ( m, 2H ) , 7.12 ~ 7.25 ( m, 5H )

## 【 0 3 0 1】

製造例 2 4 3 : ( 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン

## 【化 2 5 1】



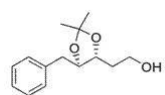
( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 1 7 ) の代わりに、( 2 R , 3 R ) - 5 - ( 3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - フェニルペンタン - 2 , 3 - ジオール ( 製造例 2 4 2 ) を用いた以外は実施例 2 2 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 1 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.00 ( s, 6H ) , 0.85 ( s, 9H ) , 1.29 ( s, 3H ) , 1.34 ( s, 3H ) , 1.52 ~ 1.58 ( m, 2H ) , 2.87 ( dq,  $J$  = 5.5, 14.2, 2H ) , 3.64 ~ 3.69 ( m, 2H ) , 3.80 ~ 3.88 ( m, 2H ) , 7.18 ~ 7.27 ( m, 5H )

## 【 0 3 0 2】

製造例 2 4 4 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール

## 【化 2 5 2】



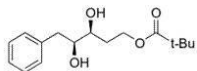
( 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン ( 製造例 2 4 0 ) の代わりに、( 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン ( 製造例 2 4 3 ) を用いた以外は実施例 2 4 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 7 . 4 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.38 ( s, 3H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 1.50 ~ 1.63 ( m, 2H ) , 2.29 ( t,  $J$  = 5.4, 1H ) , 2.82 ( dd,  $J$  = 5.8, 13.8, 1H ) , 3.01 ( dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.72 ( q,  $J$  = 5.5, 2H ) , 3.86 ( dt,  $J$  = 3.2, 8.4, 1H ) , 3.92 ~ 3.97 ( m, 1H ) , 7.22 ~ 7.32 ( m, 5H )

## 【 0 3 0 3】

製造例 2 4 5 : ( 3 S , 4 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート

## 【化 2 5 3】



(E) - 3 次 - ブチルジメチル ( 5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 2 3 7 ) の代わりに、(E) - 5 - フェニルペント - 3 - エニルピバレート ( 製造例 2 3 8 ) を用いた以外は実施例 2 3 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 5 . 5 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

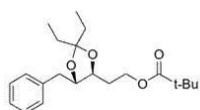
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.16 ( s, 9H ) , 1.83 ~ 1.88 ( m, 2H ) , 2.08 ( d, J = 4.8 , 1H ) , 2.67 ( d, J = 5.2, 1H ) , 2.80 ( dd, J = 8.0, 13.6, 1H ) , 2.92 ( dd, J = 5.2, 13.6, 1H ) , 3.50 ~ 3.55 ( m, 1H ) , 3.66 ~ 3.71 ( m, 1H ) , 4.09 ~ 4.19 ( m, 1H ) , 4.35 ~ 4.41 ( m, 1H ) , 7.22 ~ 7.25 ( m, 3H ) , 7.29 ~ 7.33 ( m, 2H )

10

## 【 0 3 0 4 】

製造例 2 4 6 : ( 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート

## 【化 2 5 4】



20

( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート ( 製造例 2 1 7 ) の代わりに、(3S,4S)-3,4-dihydroxy-5-phenylpentyl pivalate ( 製造例 2 4 5 ) を用いた以外は実施例 2 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

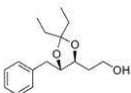
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.15 ( s, 9H ) , 1.76 ( q, J = 7.6, 2H ) , 1.84 ~ 1.90 ( m, 2H ) , 2.00 ~ 2.07 ( m, 2H ) , 3.85 ( dt, J = 3.7, 8.5, 1H ) , 4.14 ~ 4.27 ( m, 2H ) , 5 . 17 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.22 ~ 7.28 ( m, 1H ) , 7.32 ~ 7.38 ( m, 2H ) , 7.64 ( dd, J = 1.4 , 7.8, 1H )

30

## 【 0 3 0 5 】

製造例 2 4 7 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール

## 【化 2 5 5】



MeOH ( 1 0 m l ) の中に ( 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 4 6、1 . 0 g、2 . 8 7 m m o l ) の撹拌された溶液に、NaOMe ( 0 . 4 7 g、8 . 6 1 m m o l ) を加えてから 4 5 に加温した。混合物を 1 4 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈して水洗し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 0 . 7 g、8 0 ~ 9 5 % ) を生成した。

40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.89 ( t, J = 7.4, 6H ) , 1.44 ~ 1.50 ( m, 1H ) , 1.54 ~ 1 . 66 ( m, 5H ) , 2.37 ( t, J = 5.6, 1H ) , 2.80 ( dd, J = 5.6, 14.0, 1H ) , 3.03 ( dd, J = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.72 ( q, J = 5.5, 2H ) , 3.80 ~ 3.85 ( m, 1H ) , 3.89 ~ 3.94 ( m, 1H ) , 7.2 . 24 ( m, 3H ) , 7.28 ~ 7.31 ( m, 2H )

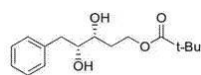
## 【 0 3 0 6 】

製造例 2 4 8 : ( 3 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート

50

ート

## 【化 2 5 6】



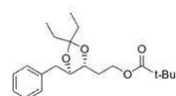
(E)-3-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例 2 3 7)の代わりに、(E)-5-フェニルペント-3-エニルピバレート(製造例 2 3 8)を用いた以外は実施例 2 4 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.5 g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.16 (s, 9H), 1.83~1.88 (m, 2H), 2.08 (d, J = 4.8, 1H), 2.67 (d, J = 5.2, 1H), 2.80 (dd, J = 8.0, 13.6, 1H), 2.92 (dd, J = 5.2, 13.6, 1H), 3.50~3.55 (m, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 4.09~4.19 (m, 1H); 4.35~4.41 (m, 1H), 7.22~7.25 (m, 3H), 7.29~7.33 (m, 2H)

## 【0 3 0 7】

製造例 2 4 9: (2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート

## 【化 2 5 7】



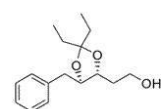
(3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート(製造例 2 4 5)の代わりに、(3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート(製造例 2 4 8)を用いた以外は実施例 2 4 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1 g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J = 7.6, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J = 3.7, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J = 8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 1.4, 7.8, 1H)

## 【0 3 0 8】

製造例 2 5 0: 2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール

## 【化 2 5 8】



(2-((4S, 5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例 2 4 6)の代わりに、(2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例 2 4 9)を用いた以外は実施例 2 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9 g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t, J = 7.4, 6H), 1.44~1.50 (m, 1H), 1.54~1.66 (m, 5H), 2.37 (t, J = 5.6, 1H), 2.80 (dd, J = 5.6, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J = 5.5, 2H), 3.80~3.85 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 7.21~7.24 (m, 3H), 7.28~7.31 (m, 2H)

## 【0 3 0 9】

製造例 2 5 1: 2-((2S, 3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート

10

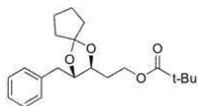
20

30

40

50

## 【化 2 5 9】



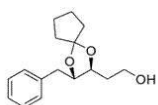
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 4 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.18 ( s, 9H ) , 1.53 ~ 1.80 ( m, 10H ) , 2.81 ( dd, J = 6.0, 13.6, 1H ) , 3.00 ( dd, J = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.75 ~ 3.80 ( m, 1H ) , 3.84 ~ 3.89 ( m, 1H ) , 4.05 ~ 4.16 ( m, 2H ) , 7.20 ~ 7.24 ( m, 3H ) , 7.27 ~ 7.31 ( m, 2H )

## 【 0 3 1 0】

製造例 2 5 2 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール

## 【化 2 6 0】



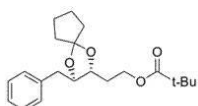
( 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 4 6 ) の代わりに、2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 5 1 ) を用いた以外は実施例 2 4 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.44 ~ 1.51 ( m, 1H ) , 1.56 ~ 1.60 ( m, 1H ) , 1.63 ~ 1.70 ( m, 4H ) , 1.72 ~ 1.81 ( m, 4H ) , 2.26 ( t, J = 5.4, 1H ) , 2.80 ( dd, J = 6.0, 14.0, 1H ) , 3.03 ( dd, J = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.71 ( q, J = 5.5, 2H ) , 3.81 ~ 3.92 ( m, 2H ) , 7.22 ~ 7.24 ( m, 3H ) , 7.28 ~ 7.32 ( m, 2H )

## 【 0 3 1 1】

製造例 2 5 3 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート

## 【化 2 6 1】



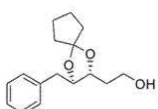
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 4 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.18 ( s, 9H ) , 1.53 ~ 1.80 ( m, 10H ) , 2.81 ( dd, J = 6.0, 13.6, 1H ) , 3.00 ( dd, J = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.75 ~ 3.80 ( m, 1H ) , 3.84 ~ 3.89 ( m, 1H ) , 4.05 ~ 4.16 ( m, 2H ) , 7.20 ~ 7.24 ( m, 3H ) , 7.27 ~ 7.31 ( m, 2H )

## 【 0 3 1 2】

製造例 2 5 4 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール

## 【化 2 6 2】



2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2

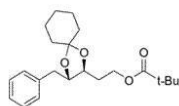
-イル)エチルピバレート(製造例251)の代わりに、2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例253)を用いた以外は実施例252と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.44~1.51 (m, 1H), 1.56~1.60 (m, 1H), 1.63~1.70 (m, 4H), 1.72~1.81 (m, 4H), 2.26 (t, J=5.4, 1H), 2.80 (dd, J=6.0, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J=6.4, 14.0, 1H), 3.71 (q, J=5.5, 2H), 3.81~3.92 (m, 2H), 7.22~7.24 (m, 3H), 7.28~7.32 (m, 2H)

【0313】

製造例255: 2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート

【化263】



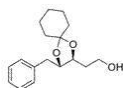
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例251と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、60~85%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9H), 1.53~1.60 (m, 10H), 1.61~1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J=6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J=3.5, 8.2, 1H), 3.86~3.91 (m, 1H), 4.11~4.15 (m, 2H), 7.20~7.31 (m, 5H)

【0314】

製造例256: 2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール

【化264】



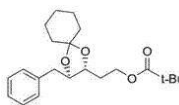
2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例253)の代わりに、2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例255)を用いた以外は実施例254と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.0g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.34~1.43 (m, 2H), 1.48~1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J=5.6, 1H), 2.81 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J=5.5, 2H), 3.82~3.87 (m, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【0315】

製造例257: 2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート

【化265】



シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例253と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、60~85%)を収得した。

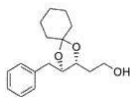
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9H), 1.53~1.60 (m, 10H), 1.61~1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J=6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J=3.5, 8.2, 1H), 3.86~3.91 (m, 1H), 4.11~4.15 (m, 2H), 7.20~7.31 (m, 5H)



## 【 0 3 1 6 】

製造例 2 5 8 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール

## 【 化 2 6 6 】



2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 5 5 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 5 7 ) を用いた以外は実施例 2 5 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

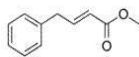
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.34 ~ 1.43 ( m, 2H ) , 1.48 ~ 1.61 ( m, 10H ) , 2.42 ( t, J = 5.6, 1H ) , 2.81 ( dd, J = 5.6, 14.0, 1H ) , 3.02 ( dd, J = 6.2, 13.8, 1H ) , 3.72 ( q, J = 5.5, 2H ) , 3.82 ~ 3.87 ( m, 1H ) , 3.91 ~ 3.96 ( m, 1H ) , 7.21 ~ 7.31 ( m, 5H )

## 【 0 3 1 7 】

製造例 2 5 9 : ( E ) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート

## 【 化 2 6 7 】



20

トルエン ( 5 0 0 m l ) の中のフェニル酢酸アルデヒド ( 5 . 0 g 、 4 1 . 6 1 m m o l ) の溶液にメチル ( トリフェニルホスホアニリデン ) アセテート ( 1 3 . 9 g 、 1 . 6 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を還流下で 3 時間撹拌した。得られた混合物を E t O A c で希釈して水洗し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製生成物を 0 でエーテル / ヘキサン ( = 1 : 1 , v / v ) に添加してから 3 0 分間撹拌した。残った液を濃縮してからシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 5 . 9 g 、 7 0 ~ 9 0 % ) を生成した。

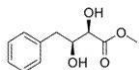
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 3.47 ( d, J = 6.8, 2H ) , 3.67 ( s, 3H ) , 5.79 ( d, J = 15.4, 1H ) , 7.06 ( dt, J = 15.4, 6.8, 1H ) , 7.28 ~ 7.12 ( m, 5H )

30

## 【 0 3 1 8 】

製造例 2 6 0 : ( 2 R , 3 S ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

## 【 化 2 6 8 】



( E ) - 5 - フェニルペンタ - 3 - エニルピバレート ( 製造例 2 3 8 ) の代わりに、( E ) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート ( 製造例 2 5 9 ) を用いた以外は実施例 2 4 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

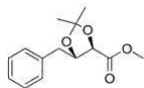
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 2.96 ( ddd, J = 7.3, 13.5, 17.1, 2H ) , 3.10 ( d, J = 5.2, 1H ) , 3.80 ( s, 3H ) , 4.08 ( dd, J = 1.4, 5.4, 1H ) , 7.23 ~ 7.34 ( m, 5H )

## 【 0 3 1 9 】

製造例 2 6 1 : ( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 2 6 9】



(2S, 3S) - 5 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 2 3 9) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 0) を用いた以外は実施例 2 4 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

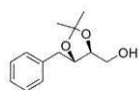
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.01 (dd,  $J$  = 6.8, 14.4, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 4.40 (ddd,  $J$  = 4.4, 7.0, 7.8, 1H), 7.22 ~ 7.33 (m, 5H)

10

## 【0 3 2 0】

製造例 2 6 2 : ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 2 7 0】



((4S, 5R) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 3 3) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 6 1) を用いた以外は実施例 2 3 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

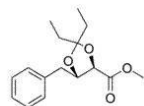
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd,  $J$  = 4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd,  $J$  = 2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd,  $J$  = 3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1, 1H), 7.22 ~ 7.32 (m, 5H)

20

## 【0 3 2 1】

製造例 2 6 3 : (4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 2 7 1】



3 - ペンタノン (5 mL、47.55 mmol) 中の (2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 0、2.0 g、9.51 mmol) の攪拌された溶液に、触媒量の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.051 mL、0.951 mmol) を室温に加えた。混合物を 20 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈して水洗し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (1.2 g、50 ~ 75%) を生成した。

40

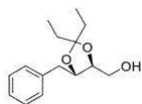
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 6.0, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 7.6, 3H), 1.66 (dq,  $J$  = 7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd,  $J$  = 6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 4.32 ~ 4.37 (m, 1H), 7.23 ~ 7.32 (m, 5H)

## 【0 3 2 2】

製造例 2 6 4 : ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

50

## 【化 2 7 2】



(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 6 1) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 6 3) を用いた以外は実施例 2 6 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

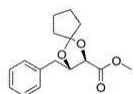
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 0.91 (dt,  $J$  = 1.9, 7.5, 6H), 1.61 ~ 1.68 (m, 4H), 1.77 (t,  $J$  = 6.2, 1H), 2.81 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd,  $J$  = 6.2, 13.8, 1H), 3.24 ~ 3.30 (m, 1H), 3.49 ~ 3.54 (m, 1H), 3.78 ~ 3.82 (m, 1H), 4.08 ~ 4.13 (m, 1H), 7.21 ~ 7.32 (m, 5H)

## 【0 3 2 3】

製造例 2 6 5 : (2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 7 3】



20

3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 6 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.3 g、60 ~ 85%) を収得した。

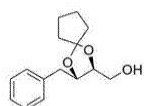
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.61 ~ 1.79 (m, 5H), 1.85 ~ 1.92 (m, 3H), 3.00 ~ 3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d,  $J$  = 7.2, 1H), 4.32 (dt,  $J$  = 4.9, 7.0, 1H), 7.21 ~ 7.33 (m, 5H)

## 【0 3 2 4】

製造例 2 6 6 : ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

30

## 【化 2 7 4】



(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 6 3) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 2 6 5) を用いた以外は実施例 2 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

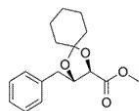
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.57 ~ 1.88 (m, 8H), 2.82 (dd,  $J$  = 6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.27 ~ 3.33 (m, 1H), 3.47 ~ 3.52 (m, 1H), 3.79 ~ 3.83 (m, 1H), 4.07 (q,  $J$  = 6.8, 1H), 7.21 ~ 7.32 (m, 5H)

## 【0 3 2 5】

製造例 2 6 7 : (2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

## 【化 2 7 5】



シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 2 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

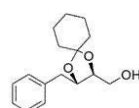
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.54 ~ 1.74 ( m, 10H ) , 2.99 ~ 3.12 ( m, 2H ) , 3.70 ( s, 3H ) , 4.18 ( d, J = 7.6, 1H ) , 4.36 ~ 4.41 ( m, 1H ) , 7.21 ~ 7.32 ( m, 5H )

10

## 【 0 3 2 6 】

製造例 2 6 8 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] デカン - 2 - イル ) メタノール

## 【化 2 7 6】



( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 5 ) の代わりに、( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 7 ) を用いた以外は実施例 2 6 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

20

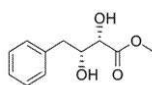
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.53 ~ 1.65 ( m, 10H ) , 2.82 ( dd, J = 6.2, 13.8, 1H ) , 3.07 ( dd, J = 6.4, 13.6, 1H ) , 3.24 ~ 3.30 ( m, 1H ) , 3.52 ~ 3.56 ( m, 1H ) , 3.80 ~ 3.84 ( m, 1H ) , 4.10 ~ 4.15 ( m, 1H ) , 7.21 ~ 7.31 ( m, 5H )

## 【 0 3 2 7 】

製造例 2 6 9 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

## 【化 2 7 7】

30



( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 5 - フェニルペンタ - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 2 3 7 ) の代わりに、( E ) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート ( 製造例 2 5 9 ) を用いた以外は実施例 2 4 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 5 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

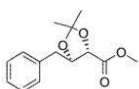
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 2.96 ( ddd, J = 7.3, 13.5, 17.1, 2H ) , 3.10 ( d, J = 5.2, 1H ) , 3.80 ( s, 3H ) , 4.08 ( dd, J = 1.4, 5.4, 1H ) , 7.23 ~ 7.34 ( m, 5H )

40

## 【 0 3 2 8 】

製造例 2 7 0 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【化 2 7 8】



( 2 R , 3 S ) - メチル 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート ( 製造例 2 6 0 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタ

50

ノエート（製造例 2 6 9）を用いた以外は実施例 2 6 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3 . 4 g、7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

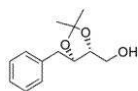
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd,  $J$  = 4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd,  $J$  = 2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd,  $J$  = 3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1, 1H), 7.22 ~ 7.32 (m, 5H)

【0 3 2 9】

製造例 2 7 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 2 7 9】

10



( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 6 1）の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 7 0）を用いた以外は実施例 2 6 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2 . 7 g、7 0 ~ 9 5 %）を収得した。

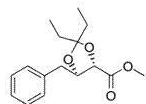
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd,  $J$  = 4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd,  $J$  = 2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd,  $J$  = 3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1, 1H), 7.22 ~ 7.32 (m, 5H)

【0 3 3 0】

製造例 2 7 2 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 2 8 0】

20



30

( 2 R , 2 S ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート（製造例 2 6 0）の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート（製造例 2 6 9）を用いた以外は実施例 2 6 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1 . 5 g、5 0 ~ 7 5 %）を収得した。

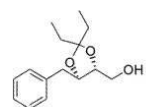
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 6.0, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 7.6, 3H), 1.66 (dq,  $J$  = 7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd,  $J$  = 6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 4.32 ~ 4.37 (m, 1H), 7.23 ~ 7.32 (m, 5H)

【0 3 3 1】

製造例 2 7 3 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

【化 2 8 1】

40



( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 6 3）の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 7 2

50

を用いた以外は実施例 2 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

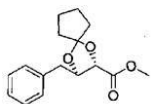
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.91 ( dt,  $J$  = 1.9,  $J$  = 7.5, 6H ), 1.61 ~ 1.68 ( m, 4H ), 1.77 ( t,  $J$  = 6.2, 1H ), 2.81 ( dd,  $J$  = 6.4,  $J$  = 14.0, 1H ), 3.09 ( dd,  $J$  = 6.2,  $J$  = 13.8, 1H ), 3.24 ~ 3.30 ( m, 1H ), 3.49 ~ 3.54 ( m, 1H ), 3.78 ~ 3.82 ( m, 1H ), 4.08 ~ 4.13 ( m, 1H ), 7.21 ~ 7.32 ( m, 5H )

【 0 3 3 2 】

製造例 2 7 4 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

【 化 2 8 2 】

10



3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 2 7 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

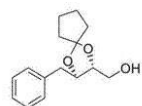
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.61 ~ 1.79 ( m, 5H ), 1.85 ~ 1.92 ( m, 3H ), 3.00 ~ 3.11 ( m, 2H ), 3.70 ( s, 3H ), 4.17 ( d,  $J$  = 7.2, 1H ), 4.32 ( dt,  $J$  = 4.9, 7.0, 1H ), 7.21 ~ 7.33 ( m, 5H )

【 0 3 3 3 】

20

製造例 2 7 5 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

【 化 2 8 3 】



( 2 R , 3 S ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 5 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 7 4 ) を用いた以外は実施例 2 6 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

30

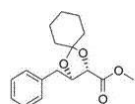
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.57 ~ 1.88 ( m, 8H ), 2.82 ( dd,  $J$  = 6.6, 13.8, 1H ), 3.08 ( dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H ), 3.27 ~ 3.33 ( m, 1H ), 3.47 ~ 3.52 ( m, 1H ), 3.79 ~ 3.83 ( m, 1H ), 4.07 ( q,  $J$  = 6.8, 1H ), 7.21 ~ 7.32 ( m, 5H )

【 0 3 3 4 】

製造例 2 7 6 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート

【 化 2 8 4 】

40



シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 2 7 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

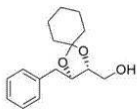
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.54 ~ 1.74 ( m, 10H ), 2.99 ~ 3.12 ( m, 2H ), 3.70 ( s, 3H ), 4.18 ( d,  $J$  = 7.6, 1H ), 4.36 ~ 4.41 ( m, 1H ), 7.21 ~ 7.32 ( m, 5H )

【 0 3 3 5 】

製造例 2 7 7 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

50

## 【化 2 8 5】



(2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 6 7 ) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4, 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート ( 製造例 2 7 6 ) を用いた以外は実施例 2 6 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

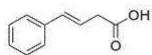
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.53 ~ 1.65 ( m, 10H ), 2.82 ( dd,  $J$  = 6.2, 13.8, 1H ), 3.07 ( dd,  $J$  = 6.4, 13.6, 1H ), 3.24 ~ 3.30 ( m, 1H ), 3.52 ~ 3.56 ( m, 1H ), 3.80 ~ 3.84 ( m, 1H ), 4.10 ~ 4.15 ( m, 1H ), 7.21 ~ 7.31 ( m, 5H )

## 【 0 3 3 6 】

製造例 2 7 8 : ( E ) - 4 - フェニルブタ - 3 - エン酸

## 【化 2 8 6】



20

ピリジン ( 2 5 . 0 m L ) 中の 2 - フェニル酢酸アルデヒド ( 5 . 0 g、3 2 . 3 m m o l ) 及びマロン酸 ( 4 . 0 g、3 8 . 8 m m o l ) の攪拌された溶液に触媒量のピペリジン ( 0 . 6 4 m L、6 . 4 6 m m o l ) を加えてから加熱して還流した。3 時間後に、得られた混合物を室温に冷却して減圧下で濃縮した。未精製生成物を 2 N H C l にゆっくりと加えた。白色沈殿物を濾過除去し真空下で乾燥させて標題化合物 ( 3 . 5 g、5 5 ~ 8 0 % ) を生成した。

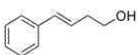
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  = 3.39 ( d,  $J$  = 8.8, 2H ), 6.31 ( td,  $J$  = 7.9, 14.8, 1H ), 6.94 ( d,  $J$  = 16, 1H ), 7.17 ~ 7.45 ( m, 3H ), 7.56 ~ 7.59 ( m, 1H )

## 【 0 3 3 7 】

製造例 2 7 9 : ( E ) - 4 - フェニルブタ - 3 - エン - 1 - オール

30

## 【化 2 8 7】



T H F ( 4 0 m l ) 中の  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  ( 4 0 . 0 m L、2 0 . 0 m m o l ) の攪拌された溶液に T H F ( 5 m L ) 中の溶液 1 ( 2 . 0 g、1 0 . 0 m m o l ) を 0 で滴下してから加熱して 5 時間還流した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  で 0 でクエンチングし、セライトを用いてろ過し、E t O A c で洗浄して無水硫酸マグネシウム (  $\text{MgSO}_4$  ) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 1 . 0 g、5 0 ~ 7 5 % ) を生成した。

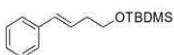
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 2.55 ( ddd,  $J$  = 4.1, 11.9, 21.5, 2H ), 3.82 ( t,  $J$  = 5.8, 2H ), 6.24 ( td,  $J$  = 7.2, 15.7, 1H ), 6.87 ( d,  $J$  = 14.8, 1H ), 7.12 ~ 7.25 ( m, 3H ), 7.36 ( dd,  $J$  = 1.2, 8.0, 1H ), 7.52 ( dd,  $J$  = 1.6, 9.2, 1H )

## 【 0 3 3 8 】

製造例 2 8 0 : ( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ ) シラン

## 【化 2 8 8】



50

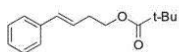
(E) - 5 - フェニルペンタ - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236) の代わりに、(E) - 4 - フェニルブタ - 3 - エン - 1 - オール (製造例 279) を用いた以外は実施例 237 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、80 ~ 98%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.4, 9H), 2.51 (q,  $J$  = 4.5, 2H), 3.78 (t,  $J$  = 6.6, 2H), 6.26 (td,  $J$  = 7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 15.6, 1H), 7.13 ~ 7.24 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J$  = 5.6, 12.4, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H)

【0339】

製造例 281: (E) - 4 - フェニルブタ - 3 - エニルピバレート

【化289】



10

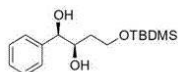
(E) - 5 - フェニルペンタ - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236) の代わりに、(E) - 4 - フェニルブタ - 3 - エン - 1 - オール (製造例 279) を用いた以外は実施例 238 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (10.8 g、75 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.22 (s, 9H), 2.57 (ddd,  $J$  = 1.3, 6.7, 13.5, 2H), 4.22 (t,  $J$  = 6.6, 2H), 6.19 (td,  $J$  = 7.0, 16.0, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 16.0, 1H), 7.23 ~ 7.26 (m, 1H), 7.31 ~ 7.41 (m, 4H)

【0340】

製造例 282: (1R, 2R) - 4 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール

【化290】



20

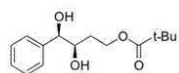
(E) - 3次 - ブチルジメチル (5 - フェニルペンタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) の代わりに、(E) - 3次 - ブチルジメチル (4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 280) を用いた以外は実施例 239 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69 ~ 1.70 (m, 1H), 1.93 ~ 2.07 (m, 1H), 3.51 (d,  $J$  = 4.8, 1H), 3.86 (d,  $J$  = 3.2, 1H), 3.87 (dd,  $J$  = 3.2, 9.2, 1H), 3.91 ~ 3.96 (m, 1H), 4.01 ~ 4.06 (m, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 4.6, 1H), 7.22 ~ 7.26 (m, 1H), 7.31 ~ 7.37 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 1.2, 7.6, 1H)

【0341】

製造例 283: (3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート

【化291】



40

(E) - 3次 - ブチルジメチル (4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 280) の代わりに、(E) - 4 - フェニルブタ - 3 - エニルピバレート (製造例 281) を用いた以外は実施例 282 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (8.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9H), 1.65 ~ 1.74 (m, 2H), 2.83 (d,  $J$  = 2.4, 1H), 2.96 (d,  $J$  = 3.2, 1H), 3.74 ~ 3.79 (m, 1H), 4.10 ~ 4.17 (m, 1H), 4.33 (d

50

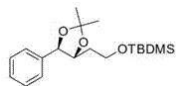


dd,  $J=4.0, 7.2, 12.6, 1\text{H}$ ), 4.49 (d,  $J=5.6, 1\text{H}$ ), 7.31~7.41 (m, 5H)

【0342】

製造例284: 3次-ブチル(2-((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン

【化292】



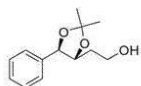
(2R, 3S)-メチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例217)の代わりに、(1R, 2R)-4-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1,2-ジオール(製造例282)を用いた以外は実施例218と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt,  $J=3.3, 8.7, 1\text{H}$ ), 5.16 (d,  $J=8.4, 1\text{H}$ ), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J=1.6, 7.6, 1\text{H}$ )

【0343】

製造例285: 2-((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール

【化293】



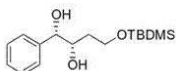
(2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)(3次-ブチル)ジメチルシラン(製造例243)の代わりに、3次-ブチル(2-((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例284)を用いた以外は実施例244と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q,  $J=3.7, 1\text{H}$ ), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td,  $J=3.9, 8.5, 1\text{H}$ ), 5.23 (d,  $J=15.6, 1\text{H}$ ), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J=1.6, 7.6, 1\text{H}$ )

【0344】

製造例286: (1S, 2S)-4-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1,2-ジオール

【化294】



(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-3次ブチルジメチル(4-フェニルブタ-3-エニルオキシ)シラン(製造例280)を用いた以外は実施例242と実質的に同様の方法の方法を行って、標題化合物(0.78g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 1H), 1.93~2.07 (m, 1H), 3.51 (d,  $J=4.8, 1\text{H}$ ), 3.86 (d,  $J=3.2, 1\text{H}$ ), 3.87 (dd,  $J=3.2, 9.2, 1\text{H}$ ), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t,  $J=4.6, 1\text{H}$ ), 7.22~7.26 (m, 1H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J=1.2, 7.6,$

10

20

30

40

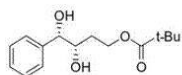
50

1H)

【0345】

製造例287: (3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート

【化295】



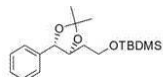
(E) - 3次 - ブチルジメチル(4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ)シラン(製造例280)の代わりに、(E) - 4 - フェニルブタ - 3 - エニルピバレート(製造例281)を用いた以外は実施例286と実質的に同様の方法で、標題化合物(10.4g、70 ~ 95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9H), 1.65 ~ 1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J = 2.4, 1H), 2.96 (d, J = 3.2, 1H), 3.74 ~ 3.79 (m, 1H), 4.10 ~ 4.17 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J = 5.6, 1H), 7.31 ~ 7.41 (m, 5H)

【0346】

製造例288: 3次 - ブチル(2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)ジメチルシラン

【化296】



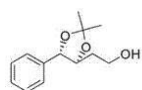
(1R, 2R) - 4 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール(製造例282)の代わりに、(1S, 2S) - 4 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール(製造例286)を用いた以外は実施例284と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70 ~ 95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82 ~ 1.99 (m, 2H), 3.68 ~ 3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J = 3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J = 8.4, 1H), 7.21 ~ 7.27 (m, 1H), 7.31 ~ 7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)

【0347】

製造例289: 2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エタノール

【化297】



3次 - ブチル(2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例284)の代わりに、3次 - ブチル(2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例288)を用いた以外は実施例285と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.4g、80 ~ 95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92 ~ 2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J = 3.7, 1H), 3.75 ~ 3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J = 3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J = 15.6, 1H), 7.22 ~ 7.27 (m, 1H), 7.33 ~ 7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)

【0348】

10

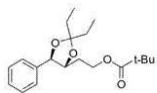
20

30

40

50

製造例 290 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート  
【化 298】



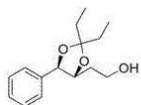
( 4 R , 5 S ) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 263 ) の代わりに、( 3 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート ( 製造例 283 ) を用いた以外は実施例 264 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、70 ~ 95 % ) を収得した。

10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.00 ( t, J = 7.4, 3H ), 1.08 ( t, J = 7.6, 3H ), 1.14 ( s, 9H ), 1.76 ( q, J = 7.5, 2H ), 1.81 ~ 1.89 ( m, 2H ), 1.91 ~ 1.98 ( m, 2H ), 3.87 ( td, J = 5.8, 8.8, 1H ), 4.13 ~ 4.18 ( m, 1H ), 4.22 ~ 4.28 ( m, 1H ), 4.58 ( d, J = 8.8, 1H ), 7.31 ~ 7.43 ( m, 5H )

【 0349 】

製造例 291 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート  
【化 299】



20

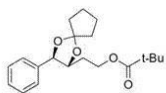
2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 257 ) の代わりに、2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 290 ) を用いた以外は実施例 258 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g、80 ~ 95 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.01 ( t, J = 7.4, 3H ), 1.07 ( t, J = 7.6, 3H ), 1.79 ( q, J = 7.5, 2H ), 1.83 ~ 1.90 ( m, 4H ), 2.38 ( q, J = 3.7, 1H ), 3.75 ~ 3.87 ( m, 2H ), 3.90 ~ 3.95 ( m, 1H ), 4.63 ( d, J = 8.8, 1H ), 7.32 ~ 7.43 ( m, 5H )

30

【 0350 】

製造例 292 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート  
【化 300】



3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 290 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g、60 ~ 85 % ) を収得した。

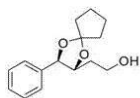
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.14 ( s, 9H ), 1.67 ~ 1.83 ( m, 4H ), 1.88 ~ 2.07 ( m, 6H ), 3.84 ( td, J = 6.0, 8.4, 1H ), 4.13 ( td, J = 7.0, 11.1, 1H ), 4.24 ( td, J = 6.4, 11.2, 1H ), 4.55 ( d, J = 8.4, 1H ), 7.31 ~ 7.39 ( m, 5H )

【 0351 】

製造例 293 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール

## 【化 3 0 1】



2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 9 0 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 9 2 ) を用いた以外は実施例 2 9 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

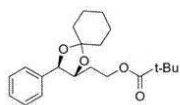
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.71 ~ 1.81 ( m, 4H ) , 1.87 ~ 2.07 ( m, 6H ) , 2.27 ( q, J = 3.7, 1H ) , 3.79 ~ 3.85 ( m, 2H ) , 3.89 ~ 3.92 ( m, 1H ) , 4.59 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.32 ~ 7.41 ( m, 5H )

## 【 0 3 5 2】

製造例 2 9 4 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート

## 【化 3 0 2】



20

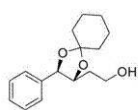
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 2 9 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.14 ( s, 9H ) , 1.67 ~ 1.83 ( m, 4H ) , 1.88 ~ 2.07 ( m, 6H ) , 3.84 ( td, J = 6.0, 8.4, 1H ) , 4.10 ~ 4.17 ( m, 1H ) , 4.21 ~ 4.27 ( m, 1H ) , 4.55 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.31 ~ 7.39 ( m, 5H )

## 【 0 3 5 3】

製造例 2 9 5 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール

## 【化 3 0 3】



30

2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 9 2 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 2 9 4 ) を用いた以外は実施例 2 9 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

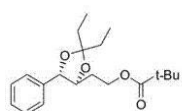
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.71 ~ 1.83 ( m, 4H ) , 1.87 ~ 2.05 ( m, 6H ) , 2.27 ( q, J = 3.7, 1H ) , 3.79 ~ 3.85 ( m, 2H ) , 3.86 ~ 3.91 ( m, 1H ) , 4.59 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.32 ~ 7.41 ( m, 5H )

## 【 0 3 5 4】

製造例 2 9 6 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート

## 【化 3 0 4】



50

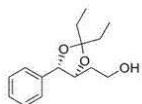
(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 283) の代わりに、(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 287) を用いた以外は実施例 290 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (t, J=7.4, 3H), 1.08 (t, J=7.6, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, J=7.5, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 1.91~1.98 (m, 2H), 3.87 (td, J=5.8, 8.8, 1H), 4.13~4.18 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 1H), 4.58 (d, J=8.8, 1H), 7.31~7.43 (m, 5H)

【0355】

製造例 297: 2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

【化305】



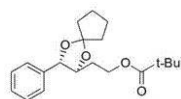
2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 294) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 296) を用いた以外は実施例 295 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、80 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t, J=7.4, 3H), 1.07 (t, J=7.6, 3H), 1.79 (q, J=7.5, 2H), 1.83~1.90 (m, 4H), 2.38 (q, J=3.7, 1H), 3.75~3.87 (m, 2H), 3.90~3.95 (m, 1H), 4.63 (d, J=8.8, 1H), 7.32~7.43 (m, 5H)

【0356】

製造例 298: 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート

【化306】



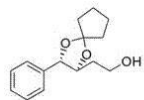
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 296 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.4 g、60 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (s, 9H), 1.67~1.83 (m, 4H), 1.88~2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J=6.0, 8.4, 1H), 4.13 (td, J=7.0, 11.1, 1H), 4.24 (td, J=6.4, 11.2, 1H), 4.55 (d, J=8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0357】

製造例 299: 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

【化307】



2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 296) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 298) を用いた以外は実施例 297 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g

10

20

30

40

50

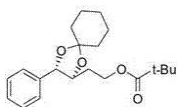
、80～95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.71～1.81 (m, 4H), 1.87～2.07 (m, 6H), 2.27 (q,  $J$  = 3.7, 1H), 3.79～3.85 (m, 2H), 3.89～3.92 (m, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.32～7.41 (m, 5H)

【0358】

製造例300: 2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート

【化308】



10

シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例298と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.4g、60～85%)を収得した。

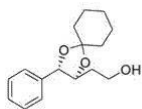
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (s, 9H), 1.67～1.83 (m, 4H), 1.88～2.07 (m, 6H), 3.84 (td,  $J$  = 6.0, 8.4, 1H), 4.10～4.17 (m, 1H), 4.21～4.27 (m, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.31～7.39 (m, 5H)

【0359】

製造例301: 2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール

20

【化309】



2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例298)の代わりに、2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例300)を用いた以外は実施例299と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、80～95%)を収得した。

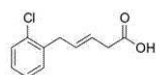
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.71～1.83 (m, 4H), 1.87～2.05 (m, 6H), 2.27 (q,  $J$  = 3.7, 1H), 3.79～3.85 (m, 2H), 3.86～3.91 (m, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.32～7.41 (m, 5H)

【0360】

製造例302: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン酸

【化310】



40

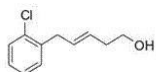
ヒドロキシ皮酸アルデヒドの代わりに、3-(2-クロロフェニル)プロパニルを用いた以外は実施例235と実質的に同様の方法で、標題化合物(6.1g、70～90%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.15 (dd,  $J$  = 0.8, 6.8, 2H), 3.53 (d,  $J$  = 6.4, 2H), 5.61～5.69 (m, 1H), 5.75～5.82 (m, 1H), 7.16～7.28 (m, 3H), 7.36～7.38 (m, 1H)

【0361】

製造例303: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール

## 【化 3 1 1】



(E)-5-フェニルペント-3-エン酸(製造例235)の代わりに、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン酸(製造例302)を用いた以外は実施例236と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.6g、70~90%)を収得した。

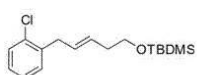
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.33 (dq,  $J$  = 1.0, 6.5, 2H), 3.50 (dd,  $J$  = 1.8, 5.0, 2H), 3.67 (q,  $J$  = 6.0, 2H), 5.45~5.53 (m, 1H), 5.70~5.77 (m, 1H), 7.15~7.37 (m, 4H)

10

## 【0362】

製造例304: (E)-3次-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルオキシ)ジメチルシラン

## 【化 3 1 2】



(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)の代わりに、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いた以外は実施例237と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.9g、75~95%)を収得した。

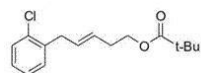
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.60 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.28 (dq,  $J$  = 1.0, 6.7, 2H), 3.47 (d,  $J$  = 6.4, 2H), 3.65 (t,  $J$  = 6.8, 2H), 5.49~5.56 (m, 1H), 5.62~5.70 (m, 1H), 7.14~7.36 (m, 4H)

## 【0363】

製造例305: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルピバレート

## 【化 3 1 3】



30

(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)の代わりに、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いた以外は実施例238と実質的に同様の方法で、標題化合物(7.2g、75~95%)を収得した。

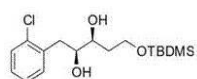
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9H), 2.36 (q,  $J$  = 6.7, 2H), 3.45 (d,  $J$  = 6.4, 2H), 4.08 (t,  $J$  = 6.6, 2H), 5.43~5.50 (m, 1H), 5.63~5.70 (m, 1H), 7.12~7.35 (m, 4H)

## 【0364】

40

製造例306: (2S, 3S)-5-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ペンタン-2, 3-ジオール

## 【化 3 1 4】



(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-3次-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルオキシ)ジメチルシラン(製造例304)を用いた以外は実施例239と実質

50

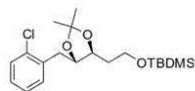
的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 8 g 、 9 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.11 ( s, 6H ) , 0.92 ( s, 9H ) , 1.68 ~ 1.77 ( m, 1H ) , 1.87 ~ 1.96 ( m, 1H ) , 2.64 ( d,  $J$  = 6.0, 1H ) , 2.93 ( dd,  $J$  = 8.2, 13.4, 1H ) , 3.07 ( dd,  $J$  = 4.8, 13.6, 1H ) , 3.68 ( d,  $J$  = 3.2, 1H ) , 3.76 ~ 3.96 ( m, 4H ) , 7.17 ~ 7.25 ( m, 2H ) , 7.35 ~ 7.39 ( m, 2H )

【 0 3 6 5 】

製造例 3 0 7 : ( 2 - ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン

【 化 3 1 5 】



10

( 2 S , 3 S ) - 5 - ( 3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - フェニルペンタン - 2 , 3 - ジオール ( 製造例 2 3 9 ) の代わりに、( 2 S , 3 S ) - 5 - ( 3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) ペンタン - 2 , 3 - ジオール ( 製造例 3 0 6 ) を用いた以外は実施例 2 4 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 6 g 、 7 5 ~ 9 0 % ) を収得した。

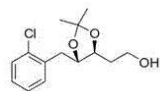
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.06 ( s, 6H ) , 0.91 ( s, 9H ) , 1.39 ( s, 3H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 1.69 ( q,  $J$  = 6.5, 2H ) , 3.05 ( dq,  $J$  = 5.8, 15.1, 2H ) , 3.70 ~ 3.80 ( m, 2H ) , 3.86 ~ 3.93 ( m, 1H ) , 3.97 ~ 4.02 ( m, 1H ) , 7.17 ~ 7.25 ( m, 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m, 2H )

20

【 0 3 6 6 】

製造例 3 0 8 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール

【 化 3 1 6 】



30

( 2 - ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン ( 製造例 2 4 0 ) の代わりに、( 2 - ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ( 3 次 - ブチル ) ジメチルシラン ( 製造例 3 0 7 ) を用いた以外は実施例 2 4 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 2 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

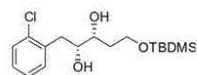
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.38 ( s, 3H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 1.50 ~ 1.63 ( m, 2H ) , 2.29 ( t,  $J$  = 5.4, 1H ) , 2.82 ( dd,  $J$  = 5.8, 13.8, 1H ) , 3.01 ( dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H ) , 3.72 ( q,  $J$  = 5.5, 2H ) , 3.86 ( dt,  $J$  = 3.2, 8.4, 1H ) , 3.92 ~ 3.97 ( m, 1H ) , 7.17 ~ 7.25 ( m, 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m, 2H )

40

【 0 3 6 7 】

製造例 3 0 9 : ( 2 R , 3 R ) - 5 - ( 3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) ペンタン - 2 , 3 - ジオール

【 化 3 1 7 】



( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 2 3 7 ) の代わりに、( E ) - 3 次 - ブチル ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ペント -

50



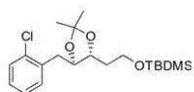
3 - エニルオキシ)ジメチルシラン(製造例304)を用いた以外は実施例242と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.4g、90%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68 ~ 1.77 (m, 1H), 1.87 ~ 1.96 (m, 1H), 2.64 (d,  $J$  = 6.0, 1H), 2.93 (dd,  $J$  = 8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d,  $J$  = 3.2, 1H), 3.76 ~ 3.96 (m, 4H), 7.17 ~ 7.25 (m, 2H), 7.35 ~ 7.39 (m, 2H)

【0368】

製造例310: (2 - (4R, 5R) - 5 - (2クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)(3次 - ブチル)ジメチルシラン

【化318】



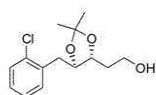
(2S, 3S) - 5 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ペンタン - 2, 3 - ジオール(製造例306)の代わりに、(2R, 3R) - 5 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ペンタン - 2, 3 - ジオール(製造例309)を用いた以外は実施例307と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.6g、70 ~ 95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q,  $J$  = 6.5, 2H), 3.05 (dq,  $J$  = 5.8, 15.1, 2H), 3.70 ~ 3.80 (m, 2H), 3.86 ~ 3.93 (m, 1H), 3.97 ~ 4.02 (m, 1H), 7.17 ~ 7.25 (m, 2H), 7.36 ~ 7.38 (m, 2H)

【0369】

製造例311: 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エタノール

【化319】



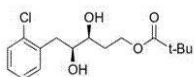
(2 - (4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)(3次 - ブチル)ジメチルシラン(製造例240)の代わりに、(2 - (4S, 5S) - 5 - (2クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)(3次 - ブチル)ジメチルシラン(製造例307)を用いた以外は実施例241と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.0g、80 ~ 95%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50 ~ 1.63 (m, 2H), 2.29 (t,  $J$  = 5.4, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q,  $J$  = 5.5, 2H), 3.86 (dt,  $J$  = 3.2, 8.4, 1H), 3.92 ~ 3.97 (m, 1H), 7.17 ~ 7.25 (m, 2H), 7.36 ~ 7.38 (m, 2H)

【0370】

製造例312: (3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル)ペンチルピバレート

【化320】



(E) - 3次 - ブチル(5 - (2 - クロロフェニル)ペント - 3 - エニルオキシ)ジメ

10

20

30

40

50

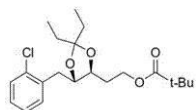
チルシラン（製造例 304）の代わりに、（E）-5-（2-クロロフェニル）ペント-3-エニルピバレート（製造例 305）を用いた以外は実施例 306 と実質的に同様の方法で、標題化合物（6.0 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.16 (s, 9H), 1.85～1.91 (m, 2H), 2.17 (d, J=6.0, 1H), 2.73 (d, J=5.2, 1H), 2.91 (dd, J=8.4, 13.6, 1H), 3.08 (dd, J=5.6, 13.6, 1H), 3.52～3.55 (m, 1H), 3.77～3.80 (m, 1H), 4.11～4.19 (m, 1H), 4.37～4.41 (m, 1H), 7.18～7.23 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.2, 7.0, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 7.4, 1H)

【0371】

製造例 313: 2-((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート

【化321】



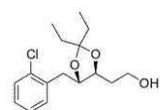
(3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート（製造例 245）の代わりに、(3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート（製造例 312）を用いた以外は実施例 246 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.7 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (t, J=7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58～1.66 (m, 4H), 1.70～1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J=5.6, 2H), 3.81～3.86 (m, 1H), 3.94～3.99 (m, 1H), 4.15～4.25 (m, 2H), 7.18～7.24 (m, 2H), 7.36～7.38 (m, 2H)

【0372】

製造例 314: 2-((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール

【化322】



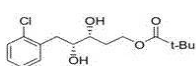
2-((4S, 5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート（製造例 246）の代わりに、2-((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート（製造例 313）を用いた以外は実施例 247 と実質的に同様の方法で、標題化合物（0.9 g、80～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (dt, J=2.5, 7.5, 6H), 1.46～1.79 (m, 6H), 2.42 (t, J=5.6, 1H), 3.01～3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J=5.6, 2H), 3.88～3.93 (m, 1H), 3.98～4.06 (m, 1H), 7.18～7.25 (m, 2H), 7.35～7.39 (m, 2H)

【0373】

製造例 315: (3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート

【化323】



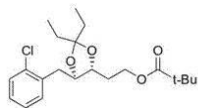
(E)-3-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルオキシ)ジメチルシラン（製造例 304）の代わりに、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルピバレート（製造例 305）を用いた以外は実施例 309 と実質的に同様の方法で、標題化合物（4.4 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68 ~ 1.77 (m, 1H), 1.87 ~ 1.96 (m, 1H), 2.64 (d,  $J$  = 6.0, 1H), 2.93 (dd,  $J$  = 8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d,  $J$  = 3.2, 1H), 3.76 ~ 3.96 (m, 4H), 7.17 ~ 7.25 (m, 2H), 7.35 ~ 7.39 (m, 2H)

【0374】

製造例 316: 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

【化324】



10

(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル) ペンチルピバレート (製造例 312) の代わりに、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル) ペンチルピバレート (製造例 315) を用いた以外は実施例 313 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

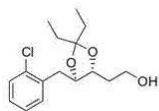
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (t,  $J$  = 7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58 ~ 1.66 (m, 4H), 1.70 ~ 1.77 (m, 2H), 3.06 (d,  $J$  = 5.6, 2H), 3.81 ~ 3.86 (m, 1H), 3.94 ~ 3.99 (m, 1H), 4.15 ~ 4.25 (m, 2H), 7.18 ~ 7.24 (m, 2H), 7.36 ~ 7.38 (m, 2H)

【0375】

20

製造例 317: 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

【化325】



2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 313) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 316) を用いた以外は実施例 314 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を収得した。

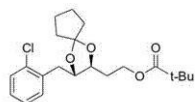
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (dt,  $J$  = 2.5, 7.5, 6H), 1.46 ~ 1.79 (m, 6H), 2.42 (t,  $J$  = 5.6, 1H), 3.01 ~ 3.12 (m, 2H), 3.79 (q,  $J$  = 5.6, 2H), 3.88 ~ 3.93 (m, 1H), 3.98 ~ 4.06 (m, 1H), 7.18 ~ 7.25 (m, 2H), 7.35 ~ 7.39 (m, 2H)

【0376】

製造例 318: 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート

【化326】



40

3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 313 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.2 g、60 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (s, 9H), 1.64 ~ 1.74 (m, 5H), 1.75 ~ 1.88 (m, 5H), 3.03 ~ 3.11 (m, 2H), 3.81 ~ 3.86 (m, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 6.5, 1H), 4.12 ~ 4.22 (m, 2H), 7.18 ~ 7.25 (m, 2H), 7.34 ~ 7.39 (m, 2H)

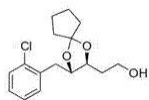
【0377】

製造例 319: 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキ

50

サスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール

【化327】



2-((4R,5R)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例316)の代わりに、2-((2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)を用いた以外は実施例317と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

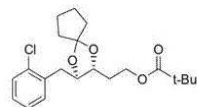
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.62~1.74 (m, 6H), 1.75~1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J=5.6, 1H), 3.03~3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88~3.95 (m, 1H), 3.97~4.06 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0378】

製造例320: 2-((2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-イル)エチルピバレート

【化328】



20

3-ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例316と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、60~85%)を収得した。

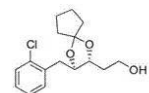
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J=6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0379】

製造例321: 2-((2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール

30

【化329】



2-((2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例320)を用いた以外は実施例319と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、80~95%)を収得した。

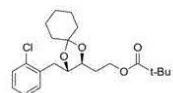
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.62~1.74 (m, 6H), 1.75~1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J=5.6, 1H), 3.03~3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88~3.95 (m, 1H), 3.97~4.06 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0380】

製造例322: 2-((2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート

【化330】



50

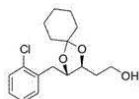
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 1 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.21 ( s, 9H ) , 1.58 ~ 1.61 ( m, 8H ) , 1.77 ( q, J = 6.8 , 2H ) , 3.07 ( d, J = 6.0, 2H ) , 3.81 ~ 3.88 ( m, 1H ) , 3.96 ~ 4.01 ( m, 1H ) , 4.16 ~ 4.22 ( m, 2H ) , 7.17 ~ 7.25 ( m, 2H ) , 7.36 ~ 7.39 ( m, 2H )

【 0 3 8 1 】

製造例 3 2 3 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール

【 化 3 3 1 】



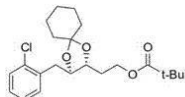
2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 2 0 ) の代わりに、2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 2 2 ) を用いた以外は実施例 3 2 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.51 ~ 1.64 ( m, 8H ) , 1.65 ~ 1.74 ( m, 2H ) , 2.59 ~ 2.63 ( m, 1H ) , 3.06 ( d, J = 6.0, 2H ) , 3.76 ~ 3.78 ( m, 2H ) , 3.89 ~ 3.94 ( m, 1H ) , 3.99 ~ 4.04 ( m, 1H ) , 7.16 ~ 7.24 ( m, 2H ) , 7.35 ~ 7.38 ( m, 2H )

【 0 3 8 2 】

製造例 3 2 4 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート

【 化 3 3 2 】



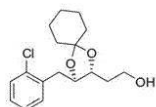
シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 2 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.21 ( s, 9H ) , 1.58 ~ 1.61 ( m, 8H ) , 1.77 ( q, J = 6.8 , 2H ) , 3.07 ( d, J = 6.0, 2H ) , 3.81 ~ 3.88 ( m, 1H ) , 3.96 ~ 4.01 ( m, 1H ) , 4.16 ~ 4.22 ( m, 2H ) , 7.17 ~ 7.25 ( m, 2H ) , 7.36 ~ 7.39 ( m, 2H )

【 0 3 8 3 】

製造例 3 2 5 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール

【 化 3 3 3 】



2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 2 2 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 2 4 ) を用いた以外は実施例 3 2 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g、8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.51 ~ 1.64 ( m, 8H ) , 1.65 ~ 1.74 ( m, 2H ) , 2.59 ~ 2.63 ( m, 1H ) , 3.06 ( d, J = 6.0, 2H ) , 3.76 ~ 3.78 ( m, 2H ) , 3.89

10

20

30

40

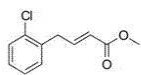
50

~ 3.94 (m, 1H), 3.99 ~ 4.04 (m, 1H), 7.16 ~ 7.24 (m, 2H), 7.35 ~ 7.38 (m, 2H)

【0384】

製造例 326: (E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブタ-2-エノエート

【化334】



フェニル酢酸アルデヒドの代わりに、2-クロロフェニル酢酸アルデヒドを用いた以外は実施例 259 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.0 g、65 ~ 85%) を収得した。

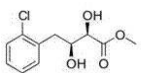
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.47 (d,  $J$  = 6.8, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d,  $J$  = 15.4, 1H), 7.06 (dt,  $J$  = 15.4, 6.8, 1H), 7.12 ~ 7.28 (m, 4H)

【0385】

製造例 327: (2R, 3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート

【化335】



20

(E)-メチル-4-フェニルブタ-2-エノエート (製造例 259) の代わりに、(E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブタ-2-エノエート (製造例 326) を用いた以外は実施例 260 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

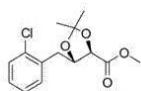
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.08 ~ 3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd,  $J$  = 1.6, 5.2, 1H), 4.28 ~ 4.34 (m, 1H), 7.20 ~ 7.27 (m, 2H), 7.33 ~ 7.36 (m, 1H), 7.39 ~ 7.41 (m, 1H)

【0386】

製造例 328: (4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

30

【化336】



(2R, 3S)-メチル 2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート (製造例 260) の代わりに、(2R, 3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート (製造例 327) を用いた以外は実施例 261 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

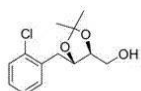
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J$  = 7.6, 14.4, 1H), 3.35 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.30 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 4.50 (dt,  $J$  = 4.0, 7.6, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.36 ~ 7.40 (m, 2H)

【0387】

製造例 329: (4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

【化337】



50

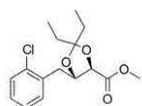
(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 261) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 328) を用いた以外は実施例 262 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 6H), 1.83 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 3.06 ~ 3.17 (m, 2H), 3.45 (ddd,  $J$  = 4.6, 7.4, 12.0, 1H), 3.68 (ddd,  $J$  = 3.2, 5.2, 12.0, 1H), 3.91 (ddd,  $J$  = 3.3, 4.7, 8.0, 1H), 4.22 ~ 4.27 (m, 1H), 7.20 ~ 7.26 (m, 2H), 7.35 ~ 7.40 (m, 2H)

【0388】

製造例 330: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化338】



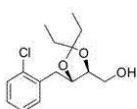
(2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 260) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 327) を用いた以外は実施例 263 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、50 ~ 75%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (t,  $J$  = 7.4, 6H), 1.67 ~ 1.74 (m, 4H), 3.10 (dd,  $J$  = 8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd,  $J$  = 4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 4.42 ~ 4.47 (m, 1H), 7.18 ~ 7.26 (m, 2H), 7.37 ~ 7.40 (m, 2H)

【0389】

製造例 331: ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化339】



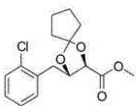
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 328) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 330) を用いた以外は実施例 329 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (dt,  $J$  = 2.1, 7.5, 6H), 1.62 ~ 1.70 (m, 4H), 1.83 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 3.11 (ddd,  $J$  = 6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd,  $J$  = 4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64 ~ 3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd,  $J$  = 3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18 ~ 4.24 (m, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.36 ~ 7.39 (m, 2H)

【0390】

製造例 332: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - カルボキシレート

【化340】



10

20

30

40

50

3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 3 3 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、60 ~ 85 %) を収得した。

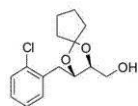
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65 ~ 1.80 (m, 5H), 1.89 ~ 2.00 (m, 3H), 3.13 (dd,  $J$  = 7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d,  $J$  = 7.2, 1H), 4.41 ~ 4.46 (m, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.35 ~ 7.40 (m, 2H)

【0391】

製造例 3 3 3 : ((2S, 3S) - 3 - (-2クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール

【化341】

10



((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボキシレート (製造例 3 3 0) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 3 2) を用いた以外は実施例 3 3 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、70 ~ 95 %) を収得した。

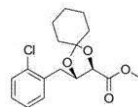
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.69 ~ 1.74 (m, 3H), 1.77 ~ 1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd,  $J$  = 6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42 ~ 3.48 (m, 1H), 3.61 ~ 3.66 (m, 1H), 3.87 ~ 3.91 (m, 1H), 4.19 (q,  $J$  = 6.8, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.34 ~ 7.40 (m, 2H)

20

【0392】

製造例 3 3 4 : (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート

【化342】



30

シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 3 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、60 ~ 85 %) を収得した。

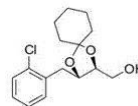
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.54 ~ 1.77 (m, 10H), 3.12 (dd,  $J$  = 7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 4.46 ~ 4.51 (m, 1H), 7.18 ~ 7.26 (m, 2H), 7.37 ~ 7.39 (m, 2H)

【0393】

製造例 3 3 5 : ((2S, 3S) - 3 - (-2クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール

【化343】

40



((2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 3 2) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 3 4) を用いた以外は実施例 3 3 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38 ~ 1.45 (m, 2H), 1.58 ~ 1.63 (m, 8H), 1.84 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 3.11 (ddd,  $J$  = 7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd,  $J$  = 4.6, 7.6, 12.1,

50

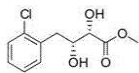


1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 4.21~4.26 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

【0394】

製造例336: (2S, 3R) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート

【化344】



10

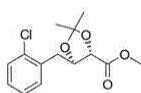
(E) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート (製造例259) の代わりに、(E) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) ブタ - 2 - エノエート (製造例326) を用いた以外は実施例269と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.5 g、70~95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 3.08~3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, J=1.6, 5.2, 1H), 4.28~4.34 (m, 1H), 7.20~7.27 (m, 2H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.39~7.41 (m, 1H)

【0395】

製造例337: (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化345】



20

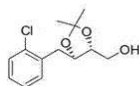
(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例327) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例336) を用いた以外は実施例328と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.4 g、70~95%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J=4.3, 1H), 2.83 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J=6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J=4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J=2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J=3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J=7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0396】

製造例338: ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化346】



30

40

(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例334) の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例337) を用いた以外は実施例335と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.7 g、70~95%) を収得した。

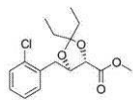
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J=4.3, 1H), 2.83 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J=6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J=4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J=2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J=3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J=7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

50

## 【 0 3 9 7 】

製造例 3 3 9 : ( 4 S , 5 R ) - メチル - ( 5 - 2 - クロロ ) ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

## 【 化 3 4 7 】



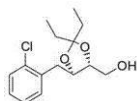
( 2 R , 3 S ) - メチル - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート ( 製造例 3 2 7 ) の代わりに、( 2 S , 3 R ) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート ( 製造例 3 3 6 ) を用いた以外は実施例 3 3 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 5 0 ~ 7 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.93 ( t,  $J$  = 7.4, 6H ), 1.67 ~ 1.74 ( m, 4H ), 3.10 ( d,  $J$  = 8.0, 14.4, 1H ), 3.35 ( dd,  $J$  = 4.0, 14.4, 1H ), 3.73 ( s, 3H ), 4.27 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ), 4.42 ~ 4.47 ( m, 1H ), 7.18 ~ 7.26 ( m, 2H ), 7.37 ~ 7.40 ( m, 2H )

## 【 0 3 9 8 】

製造例 3 4 0 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール

## 【 化 3 4 8 】



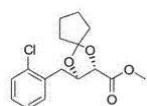
( 4 S , 5 R ) - メチル - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 3 3 7 ) の代わりに、( 4 S , 5 R ) - メチル - ( 5 - 2 - クロロ ) ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 製造例 3 3 9 ) を用いた以外は実施例 3 3 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 0.93 ( dt,  $J$  = 2.1, 7.5, 6H ), 1.62 ~ 1.70 ( m, 4H ), 1.83 ( q,  $J$  = 4.3, 1H ), 3.11 ( ddd,  $J$  = 6.0, 14.2, 28.0, 2H ), 3.44 ( ddd,  $J$  = 4.8, 7.2, 12.0, 1H ), 3.64 ~ 3.69 ( m, 1H ), 3.88 ( ddd,  $J$  = 3.3, 4.9, 8.3, 1H ), 4.18 ~ 4.24 ( m, 1H ), 7.19 ~ 7.26 ( m, 2H ), 7.36 ~ 7.39 ( m, 2H )

## 【 0 3 9 9 】

製造例 3 4 1 : ( 2 S , 3 R ) - メチル - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - カルボキシレート

## 【 化 3 4 9 】



3 - ペンタノンの代わりに、クロロペタノンを用いた以外は実施例 3 3 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.65 ~ 1.80 ( m, 5H ), 1.89 ~ 2.00 ( m, 3H ), 3.13 ( dd,  $J$  = 7.8, 14.2, 1H ), 3.32 ( dd,  $J$  = 4.6, 14.2, 1H ), 3.72 ( s, 3H ), 4.28 ( d,  $J$  = 7.2, 1H ), 4.41 ~ 4.46 ( m, 1H ), 7.19 ~ 7.26 ( m, 2H ), 7.35 ~ 7.40 ( m, 2H )

## 【 0 4 0 0 】

製造例 3 4 2 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール

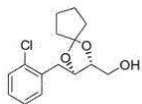
10

20

30

40

## 【化 3 5 0】



(4S, 5R) - メチル - (5 - 2 - クロロ) ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 3 3 9) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 4 1) を用いた以外は実施例 3 4 0 と実質的に同様の方法で、  
 標題化合物 (0.4 g、70 ~ 95 %) を収得した。

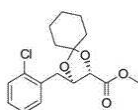
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.69 ~ 1.74 (m, 3H), 1.77 ~ 1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd,  $J$  = 6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42 ~ 3.48 (m, 1H), 3.61 ~ 3.66 (m, 1H), 3.87 ~ 3.91 (m, 1H), 4.19 (q,  $J$  = 6.8, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.34 ~ 7.40 (m, 2H)

## 【0 4 0 1】

製造例 3 4 3 : (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

## 【化 3 5 1】



20

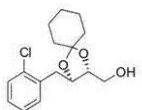
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 4 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.9 g、60 ~ 85 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.54 ~ 1.77 (m, 10H), 3.12 (dd,  $J$  = 7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 4.46 ~ 4.51 (m, 1H), 7.18 ~ 7.26 (m, 2H), 7.37 ~ 7.39 (m, 2H)

## 【0 4 0 2】

製造例 3 4 4 : ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール

## 【化 3 5 2】



30

(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 4 1) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 3 4 3) を用いた以外は実施例 3 4 2 と実質的に同様の方法で、  
 標題化合物 (0.7 g、70 ~ 95 %) を収得した。

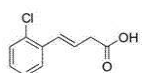
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.38 ~ 1.45 (m, 2H), 1.58 ~ 1.63 (m, 8H), 1.84 (q,  $J$  = 4.3, 1H), 3.11 (ddd,  $J$  = 7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd,  $J$  = 4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66 ~ 3.71 (m, 1H), 3.88 ~ 3.92 (m, 1H), 4.21 ~ 4.26 (m, 1H), 7.18 ~ 7.26 (m, 2H), 7.37 ~ 7.39 (m, 2H)

40

## 【0 4 0 3】

製造例 3 4 5 : (E) - 4 - (2 - クロロフェニル) ブタ - 3 - エン酸

## 【化 3 5 3】



50

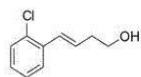
フェニル酢酸アルデヒドの代わりに、2-(2-クロロフェニル)アセトアルデヒドを用いた以外は実施例278と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.0g、55~80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.39 (d,  $J$  = 8.8, 2H), 6.31 (td,  $J$  = 7.9, 14.8, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 16, 1H), 7.17~7.45 (m, 3H), 7.56~7.59 (m, 1H)

【0404】

製造例346: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン-1-オール

【化354】



10

(E)-4-フェニルブタ-3-エン酸(製造例278)の代わりに、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン酸(製造例345)を用いた以外は実施例279と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、55~80%)を収得した。

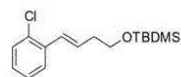
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.55 (ddd,  $J$  = 4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82 (t,  $J$  = 5.8, 2H), 6.24 (td,  $J$  = 7.2, 15.7, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 14.8, 1H), 7.12~7.25 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J$  = 1.2, 8.0, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 1.6, 9.2, 1H)

【0405】

製造例347: (E)-3-次-ブチルジメチル(4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エニルオキシ)シラン

20

【化355】



(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール(製造例279)の代わりに、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン-1-オール(製造例346)を用いた以外は実施例280と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、80~98%)を収得した。

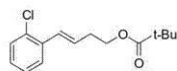
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.4, 9H), 2.51 (q,  $J$  = 4.5, 2H), 3.78 (t,  $J$  = 6.6, 2H), 6.26 (td,  $J$  = 7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 15.6, 1H), 7.13~7.24 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J$  = 5.6, 12.4, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H)

【0406】

製造例348: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エニルピバレート

【化356】



40

(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール(製造例279)の代わりに、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン-1-オール(製造例346)を用いた以外は実施例281と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.5g、75~95%)を収得した。

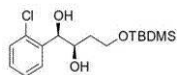
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (s, 9H), 2.55~2.64 (m, 2H), 4.24 (t,  $J$  = 6.4, 2H), 6.18 (td,  $J$  = 7.9, 14.8, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 16.0, 1H), 7.22~7.26 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 3.6, 10.8, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 1.6, 7.6, 1H)

【0407】

製造例349: (1R, 2R)-4-(3-次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール

50

## 【化 3 5 7】



(E) - 3 次 - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 3 7) の代わりに、(E) - 3 次 - ブチルジメチル (4 - 2 - クロロフェニル) ブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 3 4 7) を用いた以外は実施例 2 8 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、70 ~ 95 %) を収得した。

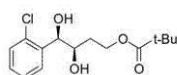
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69 ~ 1.70 (m, 1H), 1.93 ~ 2.07 (m, 1H), 3.51 (d,  $J$  = 4.8, 1H), 3.86 (d,  $J$  = 3.2, 1H), 3.87 (dd,  $J$  = 3.2, 9.2, 1H), 3.91 ~ 3.96 (m, 1H), 4.01 ~ 4.06 (m, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 4.6, 1H), 7.22 ~ 7.26 (m, 1H), 7.31 ~ 7.37 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 1.2, 7.6, 1H)

10

## 【0 4 0 8】

製造例 3 5 0 : (3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル) ブチルピバレート

## 【化 3 5 8】



20

(E) - 3 次 - ブチルジメチル (4 - 2 - クロロフェニル) ブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 3 4 7) の代わりに、(E) - 4 - (2 - クロロフェニル) ブタ - 3 - エニルピバレート (製造例 3 4 8) を用いた以外は実施例 3 4 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.2 g、70 ~ 95 %) を収得した。

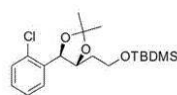
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (s, 9H), 1.76 ~ 1.84 (m, 1H), 1.90 ~ 1.98 (m, 1H), 2.70 (d,  $J$  = 4.4, 1H), 2.86 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 3.84 ~ 3.90 (m, 1H), 4.14 ~ 4.21 (m, 1H), 4.35 ~ 4.41 (m, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 5.0, 1H), 7.23 ~ 7.39 (m, 3H), 7.54 (dd,  $J$  = 1.6, 7.6, 1H)

## 【0 4 0 9】

30

製造例 3 5 1 : 3 次 - ブチル (2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン

## 【化 3 5 9】



(1R, 2R) - 4 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール (製造例 2 8 2) の代わりに、(1R, 2R) - 4 - (3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) ブタン - 1, 2 - ジオール (製造例 3 4 9) を用いた以外は実施例 2 8 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 95 %) を収得した。

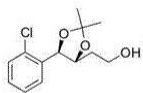
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82 ~ 1.99 (m, 2H), 3.68 ~ 3.78 (m, 2H), 3.95 (dt,  $J$  = 3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.21 ~ 7.27 (m, 1H), 7.31 ~ 7.38 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 1.6, 7.6, 1H)

## 【0 4 1 0】

製造例 3 5 2 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

## 【化 3 6 0】



3 次 - ブチル ( 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ジメチルシラン ( 製造例 2 8 4 ) の代わりに、3 次 - ブチル ( 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ジメチルシラン ( 製造例 3 5 1 ) を用いた以外は実施例 2 8 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

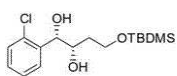
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.56 ( s, 3H ) , 1.62 ( s, 3H ) , 1.92 ~ 2.04 ( m, 2H ) , 2.26 ( q, J = 3.7, 1H ) , 3.75 ~ 3.90 ( m, 2H ) , 3.94 ( td, J = 3.9, 8.5, 1H ) , 5.23 ( d, J = 15.6, 1H ) , 7.22 ~ 7.27 ( m, 1H ) , 7.33 ~ 7.39 ( m, 2H ) , 7.62 ( dd, J = 1.6, 7.6, 1H )

## 【 0 4 1 1 】

製造例 3 5 3 : ( 1 S , 2 S ) - 4 - ( 3 次 - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) ブタン - 1 , 2 - ジオール

## 【化 3 6 1】



20

( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 2 8 0 ) の代わりに、( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブタ - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 3 4 7 ) を用いた以外は実施例 2 8 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

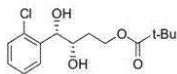
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.19 ( s, 9H ) , 1.76 ~ 1.84 ( m, 1H ) , 1.90 ~ 1.98 ( m, 1H ) , 2.70 ( d, J = 4.4, 1H ) , 2.86 ( d, J = 5.2, 1H ) , 3.84 ~ 3.90 ( m, 1H ) , 4.14 ~ 4.21 ( m, 1H ) , 4.35 ~ 4.41 ( m, 1H ) , 5.05 ( t, J = 5.0, 1H ) , 7.23 ~ 7.39 ( m, 3H ) , 7.54 ( dd, J = 1.6, 7.6, 1H )

30

## 【 0 4 1 2 】

製造例 3 5 4 : ( 3 S , 4 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブチルピバレート

## 【化 3 6 2】



( ( E ) - 3 次 - ブチルジメチル ( 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブタ - 3 - エニルオキシ ) シラン ( 製造例 3 4 7 ) の代わりに、( E ) - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブタ - 3 - エニルピバレート ( 製造例 3 4 8 ) を用いた以外は実施例 3 5 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 0 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

40

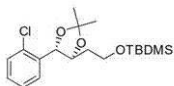
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.19 ( s, 9H ) , 1.76 ~ 1.84 ( m, 1H ) , 1.90 ~ 1.98 ( m, 1H ) , 2.70 ( d, J = 4.4, 1H ) , 2.86 ( d, J = 5.2, 1H ) , 3.84 ~ 3.90 ( m, 1H ) , 4.14 ~ 4.21 ( m, 1H ) , 4.35 ~ 4.41 ( m, 1H ) , 5.05 ( t, J = 5.0, 1H ) , 7.23 ~ 7.39 ( m, 3H ) , 7.54 ( dd, J = 1.6, 7.6, 1H )

## 【 0 4 1 3 】

製造例 3 5 5 : 3 次 - ブチル ( 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エトキシ ) ジメチルシラン

50

## 【化 3 6 3】



(1R, 2R) - 4 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ブタン - 1, 2 - ジオール (製造例 3 4 9) の代わりに、(1S, 2S) - 4 - (3次 - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ブタン - 1, 2 - ジオール (製造例 3 5 3) を用いた以外は実施例 3 5 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

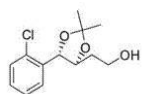
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82 ~ 1.99 (m, 2H), 3.68 ~ 3.78 (m, 2H), 3.95 (dt,  $J$  = 3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.21 ~ 7.27 (m, 1H), 7.31 ~ 7.38 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 1.6, 7.6, 1H)

## 【0 4 1 4】

製造例 3 5 6: 2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エタノール

## 【化 3 6 4】



20

3次 - ブチル (2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)ジメチルシラン (製造例 3 5 1) の代わりに、3次 - ブチル (2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ)ジメチルシラン (製造例 3 5 5) を用いた以外は実施例 3 5 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.3 g、80 ~ 95%) を収得した。

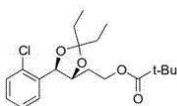
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92 ~ 2.04 (m, 2H), 2.26 (q,  $J$  = 3.7, 1H), 3.75 ~ 3.90 (m, 2H), 3.94 (td,  $J$  = 3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d,  $J$  = 15.6, 1H), 7.22 ~ 7.27 (m, 1H), 7.33 ~ 7.39 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 1.6, 7.6, 1H)

30

## 【0 4 1 5】

製造例 3 5 7: 2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エチルピバレート

## 【化 3 6 5】



40

(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 2 8 3) の代わりに、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル)ブチルピバレート (製造例 3 5 0) を用いた以外は実施例 2 9 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q,  $J$  = 7.6, 2H), 1.84 ~ 1.90 (m, 2H), 2.00 ~ 2.07 (m, 2H), 3.85 (dt,  $J$  = 3.7, 8.5, 1H), 4.14 ~ 4.27 (m, 2H), 5.17 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.22 ~ 7.28 (m, 1H), 7.32 ~ 7.38 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H)

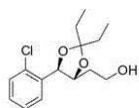
## 【0 4 1 6】

製造例 3 5 8: 2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル

50

) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

【化 3 6 6】



2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 290) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 357) を用いた以外は実施例 291 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、80 ~ 95%) を収得した。

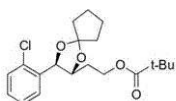
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02 (t, J = 7.4, 3H), 1.08 (t, J = 7.4, 3H), 1.80 (q, J = 7.5, 2H), 1.86 ~ 1.91 (m, 2H), 1.96 ~ 2.00 (m, 2H), 2.37 (q, J = 3.7, 1H), 3.76 ~ 3.95 (m, 3H), 5.23 (d, J = 8.4, 1H), 7.25 ~ 7.27 (m, 1H), 7.32 ~ 7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 1.8, 7.8, 1H)

【0 4 1 7】

製造例 359: 2 - ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート

【化 3 6 7】



20

3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 357 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、60 ~ 85%) を収得した。

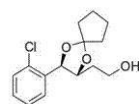
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (s, 9H), 1.58 ~ 2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, J = 3.8, 8.2, 8.2, 1H), 4.11 ~ 4.28 (m, 2H), 5.13 (d, J = 8.0, 1H), 7.20 ~ 7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 1.6, 8.0, 1H)

【0 4 1 8】

製造例 360: 2 - ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

30

【化 3 6 8】



2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 357) の代わりに、2 - ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 359) を用いた以外は実施例 358 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、80 ~ 95%) を収得した。

40

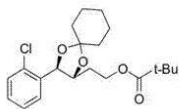
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.72 ~ 1.90 (m, 4H), 1.93 ~ 1.98 (m, 6H), 2.28 (q, J = 3.7, 1H), 3.76 ~ 3.93 (m, 3H), 5.18 (d, J = 8.0, 1H), 7.24 ~ 7.29 (m, 1H), 7.32 ~ 7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.8, 7.8, 1H)

【0 4 1 9】

製造例 361: 2 - ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート



## 【化 3 6 9】



シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 5 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 0 g、6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

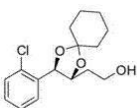
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.15 ( s, 9H ) , 1.70 ~ 1.94 ( m, 10H ) , 2.06 ~ 2.09 ( m, 2H ) , 3.86 ( dt,  $J$  = 3.5, 8.5, 1H ) , 4.16 ~ 4.26 ( m, 2H ) , 5.18 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.22 ~ 7.28 ( m, 1H ) , 7.32 ~ 7.38 ( m, 2H ) , 7.61 ( dd,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H )

10

## 【 0 4 2 0】

製造例 3 6 2 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール

## 【化 3 7 0】



2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 5 9 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 6 1 ) を用いた以外は実施例 3 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g、8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

20

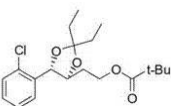
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.42 ~ 1.50 ( m, 2H ) , 1.63 ~ 1.77 ( m, 5H ) , 1.82 ~ 1.89 ( m, 5H ) , 2.41 ( q,  $J$  = 3.9, 1H ) , 3.78 ~ 3.96 ( m, 3H ) , 5.25 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.21 ~ 7.28 ( m, 1H ) , 7.32 ~ 7.38 ( m, 2H ) , 7.63 ( dd,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H )

## 【 0 4 2 1】

製造例 3 6 3 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート

30

## 【化 3 7 1】



( 3 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブチルピバレート ( 製造例 3 5 0 ) の代わりに、( 3 S , 4 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ブチルピバレート ( 製造例 3 5 4 ) を用いた以外は実施例 3 5 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、7 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

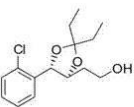
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.15 ( s, 9H ) , 1.76 ( q,  $J$  = 7.6, 2H ) , 1.84 ~ 1.90 ( m, 2H ) , 2.00 ~ 2.07 ( m, 2H ) , 3.85 ( dt,  $J$  = 3.7, 8.5, 1H ) , 4.14 ~ 4.27 ( m, 2H ) , 5.17 ( d,  $J$  = 8.4, 1H ) , 7.22 ~ 7.28 ( m, 1H ) , 7.32 ~ 7.38 ( m, 2H ) , 7.64 ( dd,  $J$  = 1.4, 7.8, 1H )

40

## 【 0 4 2 2】

製造例 3 6 4 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート

## 【化 3 7 2】



50

2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 5 7 ) の代わりに、2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 6 3 ) を用いた以外は実施例 3 5 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

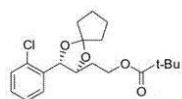
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.02 ( t, J = 7.4, 3H ), 1.08 ( t, J = 7.4, 3H ), 1.80 ( q, J = 7.5, 2H ), 1.86 ~ 1.91 ( m, 2H ), 1.96 ~ 2.00 ( m, 2H ), 2.37 ( q, J = 3.7, 1H ), 3.76 ~ 3.95 ( m, 3H ), 5.23 ( d, J = 8.4, 1H ), 7.25 ~ 7.27 ( m, 1H ), 7.32 ~ 7.39 ( m, 2H ), 7.65 ( dd, J = 1.8, 7.8, 1H )

10

【 0 4 2 3 】

製造例 3 6 5 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート

【 化 3 7 3 】



3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 3 6 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

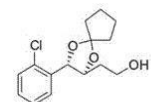
20

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.17 ( s, 9H ), 1.58 ~ 2.02 ( m, 10H ), 3.86 ( ddd, J = 3.8, 8.2, 8.2, 1H ), 4.11 ~ 4.28 ( m, 2H ), 5.13 ( d, J = 8.0, 1H ), 7.20 ~ 7.39 ( m, 3H ), 7.58 ( dd, J = 1.6, 8.0, 1H )

【 0 4 2 4 】

製造例 3 6 6 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール

【 化 3 7 4 】



30

2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 6 3 ) の代わりに、2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルピバレート ( 製造例 3 6 5 ) を用いた以外は実施例 3 6 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 4 g 、 8 0 ~ 9 5 % ) を収得した。

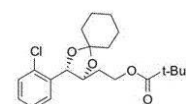
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.72 ~ 1.90 ( m, 4H ), 1.93 ~ 1.98 ( m, 6H ), 2.28 ( q, J = 3.7, 1H ), 3.76 ~ 3.93 ( m, 3H ), 5.18 ( d, J = 8.0, 1H ), 7.24 ~ 7.29 ( m, 1H ), 7.32 ~ 7.38 ( m, 2H ), 7.60 ( dd, J = 1.8, 7.8, 1H )

【 0 4 2 5 】

40

製造例 3 6 7 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルピバレート

【 化 3 7 5 】



シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例 3 6 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 6 0 ~ 8 5 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.15 ( s, 9H ), 1.70 ~ 1.94 ( m, 10H ), 2.06 ~ 2.09 ( m,

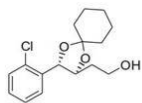
50

2H), 3.86 (dt, J=3.5, 8.5, 1H), 4.16~4.26 (m, 2H), 5.18 (d, J=8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J=1.4, 7.8, 1H)

【0426】

製造例368: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール

【化376】



10

2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例365)の代わりに、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例367)を用いた以外は実施例366と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.4g、80~95%)を収得した。

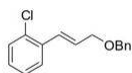
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42~1.50 (m, 2H), 1.63~1.77 (m, 5H), 1.82~1.89 (m, 5H), 2.41 (q, J=3.9, 1H), 3.78~3.96 (m, 3H), 5.25 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, J=1.4, 7.8, 1H)

【0427】

製造例369: (E)-1-(3-(ベンジルオキシ)プロプ-1-エニル)-2-クロロベンゼン

20

【化377】



THF中の(E)-3-(2-クロロフェニル)プロプ-2-エン-1-オール(製造例1、5.3g、31.6mmol)の溶液にNaH(ミネラルオイル中の60%、0.91g、37.7mmol)及びホウ素化ベンジル(4.12mL、34.8mmol)を0で順に添加した。反応混合物を18時間室温で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0で $\text{H}_2\text{O}$ でクエンチングしてからEtOAcで抽出した。水性層をEtOAcで抽出して分離した。合わせた有機層を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄してから、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物(4.94g、70~90%)を生成した。

30

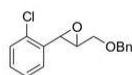
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.57 (dd, J=7.76, 2, 1H), 7.42~7.13 (m, 3H), 7.05 (d, J=16Hz, 1H), 6.37~6.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (dd, J=6, 1.6, 2H).

【0428】

製造例370: (±)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン

【化378】

40



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110mL)中の(E)-1-(3-(ベンジルオキシ)プロプ-1-エニル)-2-クロロベンゼン(製造例369、4.94g、22mmol)の溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸(70~75%、8g、33mmol)を0で少量加えた。混合物を18時間室温で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0で $\text{H}_2\text{O}$ でクエンチングしてからEtOAcで抽出した。水性層をEtOAcで抽出し分離した。合わせた有機層を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄してから、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸

50

発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物（4.3 g、60～80%）を生成した。

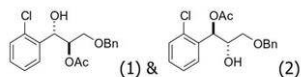
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.42-7.24 (m, 9H), 4.68 (d,  $J=14.8$ , 2H), 4.18 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (dd,  $J=11.6$ , 2.8Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.14 (qt,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

【0429】

製造例371: (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル & (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート

【化379】

10



酢酸（78 mL）中の (±)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン（製造例370、4.3 g、15.6 mmol）の溶液にセリウムアンモニウムニトレート（1.71 g、3.1 mmol）を室温に加えた。混合物を18時間室温で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0で飽和NaHCO<sub>3</sub>によりpH7でクエンチングしてからEtOAcで抽出した。水性層をEtOAcで抽出し分離した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄してから、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物化合物（1）（1.2 g、23%）、標題化合物（2）（1.8 g、34%）を生成した。

20

(1)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55-7.22 (m, 9H), 5.41 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H, -OH), 2.09 (s, 3H).

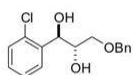
(2)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.46-7.24 (m, 9H), 6.31 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.52 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , -OH), 2.10 (s, 3H).

【0430】

製造例372: (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール（アンチ混合物）

30

【化380】



MeOH（36 mL）及びH<sub>2</sub>O（4 mL）中の (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル及び (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート（製造例369、3 g、8.9 mmol）の溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（3.69 g、26.7 mmol）を0に加えた。混合物を1.5時間0で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0でH<sub>2</sub>OでクエンチングしてからEtOAcで抽出した。水性層をEtOAcで抽出し分離した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄してから、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物（2.4 g、80～95%）を生成した。

40

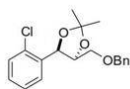
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (dd,  $J=7.6$ , 1.2Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 5.28 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 3.02 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , -OH).

【0431】

製造例373: (±)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン

50

## 【化 3 8 1】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 中の (±) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3 7 2 , 2 . 4 g、8 . 2 mmol) の溶液に p - トルエンスルホンクロリド (15 . 2 g、0 . 08 mmol) 、及びジメトキシプロパン (8 . 4 mL、9 . 84 mmol) を 0 で順に加えた。混合物を 1 . 5 時間室温で撹拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物を H<sub>2</sub>O でクエンチン

10

グしてから EtOAc で抽出した。水性層を EtOAc で抽出し分離した。合わせた有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄してから、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (2 . 2 g、75 ~ 90 %) を生成した。

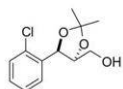
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61 (dd, J = 7.4, 1.6Hz, 1H) , 7.35-7.16 (m, 8H) , 5.63 (d, J = 6.8, 1H) , 4.83-4.78 (m, 1H) . 4.26 (d, J = 12Hz, 2H) , 3.14-3.06 (m, 2H) , 1.66 (s, 3H) , 1.53 (s, 3H) .

## 【0 4 3 2】

製造例 3 7 4 : 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (SR & RS 混合物)

## 【化 3 8 2】

20



EtOAc (33 mL) 中の (±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (製造例 3 7 3、2 . 2 g、6 . 6 mmol) の溶液に炭素 (0 . 11 g) 上の 10 % Pd / C を室温に加えた。混合物を 1 時間室温で H<sub>2</sub> (g) 下で撹拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物をセライトパッドを用いてろ過させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (1 . 5 g、80 ~ 95 %) を生成した。

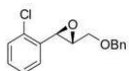
30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61 (dd, J = 7.4, 1.6, 1H) , 7.35-7.16 (m, 8H) , 5.63 (d, J = 6.8Hz, 1H) , 4.83-4.78 (m, 1H) , 4.26 (d, J = 12, 2H) , 3.14-3.06 (m, 2H) , 1.66 (s, 3H) , 1.53 (s, 3H) .

## 【0 4 3 3】

製造例 3 7 5 : (2R, 3R) 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン

## 【化 3 8 3】



40

DME - DMM (3 : 1 , v / v) (185 mL) 中の (E) - 1 - (3 - (ベンジルオキシ) プロパ - 1 - エニル) - 2 - クロロベンゼン (製造例 3 6 9、4 . 16 g、18 . 58 mmol) 及び 1 , 2 ; 4 , 5 - ジ - O - イソプロピリデン - D - エリトロ - 2 , 3 - ヘキソジウロ - 2 , 6 - ピラノース (5 . 76 g、22 . 30 mmol) の溶液に緩衝剤 (4 × 10<sup>-4</sup> aq . EDTA 中の 0 . 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - AcOH、緩衝剤 pH = 8 . 0) (185 mL) 及び Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0 . 26 g、0 . 75 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却した後、4 × 10<sup>-4</sup> aq . EDTA (100 mL) 中のオキソソ (Oxone) (15 . 76 g、25 . 64 mmol) の溶液、及び 4 × 10<sup>-4</sup> aq . EDTA (100 mL) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 . 6 g、98 . 47 mmol) の溶液を順に 0 で 3 . 5 時間シリンジポンプを用いて滴下した。反応混合物を 14 時間 0 で撹拌し

50

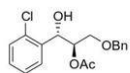
た。反応混合物を $H_2O$ でクエンチングしてから $EtOAc$ で抽出した。水性層を $EtOAc$ で抽出し分離した。合わせた有機層を $H_2O$ で洗浄してから、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物(2.9 g、56%)を生成した。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) 3.14 (qt,  $J=2.4$ Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.96 (dd,  $J=11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.18 (d,  $J=2$ Hz, 1H), 4.68 (d,  $J=14.8$ , 2H), 7.42-7.24 (m, 9H),

【0434】

製造例376: (1S, 2R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート

【化384】



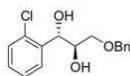
酢酸(55 mL)中の(±) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン(製造例370、2.9 g、10.55 mmol)の溶液にセリウムアンモニウムニトレート(1.15 g、2.11 mmol)を室温に加えた。混合物を18時間室温で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0 で飽和 $NaHCO_3$ によりpH7でクエンチングしてから $EtOAc$ で抽出した。水性層を $EtOAc$ で抽出し分離した。合わせた有機層を $H_2O$ で洗浄してから、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物化合物(1.2 g、34%)を生成した。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) 2.10 (s, 3H), 2.52 (d,  $J=5.2$ Hz, -OH), 3.67-3.55 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.55 (d,  $J=9.6$ Hz, 2H), 6.31 (d,  $J=5.6$ Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 9H).

【0435】

製造例377: (1S, 2R) - 3 (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化385】



$MeOH$  (16.2 mL) 及び $H_2O$  (1.8 mL) 中の(1S, 2R) - 3 (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート(製造例376、1.2 g, 3.58 mmol)の溶液に $K_2CO_3$  (1.48 g、10.74 mmol)を0 で加えた。混合物を1.5時間0 で撹拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0 で $H_2O$ でクエンチングしてから $EtOAc$ で抽出した。水性層を $EtOAc$ で抽出し分離した。合わせた有機層を $H_2O$ で洗浄してから、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物化合物(1.0 g、94%)を生成した。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) 3.02 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 5.28 (t,  $J=4.8$ Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd,  $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H).

【0436】

製造例378: (4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン

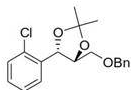
10

20

30

40

## 【化 3 8 6】



(±) - 3 (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3 7 2) の代わりに、(1 S , 2 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3 7 7) を用いた以外は実施例 3 7 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 8 4 g、8 5 %) を収得した。

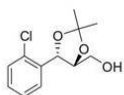
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d,  $J=6.8$ , 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd,  $J=7.4$ , 1.6Hz, 1H) .

10

## 【 0 4 3 7】

製造例 3 7 9 : ((4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

## 【化 3 8 7】



(±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (製造例 3 7 3) の代わりに、(4 S , 5 R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (製造例 3 7 8) を用いた以外は実施例 3 7 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 5 8 g、9 5 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d,  $J=12$ , 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd,  $J=7.4$ , 1.6, 1H) .

## 【 0 4 3 8】

20

【表 1】

スルファメート化合物の実施例

No	R <sub>3</sub> ・R <sub>7</sub>	n	m	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	キラルー 1	キラルー 2
1	2・Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2・Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2・Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac. (syn)	Rac. (syn)
4	2・Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac. (anti)	Rac. (anti)
5	2・Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2・Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2・Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2・Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2・Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
10	2・Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
11	2・Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
12	2・Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
13	2・Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
14	2・Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
15	2・F	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2・F	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2・F	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2・F	0	0	Me	H	H	H	S	S
19	2・F	0	0	Et	Et	H	H	R	R

10

20

30



20	2-F	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
22	2-F	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
23	2-F	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
24	2-F	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
25	2-F	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
26	2-F	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
27	2-I	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
34	2-I	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
35	2-I	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
36	2-I	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
37	2-I	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
38	2-I	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
39	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
41	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S

10

20

30

43	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
46	2,4-Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
47	2,4-Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
48	2,4-Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
49	2,4-Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
50	2,4-Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
51	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
58	2,6-Cl	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
59	2,6-Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
60	2,6-Cl	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
61	2,6-Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
62	2,6-Cl	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
63	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	R	R

10

20

30

40

66*	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH <sub>2</sub>	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH <sub>2</sub>	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
72	2-NH <sub>2</sub>	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
73	2-NH <sub>2</sub>	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
74	2-NH <sub>2</sub>	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
75	2-NH <sub>2</sub>	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
76	2-NH <sub>2</sub>	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
77	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO <sub>2</sub>	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
84	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
85	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
86	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
87	2-NO <sub>2</sub>	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
88	2-NO <sub>2</sub>	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S

10

20

30

89	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロカルボニル		H	H	R	R
90	2-NO <sub>2</sub>	0	0	シクロカルボニル		H	H	S	S
91	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
98	2-Me	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
99	2-Me	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
100	2-Me	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
101	2-Me	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
102	2-Me	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
103	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	R	R
104	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	0	0	Me	Me	H	H	S	S
107	H	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
110	H	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
111	H	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R

10

20

30

112	H	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
113	H	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
118	H	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
119	H	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
120	H	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
121	H	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
126	H	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S
127	H	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
128	H	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
129	H	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R
134	H	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S

10

20

30

40

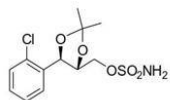
135	H	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
136	H	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
137	Cl	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	Cl	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	Cl	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	Cl	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	Cl	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
142	Cl	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
143	Cl	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
144	Cl	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
145	Cl	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	Cl	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	Cl	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	Cl	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	Cl	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
150	Cl	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S
151	Cl	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
152	Cl	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
153	Cl	0	1	Me	Me	H	H	R	R
154	Cl	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	Cl	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	Cl	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	Cl	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R

158	Cl	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S
159	Cl	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
160	Cl	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
161	Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	R

\*: ナトリウム塩

実施例 1 - 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 3 8 8】



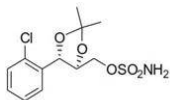
100 ml フラスコに、アセトニトリル ( 2 . 2 6 ml 、 4 3 . 2 mmol ) を加えて 0 に冷却した。クロロスルホニルイソシアネート ( 1 . 5 ml 、 1 7 . 3 mmol ) 、及び蟻酸 ( 0 . 6 5 ml 、 1 7 . 3 mmol ) を滴下し、室温で 6 時間撹拌した。N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 3 . 2 ml 、 1 4 2 . 7 mmol ) 中の ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 、 1 . 0 5 g , 4 . 3 mmol ) を 0 でゆっくり加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O でクエンチングしてから EtOAc で抽出し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム ( MgSO<sub>4</sub> ) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 ( 1 . 0 0 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 1.57 ( s , 3H ) , 1.63 ( s , 3H ) , 4.11 ~ 4.10 ( m , 1H ) , 4.5 3 ~ 4.42 ( m , 2H ) , 4.88 ( s , 2H ) , 5.37 ( d , J = 8.4 , 1H ) , 7.28 ~ 7.56 ( m , 4H )

【 0 4 4 0】

実施例 1 - 2 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 3 8 9】

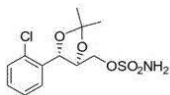


100 mL RB フラスコに、10.0 g ( 4 1 . 2 mmol ) のアセトニドアルコール 3、トルエン 50 ml、スルファミド 7.92 g ( 8 2 . 4 mmol ) 及びピリジン 13.0 g ( 1 6 5 mmol ) を RT で混合した。混合物を 1.5 時間還流した ( バス温度 135 )。反応混合物を室温に冷却してから溶液を 27.5 ml ( 8 2 . 4 mmol ) の 3 N NaOH 溶液で抽出した。水性層をトルエン 50 ml で洗浄した。混合物にメタノール 50 ml 及び水 35 ml を加えて酢酸をゆっくり添加することにより pH 6.0 に酸性化し、標題化合物 ( 9.9 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

【 0 4 4 1】

実施例 2 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 3 9 0】



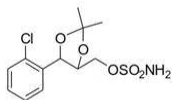
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 7 、 2 7 ) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 3 0 g , 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 1.59 ( s , 3H ) , 1.65 ( s , 3H ) , 4.12 ~ 4.07 ( m , 1H ) , 4.5 4 ~ 4.42 ( m , 2H ) , 4.91 ( s , 2H ) , 5.37 ( d , J = 8.8 , 1H ) , 7.29 ~ 7.65 ( m , 4H )

【 0 4 4 2】

実施例 3 : ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( S S & R R 混合物 )

【化 3 9 1】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 8 ) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 7 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を

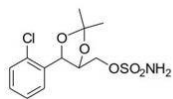
10

収得した。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.57 ( s, 3H ) , 1.63 ( s, 3H ) , 4.11 ~ 4.10 ( m, 1H ) , 4.53 ~ 4.42 ( m, 2H ) , 4.88 ( s, 2H ) , 5.37 ( d,  $J = 8.4$ , 1H ) 7.28 ~ 7.65 ( m, 4H )

【 0 4 4 3】

実施例 4 : ( 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( S R & R S 混合物 )

【化 3 9 2】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 7 4 ( S R & R S 混合物 ) ) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

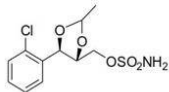
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.59 ( s, 3H ) , 1.65 ( s, 3H ) , 4.11 ~ 4.10 ( m, 1H ) , 4.50 ~ 4.42 ( m, 2H ) , 4.85 ( s, 2H ) , 5.35 ( d,  $J = 8.4$ , 1H ) 7.28 ~ 7.65 ( m, 4H )

【 0 4 4 4】

30

実施例 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 3 9 3】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 1 ) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 8 g 、 5 5 ~ 7 5 % ) を収得した。

40

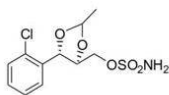
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.40 ( d,  $J = 6.4$ , 3H ) , 4.22 ( dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 3.3$ , 1H ) , 4.7 ( d,  $J = 3.2$ , 2H ) , 5.08 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ) , 5.46 ( m,  $J = 6.4$ , 1H ) , 7.26-7.40 ( m, 3H ) , 7.49 ( s, 2H ) , 7.61 ( dd,  $J = 1.2$ ,  $J = 7.6$ , 1H ) .

【 0 4 4 5】

実施例 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート



## 【化 3 9 4】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 3 ) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g 、 5 5 ~ 7 5 % ) を収得した。

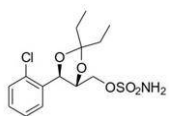
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.40 ( d, J = 6.4, 3H ) , 4.22 ( dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H ) , 4.7 ( d, J = 3.2, 2H ) , 5.08 ( d, J = 7.0, 1H ) , 5.46 ( m, J = 6.4, 1H ) , 7.26-7.40 ( m, 3H ) , 7.49 ( s, 2H ) , 7.61 ( dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H ) .

## 【 0 4 4 6 】

実施例 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 3 9 5】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

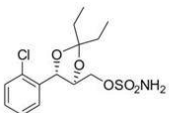
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.59 ( s, 10H ) , 4.17 ( m, 3H ) , 4.98 ( d, J = 8.4, 1H ) , 5.08 ( s, 2H ) , 6.59 ( t, J = 8.4, 1H ) , 6.68 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.04 ~ 7.56 ( m, 4H )

## 【 0 4 4 7 】

30

実施例 8 : ( ( 4 S , 4 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 3 9 6】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1.2g, 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

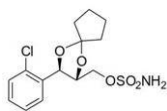
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.59 ( s, 10H ) , 4.17 ( m, 3H ) , 4.96 ( d, J = 8.4, 1H ) , 5.08 ( s, 2H ) , 6.59 ( t, J = 8.4, 1H ) , 6.68 ( d, J = 8.4, 1H ) , 7.04 ~ 7.56 ( m, 4H )

## 【 0 4 4 8 】

実施例 9 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 3 9 7】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 6 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

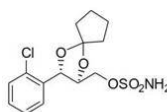
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.64 ~ 1.72 ( m , 4H ) , 1.85 ~ 19.8 ( m , 4H ) , 4.10 ~ 4.16 ( m , 2H ) , 4.17 ~ 4.25 ( m , 1H ) , 5.20 ( d , J = 7.2 , 1H ) , 7.34 ~ 7.62 ( m , 6H )

## 【 0 4 4 9 】

実施例 1 0 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 3 9 8】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 7 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 1 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

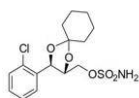
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.64 ~ 1.75 ( m , 4H ) , 1.85 ~ 19.9 ( m , 4H ) , 4.10 ~ 4.16 ( m , 2H ) , 4.17 ~ 4.25 ( m , 1H ) , 5.20 ( d , J = 7.2 , 1H ) , 7.34 ~ 7.62 ( m , 6H )

## 【 0 4 5 0 】

30

実施例 1 1 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 3 9 9】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 7 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

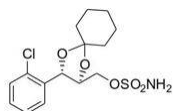
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.51 ~ 1.67 ( m , 10H ) , 4.11 ~ 4.23 ( m , 3H ) , 4.98 ( d , J = 8 . 0 , 2H ) , 5.08 ( s , 1H ) , 6.59 ( t , J = 8.0 , 1H ) , 6.68 ( d , J = 8.0 , 1H ) , 7.04 ~ 7.5 6 ( m , 4H )

## 【 0 4 5 1 】

実施例 1 2 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 0 0】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール(製造例 75)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.2 g、50 ~ 80%)を収得した。

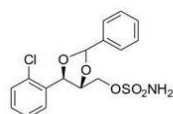
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.51 ~ 1.67 (m, 10H), 4.11 ~ 4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04-7.56 (m, 4H)

## 【0 4 5 2】

実施例 13: ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 0 1】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 77)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.3 g、50 ~ 80%)を収得した。

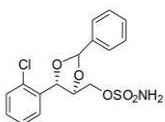
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 4.25 (dt, J = 3.3, J = 5.7, 1H), 4.55 (d, J = 5.7, 1H), 4.75 (d, J = 3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72 ~ 7.75 (m, 2H), 6.92 ~ 7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

30

## 【0 4 5 3】

実施例 14: ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 0 2】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 79)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(2.1 g、50 ~ 80%)を収得した。

40

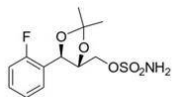
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 4.28 (dt, J = 3.3, J = 5.7, 1H), 4.58 (d, J = 5.7, 1H), 4.75 (d, J = 3.3, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.72 ~ 7.75 (m, 2H), 6.92 ~ 7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

## 【0 4 5 4】

実施例 15: ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

50

## 【化 4 0 3】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 8 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

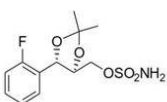
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.47 ( d , J = 11.6 , 6H ) , 3.35 ~ 3.94 ( m , 1H ) , 4.02 ~ 4.20 ( m , 1H ) , 4.23 ( d , J = 2.0 1H ) , 5.07 ( d , J = 8.4 , 1H ) , 7.21 ~ 7.58 ( m , 4H )

## 【 0 4 5 5】

実施例 1 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 0 4】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

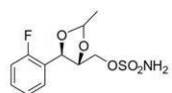
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.47 ( d , J = 11.6 , 6H ) , 3.35 ~ 3.94 ( m , 1H ) , 4.02 ~ 4.20 ( m , 1H ) , 4.23 ( d , J = 2.0 1H ) , 5.07 ( d , J = 8.4 , 1H ) , 7.2 ~ 7.58 ( m , 4H )

## 【 0 4 5 6】

実施例 1 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

30

## 【化 4 0 5】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 8 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g 、 5 5 ~ 7 5 % ) を収得した。

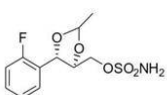
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.40 ( d , J = 6.4 , 3H ) , 4.7 ( d , J = 3.2 , 2H ) , 5.46 ( m , J = 6.4 , 1H ) , 4.22 ( dt , J = 3.3 , J = 7.0 , 1H ) , 5.08 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.26-7.40 ( m , 3H ) , 7.49 ( s , 2H ) , 7.61 ( dd , J = 1.2 , J = 7.6 , 1H ) .

## 【 0 4 5 7】

実施例 1 8 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 0 6】



50

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例86)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(2.1g、55~75%)を収得した。

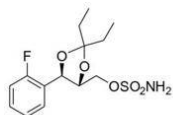
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.18 (d, J=7.0, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

【0458】

10

実施例19: ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化407】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例88)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.3g、50~80%)を収得した。

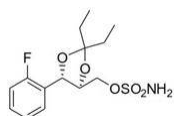
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)

【0459】

実施例20: ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化408】



30

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例90)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.6g、50~80%)を収得した。

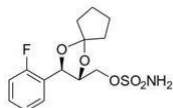
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 (s, 10H), 4.14 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.65 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.60 (m, 4H)

40

【0460】

実施例21: ((2R, 3R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート

【化409】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ

50

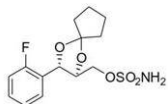
ソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール(製造例 9 2)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.5 g、50 ~ 80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.64 ~ 1.72 (m, 4H), 1.84 ~ 19.8 (m, 4H), 4.10 ~ 4.16 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 5.25 (d, J = 7.2, 1H), 7.34 ~ 7.62 (m, 6H)

【0461】

実施例 2 2 : ((2S, 3S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート

【化 4 1 0】



10

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール(製造例 9 4)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.0 g、50 ~ 80%)を収得した。

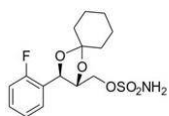
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.64 ~ 1.72 (m, 4H), 1.85 ~ 19.8 (m, 4H), 4.10 ~ 4.16 (m, 2H), 4.17 ~ 4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J = 7.2, 1H), 7.34 ~ 7.62 (m, 6H)

20

【0462】

実施例 2 3 : ((2R, 3R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メチルスルファメート

【化 4 1 1】



30

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール(製造例 9 6)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(0.9 g、50 ~ 80%)を収得した。

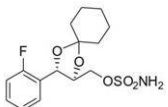
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.51 ~ 1.67 (m, 10H), 4.11 ~ 4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04 ~ 7.56 (m, 4H)

【0463】

実施例 2 4 : ((2S, 3S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メチルスルファメート

40

【化 4 1 2】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール(製造例 9 8)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(0.9 g

50

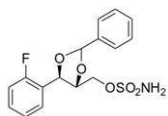
、50～80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.51～1.67 (m, 10H), 4.11～4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04～7.56 (m, 4H)

【0464】

実施例25: ((4R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化413】



10

((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例100)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.0g、50～80%)を収得した。

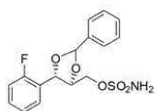
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 4.25 (dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4.59 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72～7.75 (m, 2H), 6.92～7.33 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

20

【0465】

実施例26: ((4S, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化414】



30

((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例102)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50～80%)を収得した。

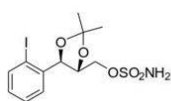
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.51～1.67 (m, 10H), 4.11～4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04～7.56 (m, 4H)

【0466】

実施例27: ((4R, 5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

40

【化415】



((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例21)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(3.23g

50

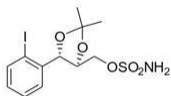
、50～80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.21~4.11 (m, 3H), 5.10 (d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13 (m, 3H), 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)

【0467】

実施例28: ((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化416】



10

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例23)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.0g、50～80%)を収得した。

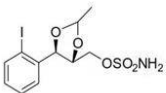
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.21~4.11 (m, 3H), 5.04 (d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)

【0468】

実施例29: ((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

20

【化417】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例107)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.7g、50～80%)を収得した。

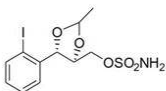
30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.10 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

【0469】

実施例30: ((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化418】



40

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例109)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.8g、50～80%)を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 7.30~7.40 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

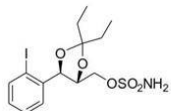
50



## 【 0 4 7 0 】

実施例 3 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 1 9 】



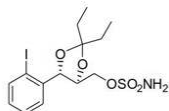
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 1 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 3.96-4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.13 ~ 7.56 ( m, 4H )

## 【 0 4 7 1 】

実施例 3 2 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 2 0 】



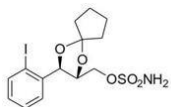
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 , 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 1 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.12 ~ 7.57 ( m, 4H )

## 【 0 4 7 2 】

実施例 3 3 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 2 1 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 1 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.90 ( m, 8H ), 3.96-4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.13 ~ 7.56 ( m, 4H )

## 【 0 4 7 3 】

10

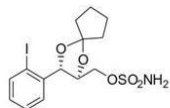
20

30

40

50

実施例 34 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 2 2】



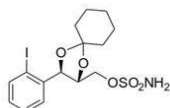
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 1 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.46 ~ 1.92 ( m , 8H ) , 3.96-4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( q , J = 7.0 , 1H ) , 4.88 ( s , 2H ) , 5.22 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.13 ~ 7.59 ( m , 4H )

【 0 4 7 4 】

実施例 35 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 2 3】



20

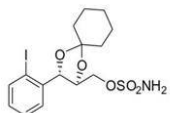
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 1 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 4.02-4.31 ( m , 2H ) , 4.51 ( q , J = 7.0 , 1H ) , 4.97 ( s , 2H ) , 5.25 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.19 ~ 7.65 ( m , 4H )

30

【 0 4 7 5 】

実施例 36 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 2 4】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 2 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

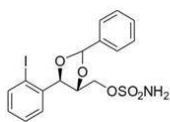
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 4.02-4.31 ( m , 2H ) , 4.51 ( q , J = 7.0 , 1H ) , 4.97 ( s , 2H ) , 5.25 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.19 ~ 7.6 ( m , 4H )

【 0 4 7 6 】

実施例 37 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ヨードフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

50

## 【化 4 2 5】



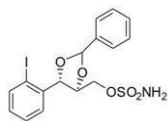
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 2 3) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1.1 g、50 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.20 (d, J = 7.0, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.14 ~ 7.38 (m, 9H)

## 【0 4 7 7】

実施例 38 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 2 6】



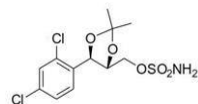
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 2 5) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.9 g、50 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.20 (d, J = 7.0, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.14 ~ 7.38 (m, 9H)

## 【0 4 7 8】

実施例 39 : ((4R, 5R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 2 7】



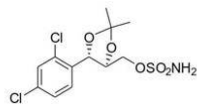
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 3 8) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (2.8 g、50 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (s, 6H), 3.90-4.15 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.0, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.12 (d, J = 7.0, 1H), 7.29 ~ 7.42 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

## 【0 4 7 9】

実施例 40 : ((4S, 5S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 2 8】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

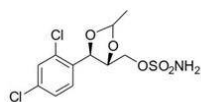
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.27 ( s, 6H ) , 3.90-4.15 ( m, 2H ) , 4.37 ( q,  $J=7.0$ , 1H ) , 4.79 ( s, 2H ) , 5.12 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.29~7.42 ( m, 2H ) , 7.79 ( s, 1H ) .

## 【 0 4 8 0】

実施例 4 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 2 9】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 2 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

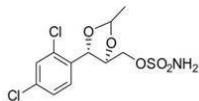
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.40 ( s, 3H ) , 3.81-4.08 ( m, 2H ) , 4.25 ( q,  $J=7.0$ , 1H ) , 4.81 ( s, 2H ) , 5.03 ( q,  $J=6.8$ , 1H ) , 5.12 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.21~7.27 ( m, 2H ) , 7.70 ( s, 1H ) .

## 【 0 4 8 1】

実施例 4 2 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

30

## 【化 4 3 0】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 2 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

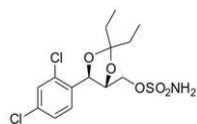
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.40 ( s, 3H ) , 3.81-4.08 ( m, 2H ) , 4.25 ( q,  $J=7.0$ , 1H ) , 4.81 ( s, 2H ) , 5.03 ( q,  $J=6.8$ , 1H ) , 5.12 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 7.21~7.27 ( m, 2H ) , 7.70 ( s, 1H ) .

## 【 0 4 8 2】

実施例 4 3 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 3 1】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 3 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

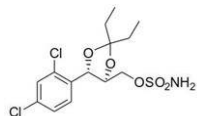
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 3.96-4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.24 ~ 7.30 ( m, 2H ), 7.73 ( s, 1H ) .

## 【 0 4 8 3 】

実施例 4 4 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 3 2】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 3 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

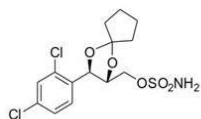
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 3.96-4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.24 ~ 7.30 ( m, 2H ), 7.73 ( s, 1H ) .

30

## 【 0 4 8 4 】

実施例 4 5 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 3 3】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 3 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

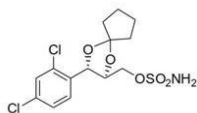
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.90 ( m, 8H ), 3.79 ~ 4.05 ( m, 2H ), 4.25 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.80 ( s, 2H ), 5.11 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.28 ~ 7.34 ( m, 2H ), 7.76 ( s, 1H ) .

## 【 0 4 8 5 】

実施例 4 6 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキ

50

サスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート  
【化434】



((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例137)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を収得した。

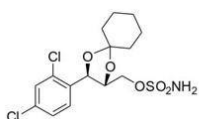
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.90 (m, 8H), 3.79~4.05 (m, 2H), 4.25 (q, J=7.0, 1H), 4.80 (s, 2H), 5.11 (d, J=7.0, 1H), 7.28~7.34 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

【0486】

実施例47: ((2R,3R)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート

【化435】



20

((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例139)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を収得した。

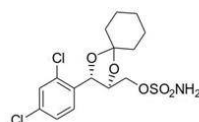
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 3.78~4.03 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.0, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.32 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

30

【0487】

実施例48: ((2S,3S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート

【化436】



40

((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例141)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を収得した。

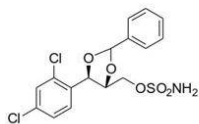
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 3.78~4.03 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.0, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.32 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

【0488】

50

実施例 49 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 3 7】



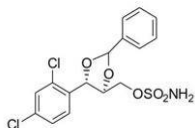
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 4 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 3.96-4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 4.88 ( s, 2H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 5.97 ( s, 1H ) , 7.14 ~ 7.386 ( m, 8H )

【 0 4 8 9 】

実施例 50 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 3 8】



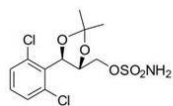
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 4 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 3.96-4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 4.88 ( s, 2H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 5.97 ( s, 1H ) , 7.14 ~ 7.386 ( m, 8H )

【 0 4 9 0 】

実施例 51 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 3 9】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 4 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 5 g、50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.27 ( s, 6H ) , 3.96-4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 4.88 ( s, 2H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.45 ~ 7.58 ( m, 3H ) .

【 0 4 9 1 】

実施例 52 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

10

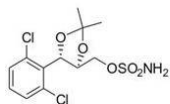
20

30

40

50

## 【化 4 4 0】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 35)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(2.2 g、50 ~ 80%)を収得した。

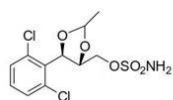
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (s, 6H), 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q,  $J=7.0$ , 1H), 4.88 (s, 2H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

## 【 0 4 9 2】

実施例 53: ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 4 1】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 147)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(0.7 g、50 ~ 80%)を収得した。

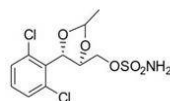
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (s, 3H), 3.88~4.13 (m, 2H), 4.42 (q,  $J=7.0$ , 1H), 4.88 (s, 2H), 5.07 (q,  $J=6.8$ , 1H), 5.21 (d,  $J=7.0$ , 1H), 5.97 (s, 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

## 【 0 4 9 3】

実施例 54: ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

30

## 【化 4 4 2】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 149)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(0.9 g、50 ~ 80%)を収得した。

40

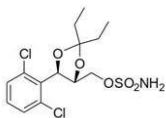
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (s, 3H), 3.88~4.13 (m, 2H), 4.42 (q,  $J=7.0$ , 1H), 4.88 (s, 2H), 5.07 (q,  $J=6.8$ , 1H), 5.21 (d,  $J=7.0$ , 1H), 5.97 (s, 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

## 【 0 4 9 4】

実施例 55: ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート



## 【化 4 4 3】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 5 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g、5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

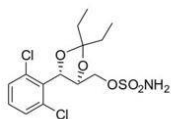
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 3.86 ~ 4.11 ( m, 2H ), 4.49 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.15 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.45 ~ 7.58 ( m, 3H ) .

## 【 0 4 9 5 】

実施例 5 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 4 4】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 5 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g、5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

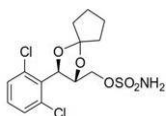
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 3.86 ~ 4.11 ( m, 2H ), 4.49 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.15 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.45 ~ 7.58 ( m, 3H ) .

30

## 【 0 4 9 6 】

実施例 5 7 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 4 5】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 5 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g、5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

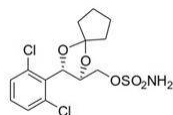
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.90 ( m, 8H ), 3.98 ~ 4.24 ( m, 2H ), 4.45 ( q,  $J=7.0$ , 1H ), 4.88 ( s, 2H ), 5.20 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.45 ~ 7.58 ( m, 3H ) .

## 【 0 4 9 7 】

実施例 5 8 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

50

## 【化 4 4 6】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 157) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1

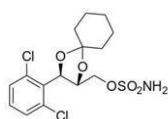
10

. 4 g、50 ~ 80 %) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46 ~ 1.90 (m, 8H), 3.98 ~ 4.24 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.0, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.20 (d, J = 7.0, 1H), 7.45 ~ 7.58 (m, 3H).

## 【0 4 9 8】

実施例 59 : ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 4 7】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 159) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1

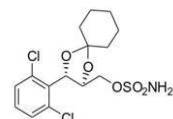
. 1 g、50 ~ 80 %) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.45 ~ 7.58 (m, 3H).

## 【0 4 9 9】

30

実施例 60 : ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 4 8】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 161) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1

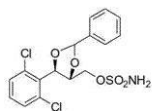
40

. 1 g、50 ~ 80 %) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.45 ~ 7.58 (m, 3H).

## 【0 5 0 0】

実施例 61 : ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

## 【化 4 4 9】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン) - 4 - イル)メタノール(製造例 163)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.3 g、50 ~ 80%)を収得した。

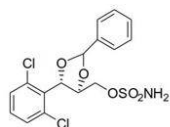
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 5.79 (s, 1H), 7.36 ~ 7.38 (m, 5H), 7.57 ~ 7.58 (m, 3H).

## 【0501】

実施例 62: ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 5 0】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル)メタノール(製造例 165)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(1.0 g、50 ~ 80%)を収得した。

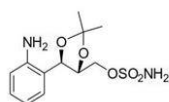
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=7.0$ , 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 5.79 (s, 1H), 7.36 ~ 7.38 (m, 5H), 7.57 ~ 7.58 (m, 3H).

30

## 【0502】

実施例 63: ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 5 1】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール(製造例 47)を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物(5.3 g、50 ~ 80%)を収得した。

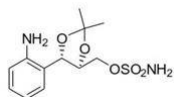
40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H), 5.17 (d,  $J=7.0$ , 1H), 6.27 (s, 2H), 6.73 ~ 7.13 (m, 4H).

## 【0503】

実施例 64: ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

## 【化 4 5 2】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 5 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 8 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

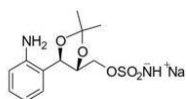
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 6.27 ( s , 2H ) , 6.73 ~ 7.13 ( m , 4H ) .

## 【 0 5 0 4 】

実施例 6 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメートナトリウム塩

## 【化 4 5 3】



20

蒸留水 ( 5 5 m l ) 中の ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 3 、 5 . 5 g ) の攪拌された溶液に 1 N N a O H ( 2 3 m l ) を加えてから加熱した。30分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。EA ( エチルアセテート、16.5 m l ) 中の未精製生成物を低温でエーテル ( 2 0 0 m l ) にゆっくり加えた。沈殿をろ過除去し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、標題化合物 ( 4 . 7 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

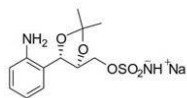
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.42 ( s , 3H ) , 1.46 ( s , 3H ) , 3.79 ~ 3.81 ( m , 2H ) , 3.99 ~ 4.00 ( m , 1H ) , 4.94 ( d , J = 8.4 , 1H ) , 6.59 ~ 7.16 ( m , 4H ) .

30

## 【 0 5 0 5 】

実施例 6 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメートナトリウム塩

## 【化 4 5 4】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 3 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 4 ) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 2 3 g 、 6 5 ~ 8 5 % ) を収得した。

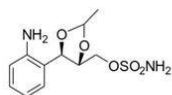
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.42 ( s , 3H ) , 1.46 ( s , 3H ) , 3.79 ~ 3.81 ( m , 2H ) , 3.99 ~ 4.00 ( m , 1H ) , 4.94 ( d , J = 8.4 , 1H ) , 6.59 ~ 7.16 ( m , 4H ) .

## 【 0 5 0 6 】

実施例 6 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

50

## 【化 4 5 5】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 0 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

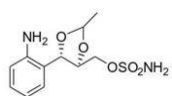
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.40 ( d, J = 6.8, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.07 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 6.27 ( s, 2H ) , 6.73 ~ 7.13 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 0 7】

実施例 6 8 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 5 6】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 0 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

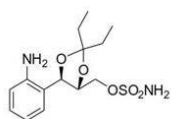
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.40 ( d, J = 6.8, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.07 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 6.27 ( s, 2H ) , 6.73 ~ 7.13 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 0 8】

30

実施例 6 9 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 5 7】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 0 8 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

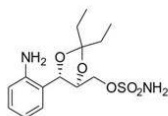
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ) , 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 6.27 ( s, 2H ) , 6.71 ~ 7.14 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 0 9】

実施例 7 0 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 5 8】



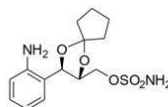
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 0 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 6.27 ( s, 2H ), 6.71 ~ 7.14 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 1 0 】

実施例 7 1 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 5 9】



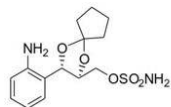
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 0 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 6.27 ( s, 2H ), 6.70 ~ 7.11 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 1 1 】

実施例 7 2 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 0】



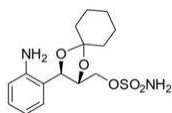
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 0 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 6.27 ( s, 2H ), 6.70 ~ 7.11 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 1 2 】

実施例 7 3 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 1】



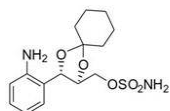
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 10

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.43 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 6.25 ( s, 2H ) , 6.71 ~ 7.12 ( m, 4H ) .

## 【 0 5 1 3 】

実施例 7 4 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 2】



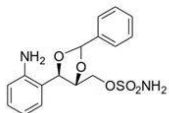
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - アミノフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.43 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 6.25 ( s, 2H ) , 6.71 ~ 7.12 ( m, 4H ) . 30

## 【 0 5 1 4 】

実施例 7 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 3】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 40

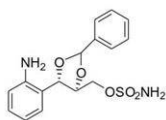
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 5.79 ( s, 1H ) , 6.27 ( s, 2H ) , 6.73 ~ 6.74 ( m, 2H ) , 7.11 ~ 7.13 ( m, 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m, 5H ) .

## 【 0 5 1 5 】

実施例 7 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 50

- ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

【化 4 6 4】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 2 1 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

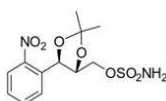
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 5.79 ( s , 1H ) , 6.27 ( s , 2H ) , 6.73 ~ 6.74 ( m , 2H ) , 7.11 ~ 7.13 ( m , 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m , 5H ) .

【 0 5 1 6 】

実施例 7 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

【化 4 6 5】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 4 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

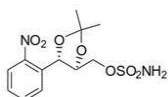
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 1.40 ( s , 3H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

30

【 0 5 1 7 】

実施例 7 8 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

【化 4 6 6】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール ( 製造例 5 0 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 1.40 ( s , 3H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

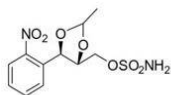
【 0 5 1 8 】

実施例 7 9 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

50



## 【化 4 6 7】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 6 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

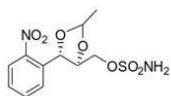
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.40 ( d, J = 6.8, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.07 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 1 9 】

実施例 8 0 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 8】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 6 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

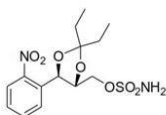
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) : 1.40 ( d, J = 6.8, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.07 ( q, J = 7.0, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 2 0 】

30

実施例 8 1 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 6 9】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

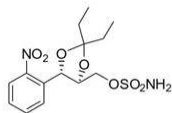
40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ) , 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 2 1 】

実施例 8 2 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 7 0】



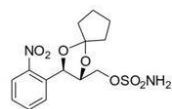
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 2 2 】

実施例 8 3 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 7 1】



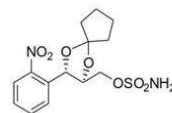
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 2 3 】

実施例 8 4 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 4 7 2】



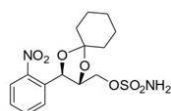
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 2 4 】

実施例 8 5 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

ロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 7 3】



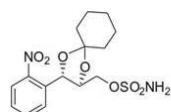
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 7 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 0 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

10

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

【 0 5 2 5 】

実施例 8 6 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 7 4】



20

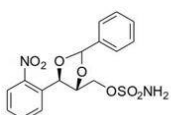
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 8 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

30

【 0 5 2 6 】

実施例 8 7 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 7 5】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

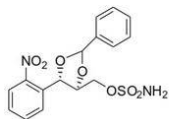
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO ) 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 5.79 ( s , 1H ) , 6.73 ~ 6.74 ( m , 2H ) , 7.11 ~ 7.13 ( m , 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m , 5H ) .

【 0 5 2 7 】

50

実施例 88 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 7 6】



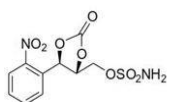
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 7 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0, 1H ) , 5.79 ( s , 1H ) , 6.73 ~ 6.74 ( m , 2H ) , 7.11 ~ 7.13 ( m , 2H ) , 7.36 ~ 7.38 ( m , 5H ) .

【 0 5 2 8 】

実施例 89 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 7 7】



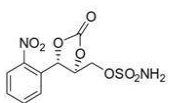
E t O A c ( 5 0 m L ) 中の ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 7 7 、 5 . 2 g 、 1 6 m m o l ) の攪拌された溶液に 3 N H C l ( 2 4 . 6 m L 、 8 0 . 0 m m o l ) を室温で加えた。混合物を 5 時間攪拌した。得られた混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。T H F ( 3 5 m L ) で攪拌された未精製生成物を室温で C D I ( 2 . 9 1 g 、 1 7 . 9 m m o l ) に添加した。混合物を 1 時間攪拌した。得られた混合物を E t O A c で希釈して水洗し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろかし減圧下で濃縮した。未精製生成物を S i O <sub>2</sub> ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物 ( 2 . 6 g 、 6 0 ~ 8 0 % ) を生成した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 2.0 ( s , 2H ) , 4.08 ~ 4.33 ( m , 2H ) , 4.72 ( dt , J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.47 ( d , J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

【 0 5 2 9 】

実施例 90 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 4 7 8】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 7 7 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 7 8 ) を用いた以外は実施例 8 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

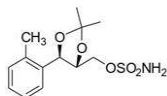
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 2.0 ( s , 2H ) , 4.08 ~ 4.33 ( m , 2H ) , 4.72 ( dt , J = 7.02,

J = 3.27, 1H), 5.47 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0530】

実施例 91: ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化479】



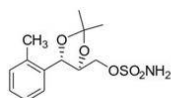
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 6) の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 56) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、50 ~ 80%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.29 (d, J = 3.3, 2H), 4.74 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 5.06 (d, J = 7.0, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.13 ~ 7.29 (m, 4H)

【0531】

実施例 92: ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化480】



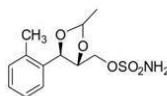
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 6) の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 59) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、50 ~ 80%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.29 (d, J = 3.3, 2H), 4.74 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 5.06 (d, J = 7.0, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.13 ~ 7.29 (m, 4H)

【0532】

実施例 93: ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート

【化481】



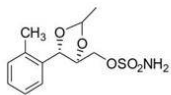
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 6) の代わりに、((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 187) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1.4 g、50 ~ 80%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.27 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 4.70 (d, J = 3.3, 2H), 5.13 (d, J = 7.0, 1H), 5.40 (q, J = 6.4, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.13 ~ 7.29 (m, 4H)

## 【 0 5 3 3 】

実施例 9 4 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 2 】



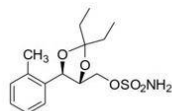
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 8 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.40 ( d,  $J = 6.4$ , 3H ), 2.24 ( s, 3H ), 4.27 ( dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 3.3$ , 1H ), 4.70 ( d,  $J = 3.3$ , 2H ), 5.13 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 5.40 ( q,  $J = 6.4$ , 1H ), 5.52 ( s, 2H ), 7.13 ~ 7.29 ( m, 4H )

## 【 0 5 3 4 】

実施例 9 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 3 】



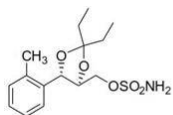
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 9 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.05 ( t,  $J = 6.8$ , 3H ), 1.15 ( t,  $J = 6.8$ , 3H ), 1.77 ~ 1.85 ( m, 4H ), 2.24 ( s, 3H ), 4.35 ( d,  $J = 3.3$ , 2H ), 4.75 ( dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 3.3$ , 1H ), 5.10 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 5.52 ( s, 2H ), 7.18 ~ 7.30 ( m, 4H )

## 【 0 5 3 5 】

実施例 9 6 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 4 】



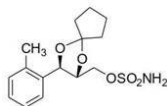
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 1 9 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.05 ( t,  $J = 6.8$ , 3H ), 1.15 ( t,  $J = 6.8$ , 3H ), 1.77 ~ 1.85 ( m, 4H ), 2.24 ( s, 3H ), 4.35 ( d,  $J = 3.3$ , 2H ), 4.75 ( dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 3.3$ , 1H ), 5.10 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 5.52 ( s, 2H ), 7.18 ~ 7.30 ( m, 4H )

## 【 0 5 3 6 】

実施例 97 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 5 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 195 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

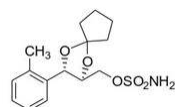
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.60 ~ 1.70 ( m, 4H ) , 1.74 ~ 1.99 ( m, 4H ) , 2.24 ( s, 3H ) , 4.75 ( d,  $J = 3.267$ , 2H ) , 4.36 ( dt,  $J = 7.1$ ,  $J = 3.3$ , 1H ) , 5.13 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ) , 5.52 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.30 ( m, 4H )

## 【 0 5 3 7 】

実施例 98 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 6 】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 197 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

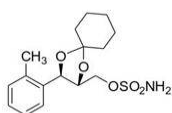
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.60 ~ 1.70 ( m, 4H ) , 1.74 ~ 1.99 ( m, 4H ) , 2.24 ( s, 3H ) , 4.75 ( d,  $J = 3.267$ , 2H ) , 4.36 ( dt,  $J = 7.1$ ,  $J = 3.3$ , 1H ) , 5.13 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ) , 5.52 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.30 ( m, 4H )

30

## 【 0 5 3 8 】

実施例 99 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 8 7 】



40

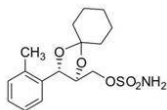
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 199 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 0 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.40 ~ 1.49 ( m, 2H ) , 1.53 ~ 1.60 ( m, 4H ) , 1.61 ~ 2.09 ( m, 4H ) , 2.24 ( s, 3H ) , 4.23 ( d,  $J = 3.3$ , 2H ) , 4.75 ( dt,  $J = 7.0$ ,  $J = 3.3$ , 1H ) , 5.10 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ) , 5.62 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.30 ( m, 4H )

## 【 0 5 3 9 】

50

実施例 100 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 8 8 】

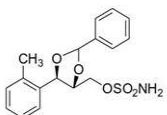


( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 201 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.40 ~ 1.49 ( m, 2H ) , 1.53 ~ 1.60 ( m, 4H ) , 1.61 ~ 2.09 ( m, 4H ) ; 2.24 ( s, 3H ) , 4.23 ( d,  $J=3.3$ , 2H ) , 4.75 ( dt,  $J=7.0$ ,  $J=3.3$ , 1H ) , 5.10 ( d,  $J=7.0$ , 1H ) , 5.62 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.30 ( m, 4H )

【 0 5 4 0 】

実施例 101 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 8 9 】

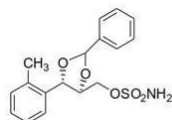


( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 203 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 1 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  IMMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 2.24 ( s, 3H ) , 4.35 ( d,  $J=3.3$ , 2H ) , 4.64 ( d,  $J=5.7$ , 1H ) , 4.75 ( dt,  $J=5.7$ ,  $J=3.3$ , 1H ) , 5.59 ( m, 1H ) , 5.78 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.29 ( m, 4H ) , 7.33 ( ddt,  $J=7.7$ ,  $J=7.5$ ,  $J=1.5$ , 1H ) , 7.40 ~ 7.75 ( m, 4H )

【 0 5 4 1 】

実施例 102 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メチルスルファメート  
【化 4 9 0 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 205 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 50 ~ 80 % ) を収得した。

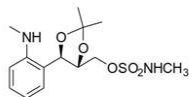
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 2.24 ( s, 3H ) , 4.35 ( d,  $J=3.3$ , 2H ) , 4.64 ( d,  $J=5.7$ , 1H ) , 4.75 ( dt,  $J=5.7$ ,  $J=3.3$ , 1H ) , 5.59 ( m, 1H ) , 5.78 ( s, 2H ) , 7.13 ~ 7.29 ( m, 4H ) , 7.33 ( ddt,  $J=7.7$ ,  $J=7.5$ ,  $J=1.5$ , 1H ) , 7.40 ~ 7.75 ( m, 4H )



## 【 0 5 4 2 】

実施例 1 0 3 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - メチルアミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルメチルスルファメート

## 【 化 4 9 1 】



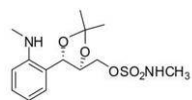
E t O H ( 1 0 m L ) 中の ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 3 、 0 . 6 8 g 、 2 . 2 5 m m o l ) 及びベンゾトリアゾール ( 0 . 2 7 g 、 2 . 2 5 m m o l ) の攪拌された溶液にホルムアルデヒド ( H <sub>2</sub> O 中の 1 0 w t % 、 0 . 6 2 m L 、 2 . 2 5 m m o l ) 及び N a B H <sub>4</sub> ( 0 . 0 8 5 g 、 2 . 2 5 m m o l ) を 0 でゆっくり加えた。得られた混合物を E t O A c で希釈して水洗し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させてろ過し、減圧下で濃縮した。未精製生成物を S i O <sub>2</sub> ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物 ( 0 . 3 g 、 3 0 ~ 5 0 % ) を生成した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 1.40 ( s, 6H ), 2.62 ( s, 3H ), 2.96 ( s, 3H ), 4.25 ( dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H ), 4.75 ( d, J = 3.3, 2H ), 4.84 ( d, J = 7.0, 1H ), 6.99 ~ 7.20 ( m, 4H )

## 【 0 5 4 3 】

実施例 1 0 4 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - メチルアミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルメチルスルファメート

## 【 化 4 9 2 】



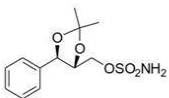
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 3 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート ( 実施例 6 4 ) を用いた以外は実施例 1 0 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 1.40 ( s, 6H ), 2.62 ( s, 3H ), 2.96 ( s, 3H ), 4.25 ( dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H ), 4.75 ( d, J = 3.3, 2H ), 4.84 ( d, J = 7.0, 1H ), 6.99 ~ 7.20 ( m, 4H )

## 【 0 5 4 4 】

実施例 1 0 5 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 4 9 3 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 1 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 3 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ), 1.40 ( s, 3H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m,

10

20

30

40

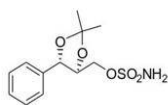
50

2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0545】

実施例106: ((4S, 5S)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化494】



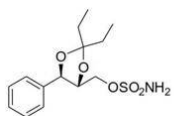
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例222)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(4.7g、50~80%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0546】

実施例107: ((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化495】



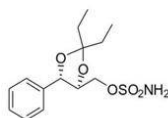
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例224)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0547】

実施例108: ((4S, 5S)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化496】



((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例226)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(4.3g、50~80%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H)

10

20

30

40

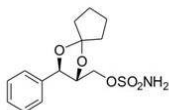
50

), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0548】

実施例109: ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート

【化497】



10

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール(製造例228)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4 g、50 ~ 80%)を収得した。

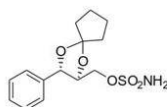
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46 ~ 1.56 (m, 6H), 1.65 ~ 1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0549】

実施例110: ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート

20

【化498】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S) - 5 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール(製造例230)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.2 g、50 ~ 80%)を収得した。

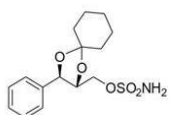
30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46 ~ 1.56 (m, 6H), 1.65 ~ 1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0550】

実施例111: ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メチルスルファメート

【化499】



40

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R) - 5 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル)メタノール(製造例232)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6 g、50 ~ 80%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

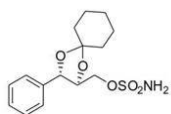
50

.77 ~ 7.90 (m, 2H) .

【 0 5 5 1 】

実施例 1 1 2 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ]  
デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

【 化 5 0 0 】



10

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ  
ソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - フェニ  
ル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 3 4 )  
を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g、5 0 ~ 8 0 %  
 ) を収得した。

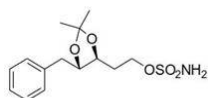
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) ,  
4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.  
.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 5 2 】

実施例 1 1 3 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
オキサソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

20

【 化 5 0 1 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ  
ソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベ  
ンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 2 4  
1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 2 g、5 0 ~ 8  
0 % ) を収得した。

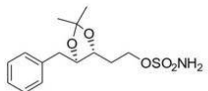
30

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m,  
2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m,  
2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 5 3 】

実施例 1 1 4 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
オキサソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

【 化 5 0 2 】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ  
ソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベ  
ンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 2 4  
4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 4 . 2 g、5 0 ~ 8  
0 % ) を収得した。

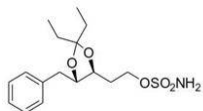
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m,  
2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m,  
2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

50

## 【 0 5 5 4 】

実施例 1 1 5 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 3 】



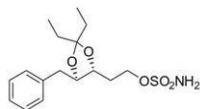
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 2 4 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ).

## 【 0 5 5 5 】

実施例 1 1 6 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 4 】



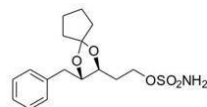
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 2 5 0 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ).

## 【 0 5 5 6 】

実施例 1 1 7 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 5 】



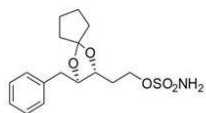
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 2 5 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ).

## 【 0 5 5 7 】

実施例 1 1 8 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 6 】



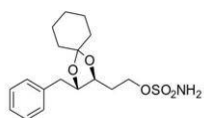
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 5 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 2 5 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m , 6H ) , 1.65 ~ 1.90 ( m 2H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 5 8 】

実施例 1 1 9 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 7 】



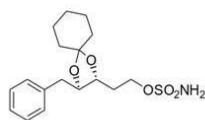
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 2 5 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400Hz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 5 9 】

実施例 1 2 0 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【 化 5 0 8 】



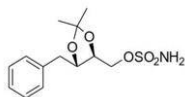
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 2 5 8 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 6 0 】

実施例 1 2 1 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 5 0 9 】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 6 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

10

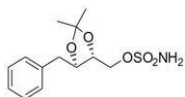
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 1.40 ( s , 3H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 6 1 】

実施例 1 2 2 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 5 1 0 】

20



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 7 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 2 . 0 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

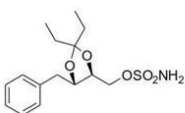
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 1.40 ( s , 3H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

30

## 【 0 5 6 2 】

実施例 1 2 3 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【 化 5 1 1 】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 6 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

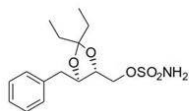
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t , J = 8.0 , 6H ) , 1.59 ( q , J = 8.0 , 4H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 6 3 】

50

実施例 1 2 4 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 5 1 2】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 2 7 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

10

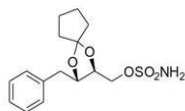
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J = 8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J = 8.0$ , 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 6 4】

実施例 1 2 5 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

【化 5 1 3】

20



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 6 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 6 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

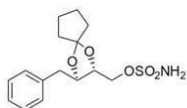
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

30

【 0 5 6 5】

実施例 1 2 6 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

【化 5 1 4】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 2 6 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J = 7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 6 6】

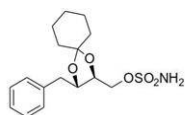
実施例 1 2 7 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ]

50



デカン - 2 - イル) メチルスルファメート

【化 5 1 5】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 268) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、50 ~ 80%) を収得した。

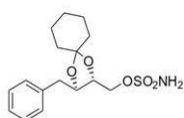
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0567】

実施例 128: ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート

【化 5 1 6】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 277) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1.2 g、50 ~ 80%) を収得した。

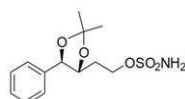
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

30

【0568】

実施例 129: 2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート

【化 5 1 7】



40

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (製造例 285) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1.2 g、50 ~ 80%) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

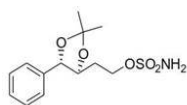
【0569】

実施例 130: 2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジ

50

## オキシラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 1 8】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) エタノール (製造例 2 8 9) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0 . 3 g、5 0 ~ 8 0 %) を収得した。

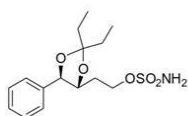
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H), 5.17 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H) .

## 【0 5 7 0】

実施例 1 3 1 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 1 9】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) エタノール (製造例 2 9 1) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0 . 7 g、5 0 ~ 8 0 %) を収得した。

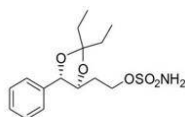
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.90 (t,  $J = 8.0$ , 6H), 1.59 (q,  $J = 8.0$ , 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H), 5.17 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H) .

30

## 【0 5 7 1】

実施例 1 3 2 : 2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 0】



40

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキシラン - 4 - イル) エタノール (製造例 2 9 7) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0 . 6 g、5 0 ~ 8 0 %) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.90 (t,  $J = 8.0$ , 6H), 1.59 (q,  $J = 8.0$ , 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt,  $J = 7.02$ ,  $J = 3.27$ , 1H), 5.17 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H) .

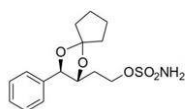
## 【0 5 7 2】

実施例 1 3 3 : 2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,

50

## 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 1】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール (製造例 2 9 3) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、50 ~ 80 %) を収得した。

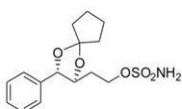
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46 ~ 1.56 (m, 6H), 1.65 ~ 1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

## 【0 5 7 3】

実施例 1 3 4 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 2】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 2 9 9) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、50 ~ 80 %) を収得した。

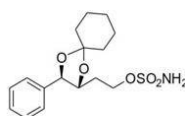
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46 ~ 1.56 (m, 6H), 1.65 ~ 1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

30

## 【0 5 7 4】

実施例 1 3 5 : 2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 3】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エタノール (製造例 2 9 5) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、50 ~ 80 %) を収得した。

40

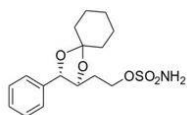
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

## 【0 5 7 5】

実施例 1 3 6 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート

50

## 【化 5 2 4】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エタノール (製造例 301) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.7 g、50 ~ 80%) を収得した。

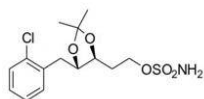
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33 ~ 1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

## 【0 5 7 6】

実施例 137: 2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 5】



20

((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (製造例 308) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (2.7 g、50 ~ 80%) を収得した。

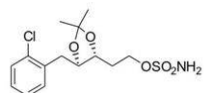
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

30

## 【0 5 7 7】

実施例 138: 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 6】



((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (製造例 311) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (2.4 g、50 ~ 80%) を収得した。

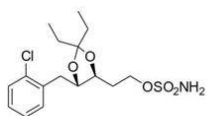
40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

## 【0 5 7 8】

実施例 139: 2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート

## 【化 5 2 7】



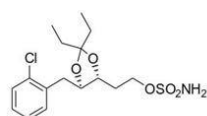
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 3 1 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 7 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 10

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 7 9 】

実施例 1 4 0 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 2 8】



20

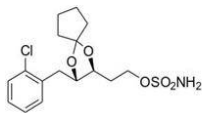
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 3 1 7 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ), 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) . 30

## 【 0 5 8 0 】

実施例 1 4 1 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 2 9】



40

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 3 1 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

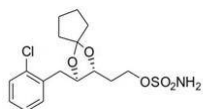
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ), 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 8 1 】

実施例 1 4 2 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキ 50

サスピロ[4,4]ノナン-4-イル)エチルスルファメート

【化530】



((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例321)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。

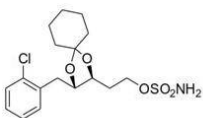
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.56 (m, 6H), 1.65~1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0582】

実施例143: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート

【化531】



20

((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール(製造例323)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を収得した。

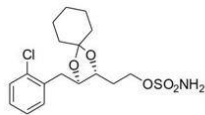
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

30

【0583】

実施例144: 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート

【化532】



40

((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール(製造例325)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

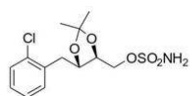
【0584】

実施例145: ((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-

50

1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート

【化 5 3 3】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 2 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 4 g

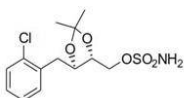
10

、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 8 5 】

実施例 1 4 6 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 5 3 4】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 3 8 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 1 . 4 g

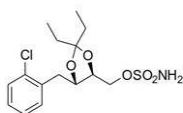
、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

30

【 0 5 8 6 】

実施例 1 4 7 : ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

【化 5 3 5】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 3 1 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 2 g

40

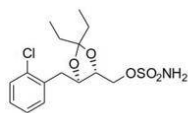
、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.90 ( t, J = 8.0, 6H ) , 1.59 ( q, J = 8.0, 4H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

【 0 5 8 7 】

実施例 1 4 8 : ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

50

## 【化 5 3 6】



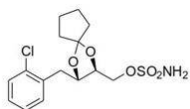
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 4 0 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t,  $J=8.0$ , 6H ), 1.59 ( q,  $J=8.0$ , 4H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 8 8 】

実施例 1 4 9 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 5 3 7】



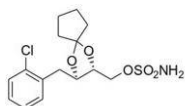
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 3 3 3 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 8 9 】

実施例 1 5 0 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 5 3 8】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 3 4 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m, 6H ), 1.65 ~ 1.90 ( m, 2H ), 2.0 ( s, 2H ), 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ), 4.42 ( dt,  $J=7.02$ ,  $J=3.27$ , 1H ), 5.17 ( d,  $J=7.0$ , 1H ), 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ), 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 9 0 】

実施例 1 5 1 : ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

10

20

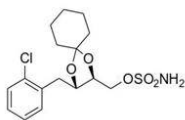
30

40

50



## 【化 5 3 9】



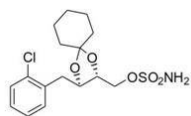
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 3 3 5 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 9 1】

実施例 1 5 2 : ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 5 4 0】



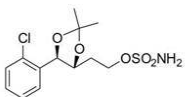
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロベンジル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) メタノール ( 製造例 3 4 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 9 2】

実施例 1 5 3 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 4 1】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 3 5 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.27 ( s, 6H ) , 1.40 ( s, 3H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 5 9 3】

実施例 1 5 4 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

10

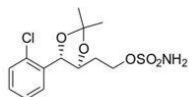
20

30

40

50

## 【化 5 4 2】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 3 5 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 2 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

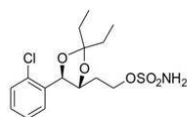
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.27 ( s , 6H ) , 1.40 ( s , 3H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 9 4 】

実施例 1 5 5 : 2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 4 3】



20

( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 5 8 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

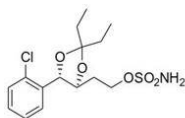
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t , J = 8.0 , 6H ) , 1.59 ( q , J = 8.0 , 4H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

30

## 【 0 5 9 5 】

実施例 1 5 6 : 2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 4 4】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、2 - ( ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) エタノール ( 製造例 3 6 4 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 ( 0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

40

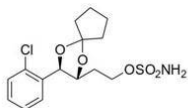
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.90 ( t , J = 8.0 , 6H ) , 1.59 ( q , J = 8.0 , 4H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 9 6 】

実施例 1 5 7 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート

50

## 【化 5 4 5】



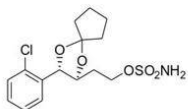
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 3 6 0 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 10

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m , 6H ) , 1.65 ~ 1.90 ( m , 2H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 9 7 】

実施例 1 5 8 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 4 6】



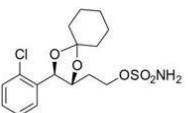
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 3 6 6 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.46 ~ 1.56 ( m , 6H ) , 1.65 ~ 1.90 ( m , 2H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) . 30

## 【 0 5 9 8 】

実施例 1 5 9 : 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート

## 【化 5 4 7】



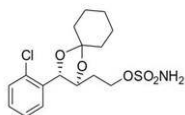
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 3 6 2 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 3 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 40

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m , 10H ) , 2.0 ( s , 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m , 2H ) , 4.42 ( dt , J = 7.02 , J = 3.27 , 1H ) , 5.17 ( d , J = 7.0 , 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m , 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m , 2H ) .

## 【 0 5 9 9 】

実施例 1 6 0 : 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エチルスルファメート 50

## 【化 5 4 8】



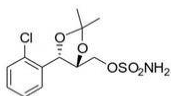
( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 2 - ( ( 2 S , 3 S ) - 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 2 - イル ) エタノール ( 製造例 3 6 8 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 4 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。 10

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO ) 1.33 ~ 1.72 ( m, 10H ) , 2.0 ( s, 2H ) , 3.96 ~ 4.21 ( m, 2H ) , 4.42 ( dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H ) , 5.17 ( d, J = 7.0, 1H ) , 7.62 ~ 7.64 ( m, 2H ) , 7.77 ~ 7.90 ( m, 2H ) .

## 【 0 6 0 0 】

実施例 1 6 1 : ( ( 4 S , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチルスルファメート

## 【化 5 4 9】



( ( 4 R , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 6 ) の代わりに、 ( ( 4 S , 5 R ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノール ( 製造例 3 7 9 ) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、 標題化合物 ( 0 . 5 8 g 、 5 0 ~ 8 0 % ) を収得した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.53 ( s, 3H ) , 1.66 ( s, 3H ) , 3.14-3.06 ( m, 2H ) , 4.26 ( d, J = 12, 2H ) , 4.83-4.78 ( m, 1H ) , 5.63 ( d, J = 6.8Hz, 1H ) , 7.35-7.16 ( m, 8H ) , 7.61 ( dd, J = 7.4, 1.6, 1H ) . 30

## 【 0 6 0 1 】

## [ 動物試験例 ]

試験のために、雄マウス ( I C R ) を ORIENT BIO INC. ( 韓国 ) から購入し、それぞれのグループを 6 匹にして幾つかのグループに分けて、 4 ~ 5 日間適応させた。体重 1 9 g ~ 2 6 g のマウスを試験に用いた。筋弛緩に対する試験化合物の薬理効果は、ロータロッド試験 ( Rotarod test ) 、握力試験、及び筋力 ( ワイヤ懸架 ) 試験を通して評価した。全てのマウスは試験開始 1 時間前に試験環境に適応させた。全ての試験化合物の薬理効果は、マウスの腹腔投与によって評価した ( 1 0 u l / g 、 b w ) 。

## 【 0 6 0 2 】

## ( 実験例 1 : 握力による筋弛緩活性の測定 ) 40

動物の前脚を用いた握力試験は、三角の環を備えて実験動物が前脚で容易に取るように考案された、Ugo Basile Inc. ( Ugo Basile, Model 47106、イタリア ) 製の装置で行われた。試験は、化合物の投与前後で行ってその効果を評価した。全ての試験化合物は、試験 1 5 分前、3 0 分前、1 時間前、及び 2 時間前に腹腔内投与 ( 1 0 u l / g 、 b w ) し、中間有効濃度 ( E D 5 0 ) は化合物の最大薬理効果を表す時間 ( 一般的に 1 5 分、3 0 分又は 6 0 分 ) に決定された。マウスが前脚で棒を取るようにし、その尻尾を引っ張って棒から落ちる時の力を記録した。装置は力をグラムで表示した。全てのマウスに 3 回の試験機会を与えてその中で最も高い 3 つの値を選び、平均値を試験結果として使用した。得られた結果を表 2 に示した。本実験は、'Nevins et al. ( 1993 ) Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscle relaxation in mice. Psychopharmacol 50

.110 : 92-96' を参照し、その記載方法に従って行った。

【 0 6 0 3 】

( 実験例 2 : ワイヤ懸架による筋弛緩活性の測定 )

本実験は、ソフトパッドで覆われた地面からの高さが約 40 cm である 2 つの柱の間に懸架した長さ 30 cm の金属ワイヤーを用いて行った。全ての試験化合物を、試験 15 分前、30 分前、1 時間前、及び 2 時間前にマウスに腹腔内投与し ( 10  $\mu$ l / g、bw )、中間有効濃度 ( ED50 ) は化合物の最大薬理効果を表す時間に決定した。各々のマウスは 2 つの前脚を用いてワイヤーを取るようになっており、マウスがワイヤーから地面のパッドへ落ちるまでの経過時間を秒単位で記録した。それぞれのマウスに 2 分間隔で本試験の機会を 5 回付与した。その中で最も高い 3 つの値を選び、その平均値を試験結果として用いた。得られた結果を表 2 に示した。本実験は、'Jacqueline N.Crawley (1999) Behavioral phenotyping of transgenic及びknockout mice : experimental design and evaluation of general health、sensory functions、motor abilities、及び specific behavioral tests.Brain Res.835 : 18-26' を参照し、その記載方法に従って行った。

10

【 0 6 0 4 】

( 実験例 3 : 等速回転するロータロッド上の滞留時間による筋弛緩活性の測定 )

試験する全てのマウスは、1 分当たり 15 回の回転数の割合で回転するロッドで 5 分間予め訓練させた。最少 2 分間ロッドから落ちなくてもロッドに残っていないマウスは本試験から除外した。練習後、全てのマウスは 45 ~ 60 分間休ませた。試験化合物の投与前に、ロッドから落ちたマウスを本実験から除外した同一条件の下で回転するロッド上で 1 分間の追加訓練をマウスに行わせた。全ての試験化合物を試験 15 分前、30 分前、1 時間前、及び 2 時間前に腹腔内投与し ( 10  $\mu$ l / g、bw )、中間有効濃度 ( ED50 ) は化合物の最大薬理効果を表す時間 ( 一般的に 15 分、30 分又は 60 分 ) に決定した。マウスが試験終了時まで滞留する場合は、時間を 10 分と記録した。評価用試験時間として、最大 10 分を適用した。得られた結果を表 2 に示した。本実験は 'Yasuda et al. (2005) Antipyretic、analgesic and muscle relaxant activities of Pueraria isoflavonoids and their metabolites from Pueraria lobata Ohwi-a traditional Chinese drug.Biol.Pharm.Bull.28 : 1224-1228' を参照し、その記載方法に従って行った。

20

【 0 6 0 5 】

[ 統計分析 ]

得られた結果を平均値  $\pm$  標準誤差 ( mean  $\pm$  sem ) で示した。グループ間の差を ANOVA で統計的分析してから、ダネット検定 ( Dunnett's test ) 又はボンフェローニ検定 ( Bonferroni test ) によって追加検証した。p が 0.05 未満の場合、グループ間の差に統計的有意性があると判断した。

30

【 0 6 0 6 】

[ 結果 ]

上記の実験例 1 ~ 3 で測定されたフェニルスルファメート化合物の筋弛緩活性の結果を以下の表 2 に示した。表 2 において、ED50 は賦形剤のみ処理したもの ( 100% ) と比較して化合物が 50% の筋弛緩活性を示す濃度で示した。

【 0 6 0 7 】

40

【表 2】

フェニルアルキルスルファメート化合物の筋弛緩活性の測定結果

No	握力	ワイヤー懸架	固定ロータロッド
1	211.9 (0.5h)	96.7 (0.5h)	108.2 (0.5h)
2	211.4 (0.5h)	81.4 (0.5h)	73.6 (0.5h)
3	205.0 (0.25h)	116.2 (1h)	99.2 (0.5h)
4	200 (56.5%)	100 (41.3%)	100 (76.6%)
6	200 (44.8%)	100 (70.0%)	100 (50.4%)
8	200 (59.6%)		
10	200 (91.2%)		
12	200 (57.7%)		
15			140(22.7%)
16	161.1 (0.5h)	99.1(0.5h)	
27	377.8 (0.5h)		
28	261.1 (0.5h)	100(66.8%)	102.4(0.5h)
40	200 (79.3%)		
52	200 (28.2%)		
66	200 (69.5%)		
70	200 (78.6%)		
72	200 (87.0%)		
74	200 (88.1%)		
76	200 (78.5%)		

10

20

30

40

90	200 (43.8%)		
92	200 (46.2%)		
104	200 (71.3%)		
106	200 (62.8%)		
108	200 (66.8%)		
110	200 (62.9%)		
112	200 (33.2%)		
114	200 (75.4%)		
116	200 (81.6%)		
118	200 (83.7%)		
120	200 (80.5%)		
122	200 (61.6%)		
124	200 (81.0%)		
126	200 (76.7%)		
128	200 (81.4%)		
130	200 (91.4%)		
132	200 (25.7%)		
134	200 (90.1%)		
136	200 (80.8%)		
138	200 (70.1%)		
140	200 (73.4%)		
142	200 (66.8%)		
144	200 (62.0%)		

10

20

30

40

146	200 (79.2%)		
148	200 (70.2%)		
150	200 (89.8%)		
152	200 (77.2%)		
154	200 (70.4%)		
156	200 (73.2%)		
158	200 (74.2%)		
160	200 (86.8%)		

10

%：それぞれ賦形剤（100%）のみと比較して握力、ワイヤー懸架、回転するローダロッド  
における滞留時間の百分率

20



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/02
C 0 7 D 317/36 (2006.01)		C 0 7 D 317/36
C 0 7 D 317/32 (2006.01)		C 0 7 D 317/32

(72)発明者 チェ、ヨン ムン  
 大韓民国 ソウル 1 3 8 8 9 1、ソンバ グ、チャムシル 口、6 2、3 4 1 7 0 1 3  
 ジウム アパートメント

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特開平 0 5 - 1 4 0 1 4 4 ( J P , A )  
 特開平 0 7 - 2 2 8 5 4 9 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 9 - 5 1 3 6 4 6 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 2 - 5 2 6 4 9 9 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 6 - 5 0 8 9 8 9 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 0 1 0 9 ( WO , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 5 9 3 5 ( WO , A 1 )  
 DOYLE, M.P. et al, J.Org.Chem., 1 9 9 7 年, Vol.62, pp.7210-7215  
 MARYANOFF, B.E. et al, J.Med.Chem., 1 9 8 7 年, Vol.30, pp.880-887  
 YALE, H.L. et al, J.Am.Chem.Soc., 1 9 5 0 年, Vol.72, pp.3716-3718

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
 C 0 7 D  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )