

(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 1
C07D 317/18	(2006.01) C07D 317/18
C07D 317/72	(2006.01) C07D 317/72 C S P
C07D 317/20	(2006.01) C07D 317/20
A61K 31/357	(2006.01) A61K 31/357
A61P 21/02	(2006.01) A61P 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) 國際出願番号	PCT/KR2013/005279
(87) 國際公開番号	W02013/187727
(87) 國際公開日	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 キョンギード 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 インスティチュート 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、ビルエフ
(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

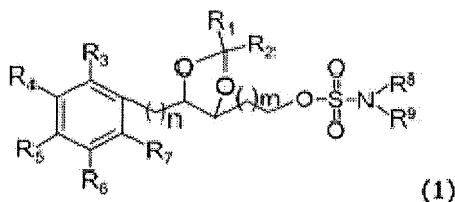
(54) 【発明の名称】フェニルアルキルスルファメート化合物及びこれを含む筋弛緩剤組成物

(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】



10

上記式において、R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立的に水素、C₁ - C₅ アルキル基及びC₆ - C₁₀ アリール基からなる群より選ばれるか、R₁ 及び R₂ は、炭素原子と結合してC₅ - C₆ シクロアルキル基を形成し；

R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル基、ニトロ基及び置換されていないか、又はC₁ - C₃ アルキル - 置換されたアミン基からなる群より選ばれ；

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立的には水素又はC₁ - C₃ 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】

R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立的に水素、C₁ - C₃ アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれるか、R₁ 及び R₂ は、炭素原子と結合して C₅ - C₆ シクルロアルキル基を形成し、R₁ 及び R₂ 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】

R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立的に水素、塩素、フッ素、ヨウ素、C₁ - C₃ アルキル基、二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】

10

R₈ 及び R₉ 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;

20

(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;

30

(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;

40

(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;

50

- (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; 10
- (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; 20
- (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;
- (31) (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;
- (32) (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; 30
- (33) (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;
- (34) (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;
- (35) (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;
- (36) (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;
- (37) (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; 40
- (38) (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;
- (39) (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;
- (40) (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;
- (41) (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;
- (42) (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; 50

- (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;
- (45) (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;
- (46) (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;
- (47) (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;
- (48) (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;
- (49) (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;
- (50) (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;
- (51) (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;
- (52) (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;
- (53) (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;
- (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;
- (55) 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;
- (56) 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;
- (57) 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;
- (58) 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;
- (59) (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;
- (60) (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;
- (61) (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;
- (62) (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;
- (63) 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;
- (64) 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;
- (65) 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;
- (66) 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;
- (67) 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;
- (68) 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

- (69) 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;
 (70) 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;
 (71) (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;
 (72) (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;
 (73) (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; 10
 (74) (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;
 (75) 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;
 (76) 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;
 (77) 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
 (78) 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 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; 30
 (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;
(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) 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

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。

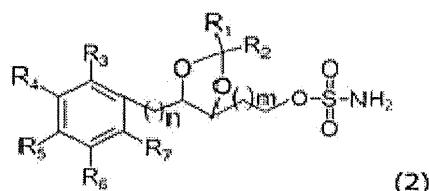
【請求項 1 1】

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。

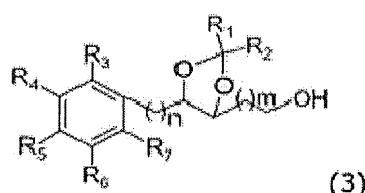
【請求項 1 2】

(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



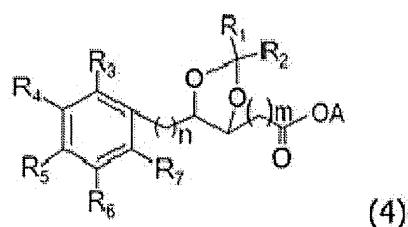
20

上記式において、R₁～R₇、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

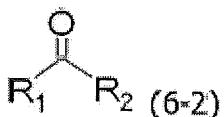
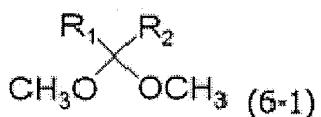
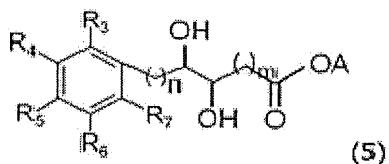
上記式において、R₁～R₇、n及びmは請求項1で定義された通り、AはC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルである。

【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

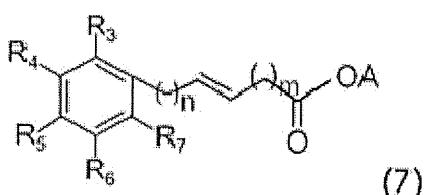
上記式において、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_7$ 、 n 、 m 及び A は、請求項16で定義された通りである。

【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リ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、 $\text{R}_3 \sim \text{R}_7$ 、 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(chlormezanon)、カリソプロドール(carisoprodol)、エペリゾン(epersone)、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。

【0004】

米国特許第3,313,692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2,884,444号、米国特許第2,937,119号、及び米国特許第3,265,727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2,937,119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。
10

【0005】

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】

【0006】

20

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。

【0007】

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。

【0008】

本発明の他の目的は、筋弛緩方法を提供することにある。

【0009】

30

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

【0010】

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

【0011】

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。

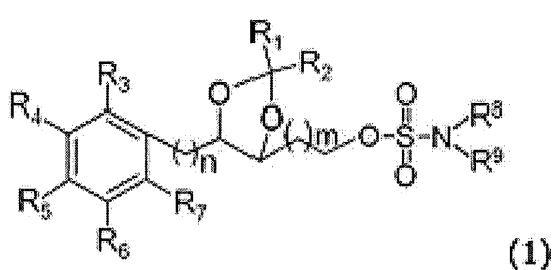
【課題を解決するための手段】

【0012】

40

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】



50

上記式において、R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立的に水素、C₁ - C₅ アルキル基及びC₆ - C₁₀ アリール基からなる群より選ばれるか、R₁ 及び R₂ は、炭素原子と結合してC₅ - C₆ シクロアルキル基を形成し；

R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル基、ニトロ基、及び置換されていないか、又はC₁ - C₃ アルキル - 置換されたアミン基からなる群より選ばれ；

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立的には水素又はC₁ - C₃ 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。

【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、本発明らは、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“C₁ - C₅ 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、R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立的に水素、C₁ - C₃ アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれるか、R₁ 及び R₂ は、炭素原子と結合してC₅ - C₆ シクロアルキル基を形成し、R₁ 及び R₂ 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、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立的に水素、塩素、フッ素、ヨウ素、C₁ - C₃ 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、R₈ 及び R₉ 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 - デオキソラン - 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 - デオキソラン - 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 - デオキサスピロ[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 - デオキサスピロ[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; 10
- (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; 20
- (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; 30
- (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; 40
- (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; 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

【0023】

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。

【0024】

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。

【0025】

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C₄及びC₅が多様な立体構造(stereo-configuration)のものである。

30

【0026】

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。

【0027】

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。

【0028】

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。

【0029】

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、ラクトビオン酸、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。

【0030】

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

【0031】

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)上の滞留時間を著しく増加させることを観察した。

【0032】

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

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

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

【0036】

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、痙攣性脊髄麻痺、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。

【0037】

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、筋攣縮関連疾病的予防又は治療用の組成物を提供する。

【0038】

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

【0039】

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。

【0040】

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。

【0041】

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。

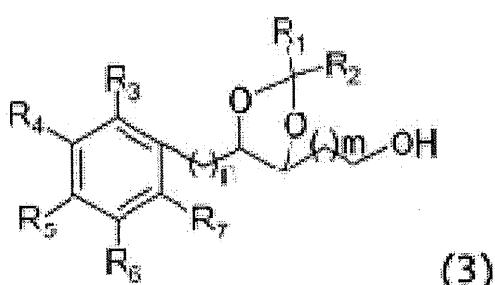
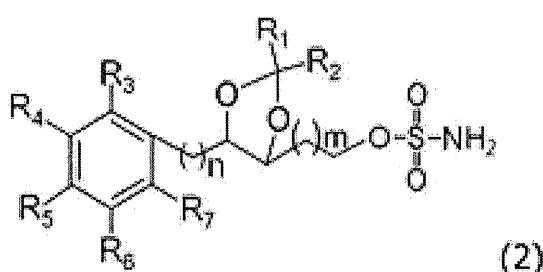
【0044】

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】



上記の式において、R₁ ~ R₇、n 及びmは、化学式(1)で定義された通りである。

10

20

30

40

50

【0046】

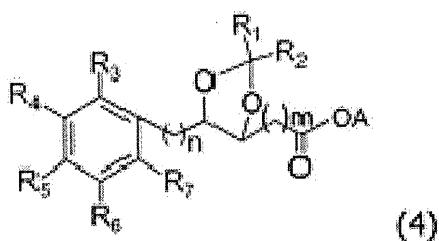
本明細書で使用された用語“スルファモイル化(sulfamimation)”は、スルファメート基にアルコールのヒドロキシル基が置換される反応を意味する。スルファモイル化は、クロロスルホニルイソシアネート、スルファミド及び塩化スルフリルを含む多様な試薬によって行われるが、これらに限定されない。

【0047】

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、R₁～R₇、n及びmは、化学式(1)で定義された通りであり、
Aは、C₁～C₃アルコキシ又はC₁～C₃アルキルである。

20

【0048】

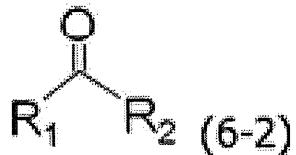
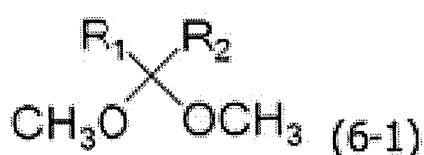
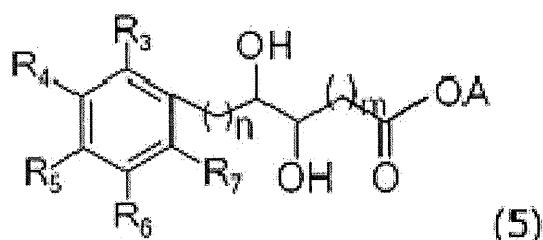
還元剤は、エステルの還元に使用されて化学式(3)の化合物を得る。還元剤の非限定的な例としてはLiAlH₄が挙げられるが、本発明ではエステルを1次アルコールに還元させる任意の還元剤を使用してもよい。

【0049】

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、R₁～R₇、n、m及びAは、化学式(4)で定義された通りである。

【0050】

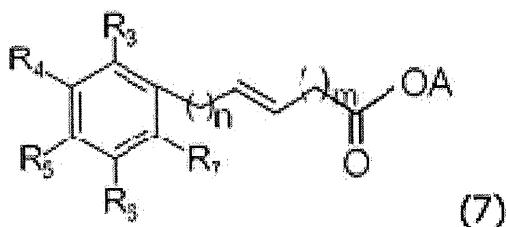
本発明の酸は、化学式(6-1)の化合物におけるメトキシ基又は化学式(6-2)の化合物におけるカルボニル酸素へのプロトン付加(protonation)に使用され、化学式(5)の化合物のジオールが化学式(6-1)又は化学式(6-2)の化合物と反応する時

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リ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、R₃～R₇、n、m及びAは化学式(4)で定義された通りである。

【0051】

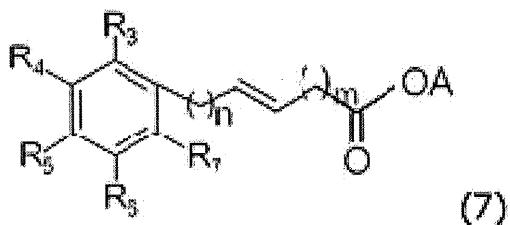
本明細書で使用された用語“ジヒドロキシリ化”は、酸化剤をアルケンに添加して隣接ジオール(vicinal diol)を形成する反応を意味する。具体的にジヒドロキシリ化は、アルケンに2つのヒドロキシリ基をシン付加(syn-addition)することによって行われる。ジヒドロキシリ化は、O₂S O₄、K₂O S O₄、及びKMnO₄を含む酸化剤によって行うことができるが、これらに限定されない。

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リ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、R₃～R₇、n、m及びAは化学式(4)で定義された通りである。

【0053】

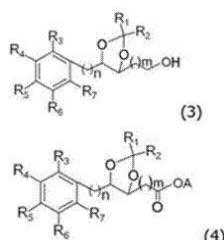
本明細書で使用された用語“ジヒドロキシリ化”は、酸化剤をアルケンに添加して隣接ジオールを形成する反応を意味する。具体的にジヒドロキシリ化は、アルケンに2つのヒドロキシリ基をシン付加(syn-addition)又はアンチ-付加(anti-addition)することによって行われる。ジヒドロキシリ化は、O₂S O₄、K₂O S O₄、K₂CO₃及びKMnO₄を含む酸化剤によって行うことができるが、これらに限定されない。

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。

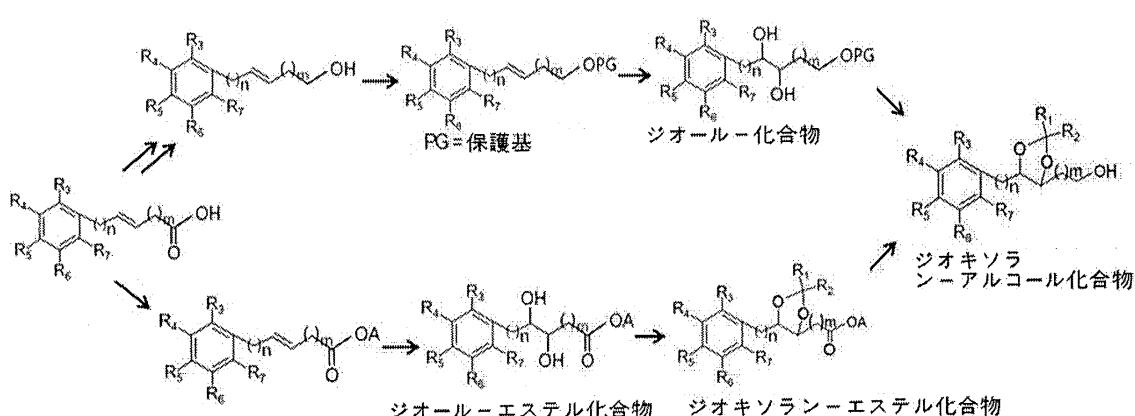
【発明を実施するための形態】

【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

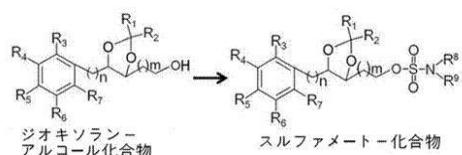
30

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】

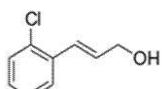


40

【0058】

製造例1：(E)-3-(2-クロロフェニル)プロブ-2-エン-1-オール

【化10】



50

100m1丸底(round-bottomed)フラスコに、2-クロロケイ皮酸(5g、7.3mmol)及びTHF(20m1)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。トリエチルアミン(4.2m1、30.1mmol)及びエチルクロロホルメート(2.88m1、30.1mmol)を加えた。反応混合物は、搅拌中に白色固体で沈殿された。2時間後、反応混合物をTHFで濾過した(白色固体+黄色溶液)。

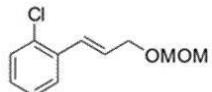
【0059】

黄色溶液を0℃でH₂O中の水素化ホウ素ナトリウム(2.68g、142.3mmol)に滴下し、2時間搅拌して1N HCl溶液でクエンチングした。反応混合物をEtOAcで抽出し、H₂O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(MgSO₄)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(2.96g、60~70%)を生成した。
1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 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)プロブ-1-エニル)ベンゼン

【化11】



20

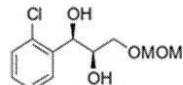
250m1丸底フラスコに、(E)-3-(2-クロロフェニル)プロブ-2-エン-1-オール(2.96g、17.5mmol、製造例1)及びジクロロメタン(17.5m1)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(6.1m1、35.1mmol)を添加して、0℃で搅拌した。メチルクロロメチルエーテル(2.77m1、35.1mmol)を滴下し、一晩中搅拌した。反応混合物を1NNaOH溶液でクエンチングし、ジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製し、標題化合物(3.43g、85~95%)を生成した。

1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 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】



40

磁性搅拌機を備えた250m1丸底フラスコを、3次-ブチルアルコール80m1、水80m1、及びK₃Fe(CN)₆(15.93g、48.3mmol)、K₂CO₃(6.7g、48.3mmol)、(DHQD)₂-PHAL(0.12g、0.16mmol)、K₂OsO₄(OH)₄(11.8mg、0.03mmol)、及びメタンスルホンアミド(1.53g、16.1mmol)で満たして0℃で搅拌した。(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(3.43g、16.1mmol、製造例2)を一度に添加し、混合物を0℃で一晩中激しく搅拌した。混合物を0℃で搅拌する間、亜硫酸ナトリウム固体(Na₂SO₃、24.4g、193.50

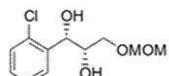
5 mmol) を添加し、混合物を室温で加温させた。エチルアセテートを反応混合物に加え、層分離後に更に水性相を有機溶媒で抽出した。合わせた有機層を NKOH で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (3.31 g、75~90%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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】



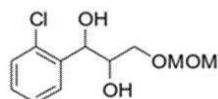
(DHQD)₂-PHAL の代わりに、(DHQ)₂-PHAL を用いた以外は製造例3と実質的に同様の方法で、標題化合物 3.1 g (75~90%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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】



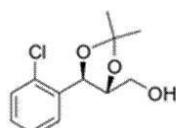
(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロピ-1-エニル)ベンゼン (9.1 g、製造例2) をアセトン / t-BuOH / H_2O (5:1:1V/V) の混合物 45 mL で溶解した。室温で、N-メチルモルホリン-N-オキシド (7.51 g) 及び OsO_4 (0.54 g) をこれに添加して 2~3 時間攪拌した。反応終了時に収得した生成物を水及びメチレンクロリド (MC) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (7.42 g、70~90%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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

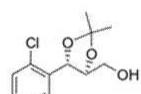
加し、0に冷却した。2,2-ジメトキシプロパン(3.3ml、26.8mmol)及びp-トルエンスルホン酸(2g、0.7mmol)を添加して、5時間室温で攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチングし、DCMで抽出してH₂Oで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)上で乾燥させ、濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(1.05g、30~40%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



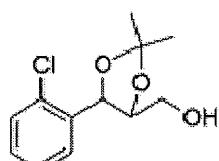
(1R,2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例3)の代わりに、(1S,2S)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例4)を用いた以外は
20 製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、30~40%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



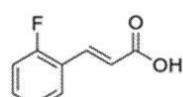
(1R,2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例3)の代わりに、1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例5)を用いた以外は製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.1g、30~40%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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N₂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

20

30

40

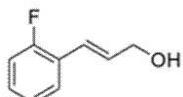
50

mmol) の搅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H₂Oで処理した。有機層を分離し、水性層を更にEAで抽出した。合わせて抽出物を塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄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(3.66g、70~90%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)-プロブ-2-エン-1-オール
【化19】



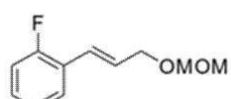
2-クロロけい皮酸の代わりに、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-アクリル酸(製造例9)を用いた以外は製造例1と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、30~40%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)プロブ-1-エニル)ベンゼン

【化20】



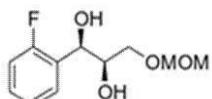
(E)-3-(2-クロロフェニル)-プロブ-2-エン-1-オール(製造例1)の代わりに、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-プロブ-2-エン-1-オール(製造例10)を用いた以外は製造例2と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.23g、85~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



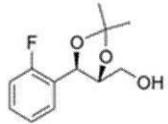
(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロブ-1-エニル)ベンゼン(製造例2)の代わりに、(E)-1-フルオロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロブ-1-エニル)ベンゼン(製造例11)を用いた以外は製造例3と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.13g、75~90%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0071】

製造例13：((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

【化22】



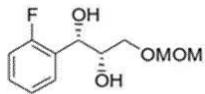
(1R,2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例3)の代わりに、(1R,2R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(製造例12)を用いた以外は製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.73g、30~40%)を収得した。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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)

【0072】

製造例14：(1S,2S)-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23】



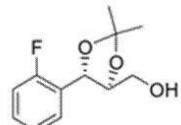
(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロピル)ベンゼン(製造例2)の代わりに、(E)-1-フルオロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロピル)ベンゼン(製造例11)を用いた以外は製造例4と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.13g、75~90%)を収得した。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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)

【0073】

製造例15：((4S,5S)-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24】



(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-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14)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(1.73g、30~40%)を収得した。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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)

【0074】

10

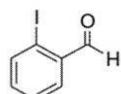
20

20

40

50

製造例 16 : 2 - ヨードベンゼンアルデヒド
【化 25】



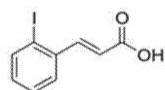
フラスコで、2 - ヨードベンジルアルコール（4 g、17.09 mmol）をジクロロメタン（MC、85 mL）で溶解させてから、酸化マンガン（MnO₂、14.86 g、170.92 mmol）を加えた。得られた反応生成物を還流下で攪拌した。反応終了時に得られた反応生成物を室温に冷却させてから、セライト（celite）を用いて濾過し濃縮して、標題化合物（3.6 g、収率75~90%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



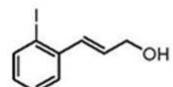
2 - フルオロアルデヒドの代わりに、2 - ヨードベンゼンアルデヒド（製造例 16）を用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.06 g、70~90%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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) - プロブ - 2 - エン - 1 - オール

【化 27】



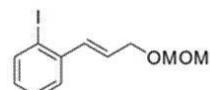
2 - クロロけい皮酸の代わりに、(E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸（製造例 17）を用いた以外は製造例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.08 g、30~40%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン

【化 28】



(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロブ - 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) - プロブ - 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%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

10

30

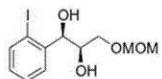
40

50

【0078】

製造例20：(1R, 2R)-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29】



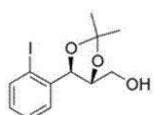
(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エニル)ベンゼン
(製造例2)の代わりに、(E)-1-ヨード-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エニル)ベンゼン(製造例19)を用いた以外は製造例3と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.32g、75~90%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0079】

製造例21：((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

【化30】



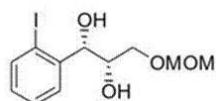
(1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール(製造例3)の代わりに、(1R, 2R)-1-(2-ヨードフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール(製造例20)を用いた以外は製造例6と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.33g、30~40%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0080】

製造例22：(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

【化31】



(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-ヨード-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エニル)ベンゼン(製造例19)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(1.32g、75~90%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0081】

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

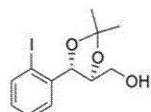
10

20

40

50

, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール
【化 3 2】



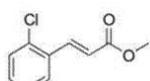
(1 R , 2 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3) の代わりに、 (1 S , 2 S) - 1 - (2 - ヨードフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 2 2) を用いた以外 10 は製造例 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 3 3 g 、 3 0 ~ 4 0 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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 2 】

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

【化 3 3】



20

250m1 丸底フラスコに、2 - クロロケイ皮酸 (2 5 g 、 1 3 6 . 9 mmol) 及び MeOH (5 6 m1) を加えた。POCl₃ (1 . 2 7 m1 、 1 3 . 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、H₂O 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 (MgSO₄) 上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した (2 6 . 9 8 g 、 8 5 ~ 9 7 %) 。

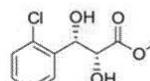
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, J = 16.0, 1H), 7.28 ~ 7.65 (m, 4H), 8.12 (d, J = 16.0, 1H)

30

【 0 0 8 3 】

製造例 2 5 : (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

【化 3 4】



磁性攪拌機を備えた 1 0 0 0 m1 丸底フラスコを 3 次 - ブチルアルコール 3 6 2 m1 、水 3 6 2 m1 、 K₃Fe(CN)₆ (1 3 5 . 5 3 g 、 4 1 1 . 6 3 mmol) 、 K₂CrO₃ (5 6 . 8 9 g 、 4 1 1 . 6 3 mmol) 、 (DHQ)₂PHAL (1 . 0 6 g 、 1 . 3 7 mmol) 、 K₂OsO₂(OH)₄ (0 . 1 g 、 0 . 2 7 mmol) 、 及びメタンスルホンアミド (1 3 . 0 5 g 、 1 3 7 . 2 1 mmol) で満たして 0 °C で攪拌した。 (E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (2 6 . 9 8 g 、 製造例 2 4) を一度に添加し、混合物を 0 °C で一晩中激しく攪拌した。混合物を 0 °C で攪拌する間、亜硫酸ナトリウム固体 (Na₂SO₃ 、 2 4 . 4 g 、 1 9 3 . 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 H₂SO₄ / Na₂SO₄ 溶液 (H₂SO₄ 7 6 m1 、 H₂O 2 L 、 Na₂SO₄ 3 6 0 g) で 2 回洗浄した。有機層の分離後、有機層を H₂O で洗浄した。層分離後に、有機層を無水 MgSO₄ 上で乾

40

50

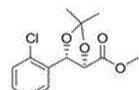
燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (24.42 g、70~90%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

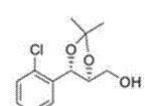
ジクロロメタン (MC) を (2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート (24.4 g、製造例25) に添加して、0℃に冷却した。2,2-ジメトキシプロパン (26 mL, 211.77 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 (2 g、10.58 mmol) を添加し、室温で攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチングし、DCMで抽出し、H₂Oで洗浄して無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (23.6 g、70~95%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



20

30

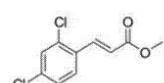
THF中のLAH (LiAlH₄ 3.31 g、87.25 mmol) 溶液を0℃でTHF中の(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (23.6 g、製造例26) の溶液に滴下し、混合物を室温で攪拌した。反応混合物を0℃でH₂Oでクエンチングし、EtOAcとセライトで濾過し、EtOAcで洗浄して無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (21.13 g、70~95%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【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】



40

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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 3.84 (s, 3H), 6.44 (d, J = 16, 1H), 7.28~7.33 (m, 1

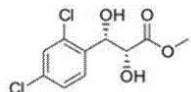
50

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】



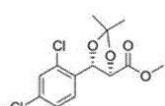
(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例24) の代わりに
、(E) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例28) を用
いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.8g, 60 ~ 80%)
を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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】



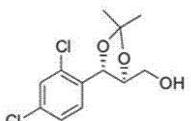
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパ
ノエート (製造例25) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロ
フェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例29) を用いた以外は実施例
26と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.5g, 60 ~ 80%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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 (3.2g, 70 ~ 95%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

10

20

30

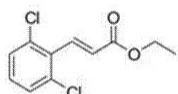
40

50

【0090】

製造例32：(E)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリレート

【化41】



THF中の2,6-ジクロロベンズアルデヒド(5.0g、28.56mmol)の攪拌された溶液に、トリエチルホスホニアセテート(6.4g、28.56mmol)を0

10

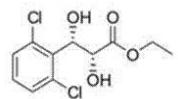
で加えた。反応混合物を室温でt-BuOK(3.2g、28.56mmol)に加えた。混合物を10時間攪拌してから得られた混合物を1NHC1でクエンチングし、エーテルで希釈させて水洗し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルカラムクロマトグラフィー(4.3g、40~60%)で精製した。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：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).

【0091】

製造例33：(2R,3S)-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42】



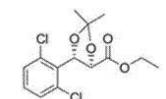
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)の代わりに、(E)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリレート(製造例32)を用いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.9g、60~80%)を得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：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).

【0092】

製造例34：(4R,5S)-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



40

(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)-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(4.1g、60~90%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：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).

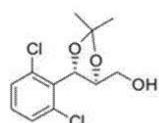
【0093】

製造例35：((4S,5S)-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】



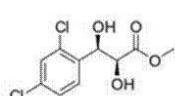
(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、 (4 R , 5 S) - エチル - 5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 34) を用いた以外は実施例 27 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3 . 5 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【 0094】

製造例 36 : (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

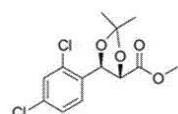
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロピ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) の代わりに、 (E) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 28) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2 . 4 g 、 75 ~ 90 %) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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

【 0095】

製造例 37 : (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 25) 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 26 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3 . 2 g 、 60 ~ 80 %) を取得した。

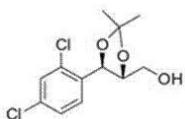
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.59 (s, 3H), 1.63 (d, J = 8.8, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (d, J = 7.6, 1H), 5.56 (d, J = 8.0, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0, 1H), 7.56 (d, J = 8.4, 1H).

【 0096】

製造例 38 : ((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46】



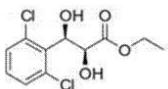
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 37) を用いた以外は実施例 27 と実質的に同様の方法で、
標題化合物 (3.5 g, 70 ~ 95%) を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0097】

製造例 39 : (2S, 3R) - 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47】



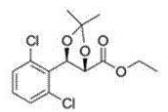
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロピ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) の代わりに、(E) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 32) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.8 g, 75 ~ 90%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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). 30

【0098】

製造例 40 : (4S, 5R) - 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48】



(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、(2S, 3R) - 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 26 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (4.1 g, 60 ~ 90%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0099】

製造例 41 : ((4R, 5R) - 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) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

10

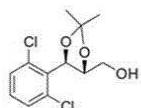
20

30

40

50

ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール
【化 4 9】



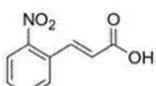
(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、 (4 S , 5 R) - エチル - 5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 40) を用いた以外は実施例 2 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5 . 2 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【 0100 】

製造例 42 : (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 (2.06 g 、 70 ~ 90 %) を収得した。

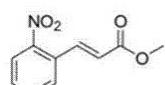
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 6.52 (d, J = 15.6, 1H), 7.65 (t, J = 8.1, 1H), 7.75 (t, J = 7.4, 1H), 7.83 (d, J = 15.8, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.1, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.2, 1H)

【 0101 】

製造例 43 : (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 42) 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 (15.8 g 、 70 ~ 90 %) を収得した。

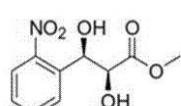
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 3.80 (s, 3H), 6.34 (d, J = 15.9Hz, 1H), 7.49 ~ 7.68 (m, 4H), 8.01 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.08 (d, J = 15.9, 1H).

【 0102 】

40

製造例 44 : (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】



(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロピ - 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

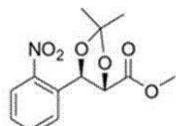
製造例 4 3) を用いた以外は製造例 3 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (12 . 5 g 、 75 ~ 90 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.53 ~ 7.90 (m, 4H).

【 0103 】

製造例 4 5 : (4S, 5R) - 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

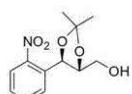
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンエート (製造例 2 5) の代わりに、 (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンエート (製造例 4 4) を用いた以外は実施例 2 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (11 g 、 60 ~ 80 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【 0104 】

製造例 4 6 : ((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

【 化 5 4 】



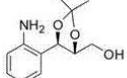
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 2 6) の代わりに、 (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 4 5) を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (13 . 1 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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).

【 0105 】

製造例 4 7 : ((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

【 化 5 5 】



E t O A c 中の ((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 、 14 g) の攪拌された溶液に、 Pd(OH)₂ (20 wt % 、 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 S i O₂ 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

30
40
50

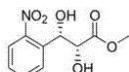
.5 g、65~85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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

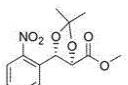
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート（製造例24）の代わりに、(E)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)アクリレート（製造例43）を用いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物（21.7 g、60~80%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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

【化57】



20

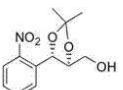
(2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート（製造例25）の代わりに、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート（製造例48）を用いた以外は実施例26と実質的に同様の方法で、標題化合物（21 g、60~90%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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】



30

(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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0109】

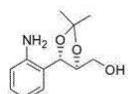
製造例51：((4S, 5S)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,

40

50

, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化 5 9】



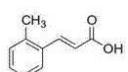
(4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (製造例 46) の代わりに、(4S,5S)-メチル-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (製造例 50) を用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (11 g, 70 ~ 95%) を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0110】

製造例 52 : (E)-3-o-トリルアクリル酸

【化 6 0】



20

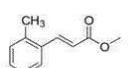
2-フルオロアルデヒドの代わりに、2-メチルベンゼンアルデヒドを用いた以外は製造例 9 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g, 70 ~ 90%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0111】

製造例 53 : (E)-メチル-3-o-トリルアクリレート

【化 6 1】



30

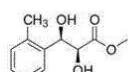
2-クロロケイ皮酸の代わりに、(E)-3-o-トリルアクリル酸 (製造例 52) を用いた以外は実施例 24 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g, 70 ~ 90%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0112】

製造例 54 : (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】



40

(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロピ-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 53) 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, 75 ~ 90%) を収得した。

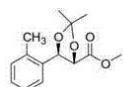
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d, J = 7.0, 1H), 5.22 (d, J = 7.0, 1H), 7.19 ~ 7.39 (m, 4H).

50

【0113】

製造例 55 : (4S, 5R) - 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63】



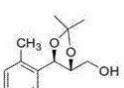
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 25) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 54) を用いた以外は実施例 26 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g, 60 ~ 80%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0114】

製造例 56 : ((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

【化64】



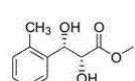
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 26) の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 55) を用いた以外は実施例 27 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.3 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0115】

製造例 57 : (2R, 3S) - 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65】



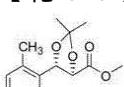
(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例 24) の代わりに、(E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート (製造例 53) を用いた以外は実施例 25 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g, 60 ~ 80%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0116】

製造例 58 : (4R, 5S) - 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66】



10

20

30

40

50

(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 - 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26と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.9g、60~90%)を収得した。

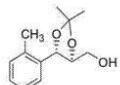
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.11 (d, J = 7.0, 1H), 5.81 (d, J = 7S, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H).

【0117】

製造例59：((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

10

【化67】



(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 - 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58)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(1.5g、70~95%)を収得した。

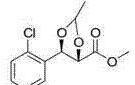
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0118】

製造例60：(4S, 5R) - 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68】



30

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に室温で加えた。1, 1 - ジエトキシエタン(8ml)及びp - トルエンスルホン酸(0.27g)を加えて室温で攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチングし、H₂Oで洗浄して無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)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(3.6g、70~95%)を生成した。

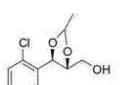
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 1.36(d, J=6.4, 3H), 3.78(s, 3H), 4.30(d, J=7.6, 1H), 5.07(m, 1H), 5.62(d, J=7.6, 1H), 7.28~7.64(m, 4H)

【0119】

製造例61：((4R, 5R) - 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

40

【化69】



(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 - 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

50

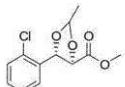
レート（製造例 6 0）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3.1 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0120】

製造例 6 2 : (4R, 5S) - 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70】



10

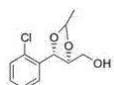
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 . 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 . 3 - ジヒドロキシプロパノエート（製造例 2 5）を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.1 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0121】

製造例 6 3 : ((4S, 5S) - 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71】



20

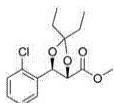
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 2 6）の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 6 0）を用いた以外は実施例 2 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物（3.1 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0122】

製造例 6 4 : (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

【化72】



30

3 - ペンタノンを室温で(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に加えた。硫酸 (H₂SO₄) を添加して室温で攪拌した。反応混合物を H₂O でクエンチングし、EA で抽出して H₂O で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) 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、60~85%）を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

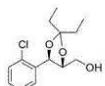
40

50

【0123】

製造例 65 : ((4R, 5R)-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73】



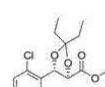
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例64)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.0g、70~95%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0124】

製造例 66 : (4R, 5S)-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74】



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、(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)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(1.4g、70~95%)を収得した。

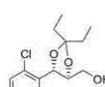
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.81 (d, J=7.6, 1H), 7.22~7.60 (m, 4H)

【0125】

30

製造例 67 : ((4S, 5S)-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75】



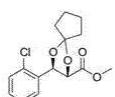
(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例64)の代わりに、(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例66)を用いた以外は実施例65と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0126】

製造例 68 : (2S, 3R)-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76】



3-ペント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64と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

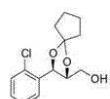
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.69~1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 1H), 1.91~2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.39~7.61 (m, 4H)

10

【0127】

製造例69：((4R,5R)-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77】



(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64)の代わりに、(2S,3R)-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68)を用いた以外は実施例65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。

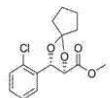
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.60~1.72 (m, 4H), 1.83~1.94 (m, 1H), 3.52~3.65 (m, 2H), 3.82~3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.34~7.58 (m, 4H)

20

【0128】

製造例70：(2R,3S)-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78】



(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-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)を用いた以外は実施例68と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

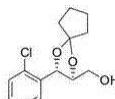
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.69~1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 1H), 1.91~2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.39~7.61 (m, 4H)

30

【0129】

製造例71：((4R,5R)-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79】



(2S,3R)-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 68) 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 70) を用いた以外は実施例 69 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。

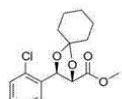
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.60 ~ 1.72 (m, 4H) , 1.83 ~ 1.94 (m, 1H) , 3.52 ~ 3.65 (m, 2H) , 3.82 ~ 3.86 (m, 1H) , 4.90 (t, J = 5.2, 1H) , 5.12 (d, J = 7.6, 1H) , 7.34 ~ 7.58 (m, 4H)

【 0130 】

製造例 72 : (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

10

【 化 80 】



3 - ペンタノンの代わりにシクロヘキサン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 (1 . 2 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

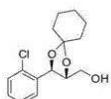
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H) , 3.79 (s, 3H) , 4.33 (d, J = 8.0, 1H) , 5.85 (d, J = 8.0, 1H) , 7.35 ~ 7.63 (m, 4H)

【 0131 】

製造例 73 : ((4R , 5R) - 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

20

【 化 81 】



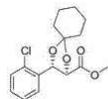
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 64) の代わりに、 (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 72) を用いた以外は実施例 65 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 8 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【 0132 】

製造例 74 : (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 82 】



(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 72 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。

¹H 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)

【 0133 】

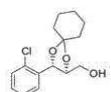
製造例 75 : ((4S , 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ

40

50

□ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール

【化 8 3】



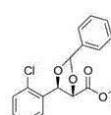
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ディエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 64) の代わりに、 (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ディオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 74) を用いた以外は実施例 65 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。 10

¹H 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)

【 0134】

製造例 76 : (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

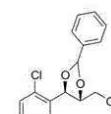
3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 64 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.1 g 、 50 ~ 70 %) を収得した。

¹H 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)

【 0135】

製造例 77 : ((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

【化 8 5】



30

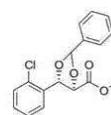
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ディエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 64) の代わりに、 (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 76) を用いた以外は実施例 65 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。 40

¹H 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)

【 0136】

製造例 78 : (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

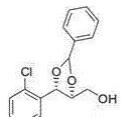
3 - ペンタノンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 6 6 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 9 g、 50 ~ 70 %) を収得した。

¹H 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)

【0137】

製造例 7 9 : ((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

【化 8 7】



10

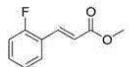
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 6 4) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 7 8) を用いた以外は実施例 6 5 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1, 3 g、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【0138】

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】



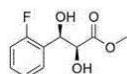
クロロけい皮酸の代わりに (E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - アクリル酸 (製造例 9) を用いた以外は実施例 2 4 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (6 . 98 g、 70 ~ 90 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, J = 16.0, 1H), 7.24 ~ 7.62 (m, 4H), 8.12 (d, J = 16.0, 1H)

【0139】

製造例 8 1 : (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

【化 8 9】



30

(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロピ - 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、 75 ~ 90 %) を収得した。

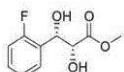
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32 ~ 7.70 (m, 4H).

【0140】

製造例 8 2 : (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

40

【化90】



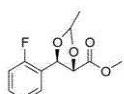
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)の代わりに、(E)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)アクリレート(製造例80)を用いた以外は実施例25と実質的に同様の方法で、標題化合物(7.2g、60~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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-ジオキソラン-4-カルボキシレート

【化91】



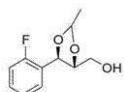
(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S, 3R)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例81)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.1g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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-ジオキソラン-4-イル)メタノール

【化92】



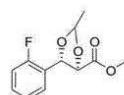
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例83)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.3g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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-ジオキソラン-4-カルボキシレート

【化93】



(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-

20

30

40

50

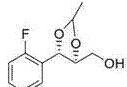
- ジヒドロキシプロパノエート（製造例 8 2）を用いた以外は実施例 6 0 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.9 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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94】



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。

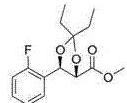
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.19~7.42 (m, 4H).

【0145】

20

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95】



(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。

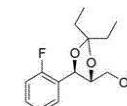
30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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96】



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。

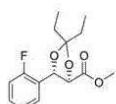
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, J=8.0, 2H), 5.09 (d, J=7.6, 1H), 5.88 (d, J=7.6, 1H), 7.23~7.60 (m, 4H).

【0147】

50

製造例 8 9 : (4R, 5S) - 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】



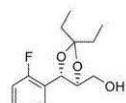
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 8 1) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 8 2) を用いた以外は実施例 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.3g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, AH), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J = 7.6, 1H), 5.81 (d, J = 7.6, 1H), 7.20~7.61 (m, 4H)

【0148】

製造例 9 0 : ((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

【化 9 8】



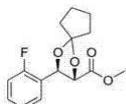
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 8 7) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 8 9) を用いた以外は実施例 8 8 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.2g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0149】

製造例 9 1 : (2S, 3R) - 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】



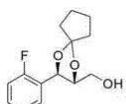
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 8 7 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1g、70~95%) を収得した。

¹H 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)

【0150】

製造例 9 2 : ((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

【化 100】



10

20

30

40

50

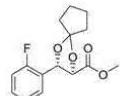
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 64) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 91) を用いた以外は実施例 65 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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】

製造例 93 : (2R, 3S) - 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】



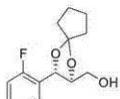
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 81) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 82) を用いた以外は実施例 91 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.5 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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 94 : ((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

【化102】



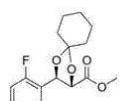
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 87) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 93) を用いた以外は実施例 88 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.2 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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)

【0153】

製造例 95 : (2S, 3R) - 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】



10

20

30

40

50

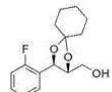
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いた以外は実施例91と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、70~95%)を収得した。

¹H 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)

【0154】

製造例96：((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

【化104】



10

(2S,3R)-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72)の代わりに、(2S,3R)-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95)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(1.4g、70~95%)を収得した。

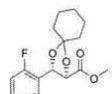
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.63~1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.42~7.89 (m, 4H)

【0155】

20

製造例97：(2R,3S)-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105】



(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)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82)を用いた以外は実施例95と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.8g、70~95%)を収得した。

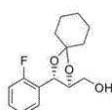
30

¹H 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)

【0156】

製造例98：((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

【化106】



40

(2S,3R)-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95)の代わりに、(2R,3S)-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97)を用いた以外は実施例96と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

¹H 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)

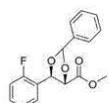
【0157】

製造例99：(2S,3R)-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 、 5 0 ~ 7 0 %) を収得した。

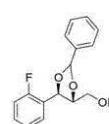
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H) , 3.79 (s, 3H) , 4.33 (d, J = 8.0, 1H) , 5.85 (d, J = 8.0, 1H) , 7.33 ~ 7.64 (m, 4H)

10

【 0 1 5 8 】

製造例 1 0 0 : ((4 R , 5 R) - 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】



(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) - 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 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

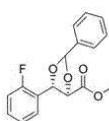
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.63 ~ 1.75 (m, 10H) , 3.52 ~ 3.81 (m, 2H) , 3.95 (t, J = 8.0, 1H) , 5.43 (d, J = 7.6, 1H) , 7.43 ~ 7.85 (m, 4H)

20

【 0 1 5 9 】

製造例 1 0 1 : (2 R , 3 S) - 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】



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 、 5 0 ~ 7 0 %) を収得した。

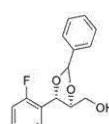
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.61 ~ 1.69 (m, 10H) , 3.79 (s, 3H) , 4.33 (d, J = 8.0, 1H) , 5.85 (d, J = 8.0, 1H) , 7.33 ~ 7.64 (m, 4H)

30

【 0 1 6 0 】

製造例 1 0 2 : ((4 S , 5 S) - 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】



(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

50

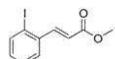
ル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 101) を用いた以外は実施例 65 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 1 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【 0161 】

製造例 103 : (E) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) アクリレート

【 化 111 】



10

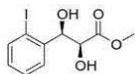
2 - クロロけい皮酸の代わりに (E) - 3 (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸 (製造例 17) を用いた以外は実施例 24 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3 . 2 g 、 70 ~ 90 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 3.84 (s, 3H) , 6.45 (d, J = 16.0, 1H) , 7.0 ~ 35 (m, 4H) , 8.09 (d, J = 16.0, 1H)

【 0162 】

製造例 104 : (2S, 3R) - 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 112 】



20

(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロピ - 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 103) 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 、 75 ~ 90 %) を収得した。

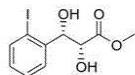
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : = 4.31 (s, 3H) , 5.44 (m, 4H) , 5.89 (s, 1H) , 7.30 ~ 7.71 (m, 4H)

30

【 0163 】

製造例 105 : (2R, 3S) - 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 113 】



40

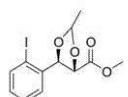
(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例 24) の代わりに、 (E) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) アクリレート (製造例 103) を用いた以外は実施例 25 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3 . 1 g 、 60 ~ 80 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : = 4.31 (s, 3H) , 5.44 (m, 4H) , 5.89 (s, 1H) , 7.31 ~ 7.72 (m, 4H)

【 0164 】

製造例 106 : (4S, 5R) - 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114】



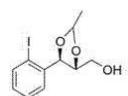
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例104)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0165】

製造例107：((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

【化115】



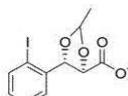
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例106)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.3g、70~95%)を収得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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) .

【0166】

製造例108：(4R, 5S) - 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116】



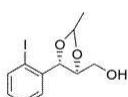
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例104)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.4g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0167】

製造例109：((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

【化117】



(4S, 5R) - 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、(4R, 5S) - メチル - 50

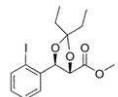
5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 108) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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 : (4S, 5R) - 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

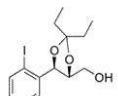
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート (製造例 104) を用いた以外は実施例 64 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.6 g 、 60 ~ 85 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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 : ((4R, 5R) - 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

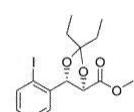
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 110) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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 : (4R, 5S) - 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 】



40

(2S, 3R) - 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) の代わりに、(2R, 3S) - 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。

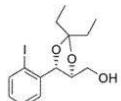
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J = 7.6, 1H), 5.81 (d, J = 7.6, 1H), 7.20 ~ 7.61 (m, 4H)

【 0171 】

50

製造例 113：((4S, 5S) - 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 121】



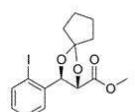
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、 (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 112) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 8 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0172】

製造例 114：(2S, 3R) - 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 122】



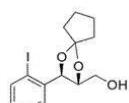
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 110 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2 . 7 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【0173】

製造例 115：((4R, 5R) - 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 123】



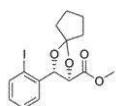
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、 (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 114) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2 . 1 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。 40

¹H 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)

【0174】

製造例 116：(2R, 3S) - 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124】



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 112 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。

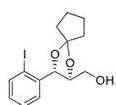
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.69 ~ 1.71 (m, 4H), 1.82 ~ 1.86 (m, 1H), 1.91 ~ 2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J = 7.2, 1H), 5.39 (d, J = 7.2, 1H), 7.19 ~ 7.44 (m, 4H)

10

【0175】

製造例 117 : ((4R,5R)-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125】



(4S,5R)-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、(2R,3S)-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 116) 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 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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)

【0176】

製造例 118 : (2S,3R)-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126】

シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 114 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。

¹H 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)

30

シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 114 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。

¹H 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)

【0177】

製造例 119 : ((4R,5R)-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127】

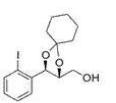
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 114 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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)

40

(4S,5R)-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、(2S,3R)-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 118) 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

50



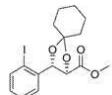
合物(1, 3g、70~95%)を収得した。

¹H 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)

【0178】

製造例120：(2R, 3S)-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128】



10

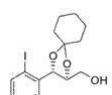
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例116と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.3g、70~95%)を収得した。

¹H 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)

【0179】

製造例121：((4S, 5S)-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129】



20

(4S, 5R)-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、(2R, 3S)-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120)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(1.7g、70~95%)を収得した。

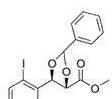
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.63~1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.19~7.49 (m, 4H)

30

【0180】

製造例122：(2S, 3R)-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130】



シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例118と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.9g、50~70%)を収得した。

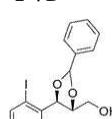
40

¹H 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)

【0181】

製造例123：((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

【化131】



50

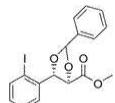
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 122) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.4 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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 : (2R, 3S) - 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 10

【化132】



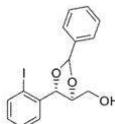
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 120 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g, 50 ~ 70%) を収得した。

¹H 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) 20

【0183】

製造例 125 : ((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

【化133】



30

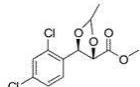
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 106) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 124) を用いた以外は実施例 107 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 , 3 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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 : (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 40

【化134】



(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 , 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。

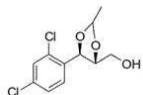
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.36 (d, J = 6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J = 7.6, 50

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】



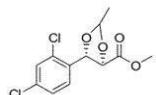
(4R,5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S,5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例126)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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】



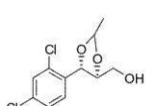
(2S,3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例36)の代わりに、(2R,3S)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例29)を用いた以外は実施例126と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.9g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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(1.5g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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

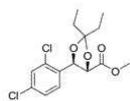
30

40

50

-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

【化138】



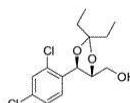
(2S,3R) -メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S,3R) -メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例36)を用いた以外は実施例64と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、60~85%)を獲得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0189】

製造例131：((4R,5R)-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139】



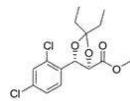
(4R,5S) -メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - デミチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S,5R) -メチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - デミチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例130)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、70~95%)を獲得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0190】

製造例132：(4R,5S)-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140】



(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130と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.1g、70~95%)を獲得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0191】

製造例133：((4S,5S)-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

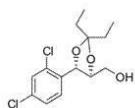
10

20

30

40

【化141】



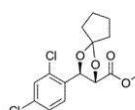
(4S,5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例130）の代わりに、(4R,5S)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（製造例132）を用いた以外は実施例131と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.2g、70～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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)

【0192】

製造例134：(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142】



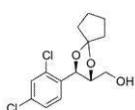
3-ペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例131と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.5g、70～95%）を収得した。

¹H 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)

【0193】

製造例135：((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

【化143】



(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64）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134）を用いた以外は実施例65と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.8g、70～95%）を収得した。

¹H 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)

【0194】

製造例136：(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

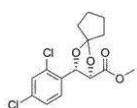
10

20

30

40

【化144】



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132と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

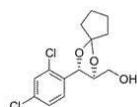
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.69~1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 1H), 1.91~2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.03~7.36 (m, 3H)

10

【0195】

製造例137：((4S,5S)-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145】



(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[4,4]ノナン-2-カルボキシレート(製造例134)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136)を用いた以外は実施例135と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、70~95%)を収得した。

¹H 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)

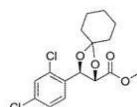
20

【0196】

製造例138：(2S,3R)-メチル-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート

30

【化146】



シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンノンを用いた以外は実施例134と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.8g、70~95%)を収得した。

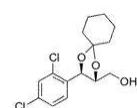
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.61~1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.07~7.41 (m, 3H)

40

【0197】

製造例139：((4R,5R)-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147】



(2S,3R)-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72)の代わりに、(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

50

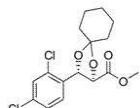
- カルボキシレート（製造例 138）を用いた以外は実施例 73 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.3 g、70~95%）を取得した。

¹H 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

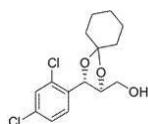
クロペントノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 136 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.6 g、70~95%）を取得した。

¹H 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%）を取得した。

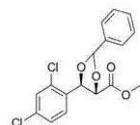
30

¹H 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-ジオキソラン-4-カルボキシレート

【化150】



40

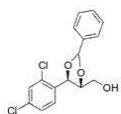
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 138 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.9 g、50~70%）を取得した。

¹H 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-ジオキソラン-4-イル)メタノール

【化151】



(4S, 5R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ディエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 64) 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 142) を用いた以外は実施例 65 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。

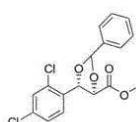
10

¹H 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)

【0202】

製造例 144 : (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152】



20

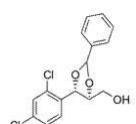
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 140 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 6 g、50 ~ 70 %) を収得した。

¹H 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)

【0203】

製造例 145 : ((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153】



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 142) 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 144) を用いた以外は実施例 143 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。

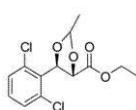
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.63 ~ 1.75 (m, 10H), 3.52 ~ 3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0, 1H), 5.43 (d, J = 7.6, 1H), 7.04 ~ 7.42 (m, 3H)

40

【0204】

製造例 146 : (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154】



(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

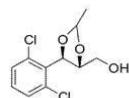
ノエートの代わりに、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例39)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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：((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

【化155】



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26)の代わりに、(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(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(1.2g、70~95%)を取得した。

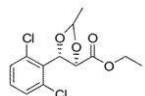
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.18~7.39 (m, 3H)

20

【0206】

製造例148：(4R, 5S) - 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

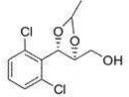
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例39)の代わりに、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例33)を用いた以外は実施例146と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.8g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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：((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

【化157】



40

(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(製造例146)の代わりに、(4R, 5S) - 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

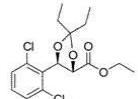
標題化合物 (1, 3 g、70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0208】

製造例 150 : (4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - デオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化158】



10

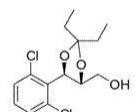
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - デヒドロキシプロパノエート (製造例 36) の代わりに、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - デヒドロキシプロパノエート (製造例 39) を用いた以外は実施例 130 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、60 ~ 85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0209】

製造例 151 : ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - デオキソラン - 4 - イル) メタノール

【化159】



20

(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - デオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 146) の代わりに、(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - デオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 150) を用いた以外は実施例 147 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。

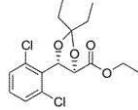
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.07 ~ 7.29 (m, 3H)

30

【0210】

製造例 152 : (4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - デオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化160】



40

(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - デヒドロキシプロパノエート (製造例 39) の代わりに、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - デ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 150 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

50

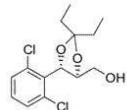
た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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(2.1g、70~95%)を収得した。

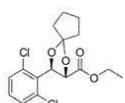
¹H NMR (400MHz, CDCl₃)：1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.07 ~ 7.29 (m, 3H)

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(2.1g、70~95%)を収得した。

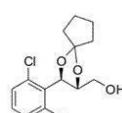
30

¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.30 (t, J = 7.8hz, 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(1.7g、70~95%)を収得した。

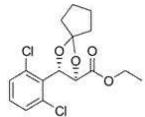
¹H NMR (400MHz, DMSO)：1.60 ~ 1.72 (m, 4H), 1.83 ~ 1.94 (m, 4H), 3.52 ~ 3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.08 ~ 7.32 (m, 3H)

【0214】

50

製造例 156 : (2R, 3S) - 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 164】



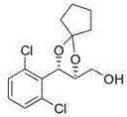
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 152 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.5 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.30 (t, J = 7.8hz, 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)

【0215】

製造例 157 : ((2S, 5S) - 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 165】



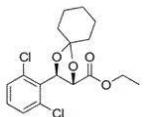
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 154) の代わりに、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 156) を用いた以外は実施例 155 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.0 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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)

【0216】

製造例 158 : (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, 5] デカン - 2 - カルボキシレート

【化 166】



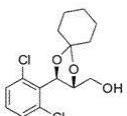
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 154 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.2 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H 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)

【0217】

製造例 159 : ((2R, 3R) - 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 167】



10

20

30

40

50

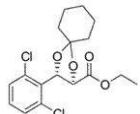
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - カルボキシレート(製造例154)の代わりに、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート(製造例158)を用いた以外は実施例155と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、70~95%)を収得した。

¹H 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: (2R, 3S) - 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】



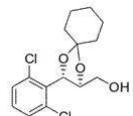
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例156と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.9g、70~95%)を収得した。

¹H 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: ((2S, 3S) - 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】



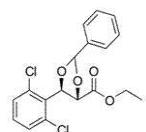
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート(製造例158)の代わりに、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - カルボキシレート(製造例160)を用いた以外は実施例159と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

¹H 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: (2S, 3R) - 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170】



シクロヘキサ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(2.0g、50~70%)を収得した。

¹H 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)

20

30

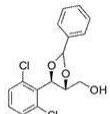
40

50

【0221】

製造例 163：((4R,5R)-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171】



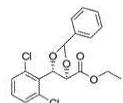
(2S,3R)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート(製造例158)の代わりに、(2S,3R)-エチル-3-(2,6-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例162)を用いた以外は実施例159と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、70~95%)を取得した。 10

¹H 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)

【0222】

製造例 164：(2R,3S)-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172】



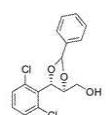
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例160と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.8g、50~70%)を取得した。

¹H 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)

【0223】

製造例 165：((4S,5S)-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173】



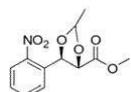
(2S,3R)-エチル-3-(2,6-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例162)の代わりに、(2R,3S)-エチル-3-(2,6-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例164)を用いた以外は実施例163と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、70~95%)を取得した。 40

¹H 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)

【0224】

製造例 166：(4S,5R)-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174】



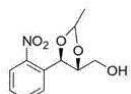
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエートの代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例44)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.3g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0225】

製造例167：((4R, 5R) - 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175】



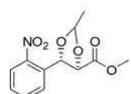
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例26)の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例166)を用いた以外は実施例27と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.9g、70~95%)を取得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0226】

製造例168：(4R, 5S) - 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176】



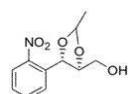
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例44)の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例48)を用いた以外は実施例160と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.0g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0227】

製造例169：((4S, 5S) - 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177】



(4S, 5R) - 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 166）の代わりに、（4R, 5S）-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 168）を用いた以外は実施例 167 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.6 g、70 ~ 95%）を取得した。

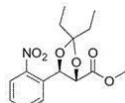
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J = 6.0, 3H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.47 ~ 8.11 (m, 4H)

【0228】

製造例 170 : (4S, 5R) - 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178】



(2S, 3R) - 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）の代わりに、(2S, 3R) - 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 44）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（2.4 g、60 ~ 85%）を取得した。

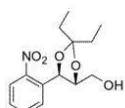
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0229】

製造例 171 : ((4R, 5R) - 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179】



30

(4S, 5R) - 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 166）の代わりに、(4S, 5R) - 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 170）を用いた以外は実施例 167 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.9 g、70 ~ 95%）を取得した。

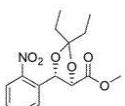
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62 ~ 3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.37 ~ 8.09 (m, 4H)

【0230】

製造例 172 : (4R, 5S) - 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180】



(2S, 3R) - 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 44）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 170

50

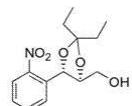
と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.5 g、60～85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0231】

製造例173：((4S,5S)-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181】



10

(4S,5R)-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170）の代わりに、(4R,5S)-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172）を用いた以外は実施例171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。

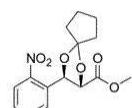
¹H NMR (400MHz, CDCl₃)：0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62～3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, J = 7.0, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.37～8.09 (m, 4H)

【0232】

20

製造例174：(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

【化182】



3-ペンタノンの代わりに、シクロヘキサンを用いた以外は実施例170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。

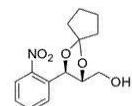
30

¹H 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)

【0233】

製造例175：((4R,5R)-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183】



40

(4S,5R)-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170）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[4,4]ノナン-2-カルボキシレート（製造例174）を用いた以外は実施例171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。

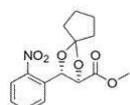
¹H NMR (400MHz, DMSO)：1.60～1.72 (m, 4H), 1.83～1.94 (m, 4H), 3.52～3.65 (m, 2H), 4.90 (t, 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.46～8.09 (m, 4H)

【0234】

製造例176：(2R,3S)-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】



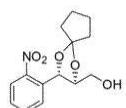
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 172 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.9 g、70 ~ 95%) を取得した。

¹H 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)

【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】



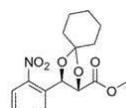
(2S,3R)-メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 174) の代わりに、(2R,3S)-メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 176) を用いた以外は実施例 175 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を取得した。

¹H 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】



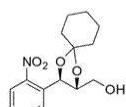
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 174 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

¹H 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

【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

10

20

30

40

50

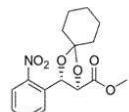
ルボキシレート（製造例 178）を用いた以外は実施例 175 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.4 g、70~95%）を取得した。

¹H 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

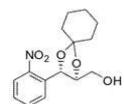
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 176 と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.2 g、70~95%）を取得した。

¹H 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

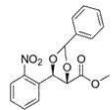
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート（製造例 178）の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボキシレート（製造例 180）を用いた以外は実施例 179 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.5 g、70~95%）を取得した。

¹H 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 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化190】



30

シクロヘキサ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%）を取得した。

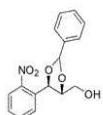
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J = 8.0, 1H), 5.81 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96~8.12 (m, 9H)

【0241】

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

40

【化191】



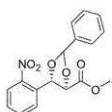
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 174) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 182) を用いた以外は実施例 179 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 5 g、70 ~ 95 %) を取得した。 10

¹H 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)

【0242】

製造例 184 : (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192】



20

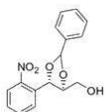
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 180 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 8 g、50 ~ 70 %) を取得した。

¹H 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)

【0243】

製造例 185 : ((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193】



30

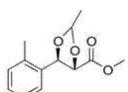
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 182) の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 184) を用いた以外は実施例 183 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 , 3 g、70 ~ 95 %) を取得した。

¹H 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

【0244】

製造例 186 : (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194】



(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

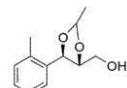
ノエートの代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例54)を用いた以外は実施例60と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.1g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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：((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

【化195】



10

(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184)の代わりに、(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(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(1.7g、70~95%)を収得した。

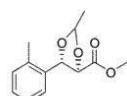
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.17~7.41 (m, 4H)

20

【0246】

製造例188：(4R, 5S) - 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】



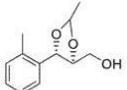
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例54)の代わりに、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例57)を用いた以外は実施例186と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.8g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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：((4S, 5S) - 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

(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(製造例186)の代わりに、(4R, 5S) - 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(1.6g、70~95%)を収得した。

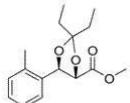
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.17~7.41 (m, 4H)

50

【0248】

製造例190：(4S, 5R) - 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198】



10

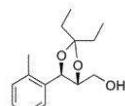
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例44)の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート(製造例54)を用いた以外は実施例170と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.1g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0249】

製造例191：((4R, 5R) - 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199】



20

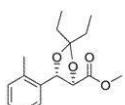
(4S, 5R) - メチル - 2 - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例186)の代わりに、(4S, 5R) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート(製造例190)を用いた以外は実施例187と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0250】

製造例192：(4R, 5S) - 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200】



40

(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54)の代わりに、(2R, 3S) - 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190と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、60~85%)を収得した。

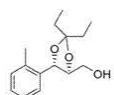
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.81 (d, J=7.6, 1H), 7.00~7.17 (m, 4H)

【0251】

製造例193：((4S, 5S) - 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201】



(4S, 5R) - 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 190) の代わりに、(4R, 5S) - 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 192) を用いた以外は実施例 191 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

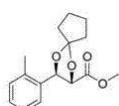
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0252】

製造例 194 : (2S, 3R) - 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202】



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 190 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

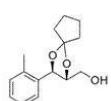
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.49 ~ 1.57 (m, 4H), 1.72 ~ 1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, J = 7.2, 1H), 5.89 (d, J = 7.2, 1H), 7.02 ~ 7.25 (m, 4H)

【0253】

製造例 195 : ((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203】

30



(4S, 5R) - 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 190) の代わりに、(2S, 3R) - 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 194) を用いた以外は実施例 191 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.6 g、70 ~ 95%) を取得した。

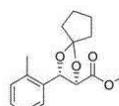
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.49 ~ 1.57 (m, 4H), 1.72 ~ 1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.52 ~ 3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.2, 1H), 5.12 (d, J = 7.6, 1H), 7.02 ~ 7.25 (m, 4H)

40

【0254】

製造例 196 : (2R, 3S) - 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204】



50

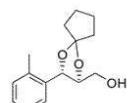
3 - ペンタノンの代わりにシクロペンタノンを用いた以外は実施例 192 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2.5 g、70~95%) を収得した。

¹H 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。

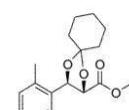
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.49~1.57 (m, 4H), 1.72~1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.02~7.25 (m, 4H)

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

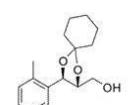
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンオノ用いた以外は実施例 194 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g、70~95%) を収得した。

¹H 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。

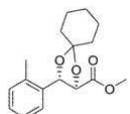
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.63~1.75 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.02~7.28 (m, 4H)

【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】



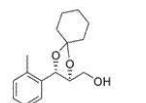
シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 196 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2 . 2 g、 70 ~ 95 %) を取得した。

¹H 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】



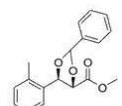
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 198) の代わりに、 (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 200) を用いた以外は実施例 199 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 5 g、 70 ~ 95 %) を取得した。

¹H 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 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【化 210】



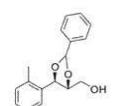
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 198 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (2 . 2 g、 50 ~ 70 %) を取得した。

¹H 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 - ジオキソラン - 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

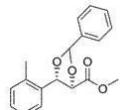
チル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 202) を用いた以外は実施例 199 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 6 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【 0262 】

製造例 204 : (4R , 5S) - 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 212 】



10

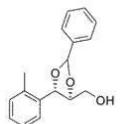
シクロヘキサンの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は実施例 200 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 9 g 、 50 ~ 70 %) を収得した。

¹H 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)

【 0263 】

製造例 205 : ((4S , 5S) - 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

【 化 213 】



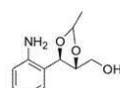
(2S , 3R) - メチル - 3 - o - トシリ - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 202) の代わりに、(4R , 5S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造 30 例 204) を用いた以外は実施例 203 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 , 3 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H 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)

【 0264 】

製造例 206 : ((4R , 5R) - 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 214 】



40

((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 46) の代わりに、((4R , 5R) - 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 40 例 167) 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 . 5 g 、 65 ~ 85 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

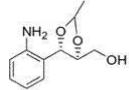
.

50

【0265】

製造例207：((4S,5S)-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215】



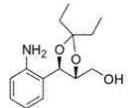
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例169)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、65~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0266】

製造例208：((4R,5R)-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216】



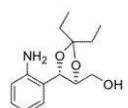
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例171)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、65~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0267】

製造例209：((4S,5S)-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217】



((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46)の代わりに、((4S,5S)-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173)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(1.4g、65~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0268】

製造例210：((2R,3R)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサス

10

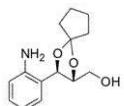
20

30

40

50

ピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール
【化218】



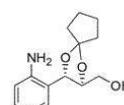
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2R,3R)-5-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例175)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、65~85%)を収得した。 10

¹H 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。

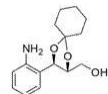
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 1.62~1.73 (m, 4H), 1.82~1.95 (m, 4H), 3.52~3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.56~8.11 (m, 4H)

【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】



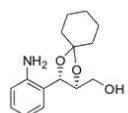
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2R,3R)-5-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例179)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、65~85%)を収得した。 40

¹H 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221】



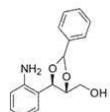
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例181)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.0g、65~85%)を収得した。 10

¹H 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)

【0272】

製造例214：((4R,5R)-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222】



20

((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46)の代わりに、((4R,5R)-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183)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(1.2g、65~85%)を収得した。

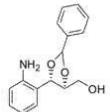
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 3.66 (d, J = 7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06~8.14 (m, 9H)

【0273】

30

製造例215：((4S,5S)-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223】



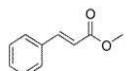
((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例185)を用いた以外は実施例47と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9g、65~85%)を収得した。 40

¹H 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)

【0274】

製造例216：(E)-メチルシンナメート

【化224】



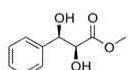
丸底フラスコに、*trans*-桂皮酸(7g、47.25mmol)及びMeOH(70ml)を加えた。 POCl_3 (0.43ml、4.73mmol)を滴下した。反応混合物を還流下で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1NNaOH溶液でクエンチングした。混合物をEtOAcで抽出し、 H_2O で洗浄した。更に水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO_4)上で乾燥させて濾過し、真空の下で濃縮した(7.1g、80~95%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 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)

【0275】

製造例217:(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

【化225】



10

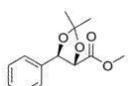
(E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート(製造例28)の代わりに、(E)-メチルシンナメート(製造例216)を用いた以外は実施例36と実質的に同様の方法で、標題化合物(6.2g、70~95%)を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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)

【0276】

製造例218:(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

【化226】



20

(2S, 3R)-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44)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217)を用いた以外は実施例45と実質的に同様の方法で、標題化合物(5.6g、70~95%)を取得した。

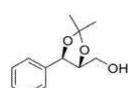
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.56(s, 3H), 1.61(s, 3H), 3.79(s, 3H), 4.36(d, $J = 7.8$, 1H), 5.17(d, $J = 7.8$, 1H), 7.31~7.40(m, 5H)

40

【0277】

製造例219:(4R, 5R)-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227】



(4S, 5R)-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45)の代わりに、(4S, 5R)-メチル-2,2-ジメチ

50

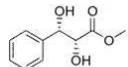
ル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート（製造例 218）を用いた以外は実施例 46 と実質的に同様の方法で、標題化合物（4.4 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0278】

製造例 220 : (2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンエート

【化228】



10

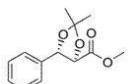
(E) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) アクリレート（製造例 28）の代わりに、(E) - メチルシンナメート（製造例 216）を用いた以外は実施例 30 と実質的に同様の方法で、標題化合物（8.6 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0279】

製造例 221 : (4R, 5S) - 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229】



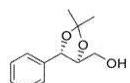
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンエート（製造例 44）の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンエート（製造例 217）を用いた以外は実施例 45 と実質的に同様の方法で、標題化合物（5.6 g、70~95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

【0280】

製造例 222 : ((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230】



30

(4S, 5R) - 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 45）の代わりに、(4R, 5S) - 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 221）を用いた以外は実施例 46 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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)

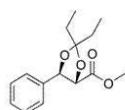
【0281】

製造例 223 : (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

40

50

【化231】



(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 54) 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 217) を用いた以外は実施例 190 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.9 g, 70 ~ 95%) を取得した。

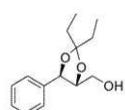
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0282】

製造例 224 : ((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232】



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 218) 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 223) を用いた以外は実施例 219 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1, 3 g, 70 ~ 95%) を取得した。

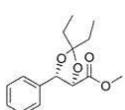
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.00 (t, J = 7.6, 1H), 1.06 (t, J = 7.4, 1H), 1.74 ~ 1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J = 3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84 ~ 3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J = 8.8, 1H), 7.30 ~ 7.43 (m, 5H)

【0283】

30

製造例 225 : (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233】



(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 217) 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 220) を用いた以外は実施例 223 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.6 g, 70 ~ 95%) を取得した。

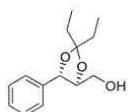
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0284】

製造例 226 : ((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234】



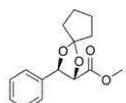
(4S, 5R) - メチル - 2 , 2 - デメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 218) の代わりに、(4R, 5S) - メチル - 2 , 2 - デメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 225) を用いた以外は実施例 224 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (6.5 g, 70 ~ 95%) を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0285】

製造例 227 : (2S, 3R) - 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235】



20

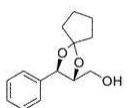
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 223 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.9 g, 50 ~ 75%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0286】

製造例 228 : ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール 30

【化236】



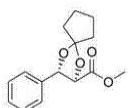
(4S, 5R) - メチル - 2 , 2 - デエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 223) の代わりに、(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 227) を用いた以外は実施例 224 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.7 g, 70 ~ 95%) を取得した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0287】

製造例 229 : (2R, 3S) - 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237】



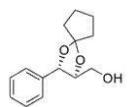
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 225 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、50~75%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 10

【0288】

製造例 230 : ((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

【化238】



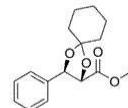
(2S,3R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 227) の代わりに、(2R,3S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボキシレート (製造例 229) を用いた以外は実施例 228 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、70~95%) を収得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0289】

製造例 231 : (2S,3R) - 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 30

【化239】



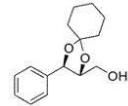
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 227 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.4 g、50~75%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 40

【0290】

製造例 232 : ((2R,3R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール

【化240】



(4S,5R) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 50

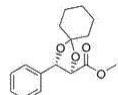
4 - カルボキシレート (製造例 223) の代わりに、 (2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 231) を用いた以外は実施例 224 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 0 g, 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【 0291 】

製造例 233 : (2R, 3S) - 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 241 】



10

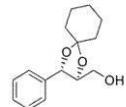
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例 229 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 2 g, 50 ~ 75 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【 0292 】

製造例 234 : ((2S, 3S) - 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 242 】



20

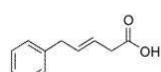
(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 231) の代わりに、 (2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボキシレート (製造例 233) を用いた以外は実施例 232 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 8 g, 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【 0293 】

製造例 235 : (E) - 5 - フェニルpent - 3 - エン酸

【 化 243 】



30

DMSO (65 mL) の中のマロン酸 (17 . 06 g, 163 . 96 mmol) 溶液を DMSO (4 mL) 中の AcOH (0 . 1 mL, 1 . 49 mmol) 及びビペリジン (0 . 15 mL, 1 . 49 mmol) 溶液で処理した。反応溶液を 65 ℃ に加温し、ヒドロケイ皮酸アルデヒド (10 g, 74 . 53 mmol) 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 65 ℃ で攪拌した。溶液を室温に冷却し、H₂O で取って Et₂O で抽出した。合わせた有機抽出物を 5 % 水性 KHSO₄ 及び塩水で洗い、MgSO₄ 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 (10 . 4 g, 75 ~ 90 %) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 3.19 (d, J = 6.9, 2H), 3.46 (d, J = 6.9, 2H), 5.69

40

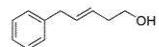
50

~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】



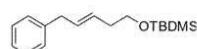
THF (66 mL) 中の LAH (LiAlH₄ 3.3 g, 86.73 mmol) の攪拌された溶液に THF (44 mL) 中の (E)-5-フェニルペント-3-エン酸 (製造例 235、11.0 g, 57.82 mmol) 溶液を 0 ℃ で滴下してから、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O で 0 ℃ でクエンチングし、セライトを用いてろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (7.2 g, 70~90%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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

【化245】



CH₂Cl₂ 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 MgSO₄ 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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】



CH₂Cl₂ (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 N₂ の下で加えた。混合物を 14 時間攪拌した。得られた混合物を CH₂Cl₂ で希釈して水洗し、MgSO₄ 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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】

10

20

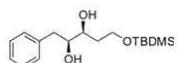
30

40

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-フェニルペント-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（8.7g、70~95%）を収得した。

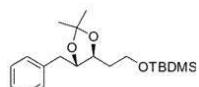
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



20

(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（9.5g、70~95%）を収得した。

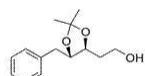
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52~1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J=5.5, 14.2, 2H), 3.64~3.69 (m, 2H), 3.80~3.88 (m, 2H), 7.18~7.27 (m, 5H)

【0299】

30

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 (115mL) 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、11.5g、32.80mmol）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1.0M、48.8mL、48.8mmol) 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（7.3g、80~95%）を生成した。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

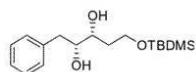
【0300】

製造例242：(2R, 3R)-5-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フ

50

エニルペンタン - 2 , 3 - ジオール

【化 250】



(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 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ）シラン（製造例 237）を用いた以外は実施例 220 と実質的に同様の方法で、標題化合物（10.6 g、70 ~ 95%）を収得した。

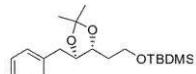
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0301】

製造例 243 : (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

【化 251】



20

(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、(2R, 3R) - 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 242）を用いた以外は実施例 221 と実質的に同様の方法で、標題化合物（11.5 g、70 ~ 95%）を収得した。

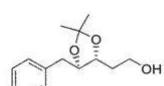
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52 ~ 1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J = 5.5, 14.2, 2H), 3.64 ~ 3.69 (m, 2H), 3.80 ~ 3.88 (m, 2H), 7.18 ~ 7.27 (m, 5H)

【0302】

30

製造例 244 : 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)エタノール

【化 252】



(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 - ((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）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（7.4 g、80 ~ 95%）を収得した。

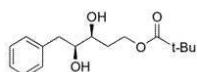
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0303】

製造例 245 : (3S, 4S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート

【化253】



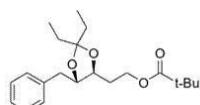
(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-5-フェニルペント-3-エニルピバレート(製造例238)を用いた以外は実施例239と実質的に同様の方法で、標題化合物(5.5g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0304】

製造例246：(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

【化254】



20

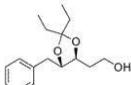
(2R,3S)-メチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例217)の代わりに、(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート(製造例245)を用いた以外は実施例23と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0305】

製造例247：2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール

【化255】



MeOH(10ml)の中に(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、1.0g、2.87mmol)の攪拌された溶液に、NaOMe(0.47g、8.61mmol)を加えてから45℃に加温した。混合物を14時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈して水洗し、MgSO₄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(0.7g、80~95%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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), 7.2~7.24 (m, 3H), 7.28~7.31 (m, 2H) 40

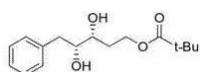
【0306】

製造例248：(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレ

50

一ト

【化256】



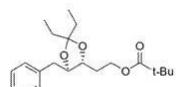
(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-5-フェニルペント-3-エニルピバレート(製造例238)を用いた以外は実施例242と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.5g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0307】

製造例249：(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257】



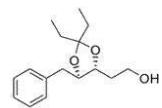
(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート(製造例245)の代わりに、(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート(製造例248)を用いた以外は実施例246と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0308】

製造例250：2-((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258】



(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-((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249)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(0.9g、80~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0309】

製造例251：2-((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

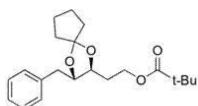
20

30

40

50

【化259】



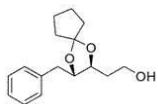
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 246 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 2 g、60 ~ 85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 10

【0310】

製造例 252 : 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) エタノール

【化260】



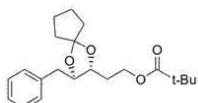
(2 - ((4S,5S)-5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 246) の代わりに、2 - ((2S,3S)-3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 251) を用いた以外は実施例 247 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 7 g、80 ~ 95%) を収得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0311】

製造例 253 : 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 30

【化261】



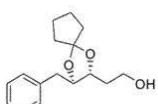
3 - ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例 249 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 7 g、60 ~ 85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 40

【0312】

製造例 254 : 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) エタノール

【化262】



2 - ((2S,3S)-3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 50

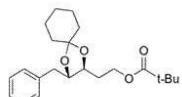
-イル)エチルピバレート(製造例251)の代わりに、2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例253)を用いた以外は実施例252と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、80~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 10

【化263】



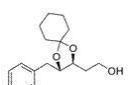
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例251と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 20

【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 10

【化264】



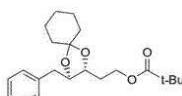
2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例253)の代わりに、2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例255)を用いた以外は実施例254と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.0g、80~95%)を収得した。 30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート 40

【化265】



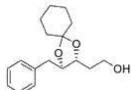
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例253と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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) 50

【0316】

製造例 258 : 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) エタノール

【化266】



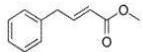
2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 255) の代わりに、2 - ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 257) を用いた以外は実施例 256 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.1 g、80 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0317】

製造例 259 : (E) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート

【化267】



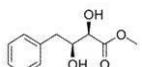
トルエン (500 ml) の中のフェニル酢酸アルデヒド (5.0 g、41.61 mmol) の溶液にメチル (トリフェニルホスホアニリデン) アセテート (13.9 g、1.61 mmol) を加えた。反応混合物を還流下で 3 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈して水洗し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製生成物を 0 °C でエーテル / ヘキサン (= 1 : 1, v/v) に添加してから 30 分間攪拌した。残った液を濃縮してからシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (5.9 g、70 ~ 90%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0318】

製造例 260 : (2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

【化268】



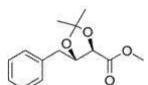
(E) - 5 - フェニルpent - 3 - エニルピバレート (製造例 238) の代わりに、(E) - メチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート (製造例 259) を用いた以外は実施例 245 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0319】

製造例 261 : (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

【化269】



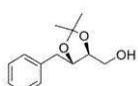
(2S,3S)-5-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルペンタン-2,3-ジオール(製造例239)の代わりに、(2R,3S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260)を用いた以外は実施例240と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.1g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0320】

製造例262：((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270】



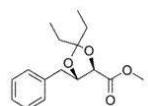
(4S,5R)-メチル-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート(製造例233)の代わりに、(4R,5S)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例261)を用いた以外は実施例234と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.3g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0321】

製造例263：(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271】



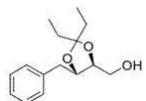
3-ペンタノン(5mL、47.55mmol)中の(2R,3S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260、2.0g、9.51mmol)の攪拌された溶液に、触媒量のH₂S0₄(0.051mL、0.951mmol)を室温で加えた。混合物を20時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈して水洗し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。未精製の化合物をシリカガルカラムで精製して標題化合物(1.2g、50~75%)を生成した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0322】

製造例264：((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

【化272】



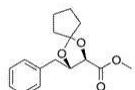
(4R,5S)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例261)の代わりに、(4R,5S)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例263)を用いた以外は実施例262と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0323】

製造例265：(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273】



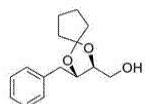
3-ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例263と実質的に同様の方法で、標題化合物(1,3g、60~85%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0324】

製造例266：((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

【化274】



(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263)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265)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(0.8g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0325】

製造例267：(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

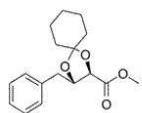
10

20

30

40

【化275】



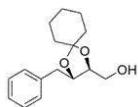
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例265と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0326】

製造例268：((2S,3S)-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276】



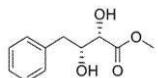
(2R,3S)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボキシレート(製造例265)の代わりに、(2R,3S)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート(製造例267)を用いた以外は実施例266と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、70~95%)を収得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0327】

製造例269：(2S,3R)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート

【化277】



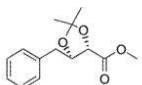
(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルpent-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-メチル-4-フェニルブタ-2-エノエート(製造例259)を用いた以外は実施例242と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.5g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0328】

製造例270：(4S,5R)-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278】



(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、(2S,3R)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタ

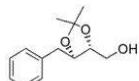
ノエート(製造例269)を用いた以外は実施例261と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.4g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0329】

製造例271：((4R,5R)-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279】



10

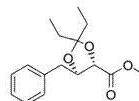
(4R,5S)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例261)の代わりに、(4S,5R)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例270)を用いた以外は実施例262と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0330】

製造例272：(4S,5R)-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280】



30

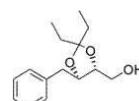
(2R,2S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260)の代わりに、(2S,3R)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例269)を用いた以外は実施例263と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、50~75%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0331】

製造例273：((4R,5R)-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281】



40

(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263)の代わりに、(4S,5R)-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272)

50

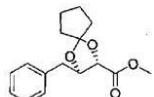
)を用いた以外は実施例264と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0332】

製造例274:(2S,3R)-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282】



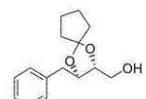
3-ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例272と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0333】

製造例275:(2R,3R)-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283】



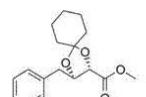
(2R,3S)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボキシレート(製造例265)の代わりに、(2S,3R)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボキシレート(製造例274)を用いた以外は実施例266と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0334】

製造例276:(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

【化284】



シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンノンを用いた以外は実施例274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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0335】

製造例277:(2R,3R)-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

10

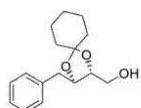
20

30

40

50

【化285】



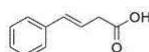
(2R,3S)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート(製造例267)の代わりに、(2S,3R)-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボキシレート(製造例276)を用いた以外は実施例268と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、70~95%)を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0336】

製造例278：(E)-4-フェニルブタ-3-エン酸

【化286】



20

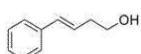
ピリジン(25.0mL)中の2-フェニル酢酸アルデヒド(5.0g、32.3mmol)及びマロン酸(4.0g、38.8mmol)の攪拌された溶液に触媒量のピペリジン(0.64mL、6.46mmol)を加えてから加熱して還流した。3時間後に、得られた混合物を室温に冷却して減圧下で濃縮した。未精製生成物を2NHClにゆっくりと加えた。白色沈殿物を濾過除去し真空下で乾燥させて標題化合物(3.5g、55~80%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0337】

製造例279：(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール 30

【化287】



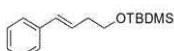
THF(40mL)中のZn(BH₄)₂(40.0mL、20.0mmol)の攪拌された溶液にTHF(5mL)中の溶液1(2.0g、10.0mmol)を0で滴下してから加熱して5時間還流した。反応混合物をH₂Oで0でクエンチングし、セライトを用いてろ過し、EtOAcで洗浄して無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)上で乾燥させ、ろ過及び濃縮した。未精製の化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物(1.0g、50~75%)を生成した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0338】

製造例280：(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288】



50

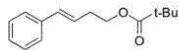
(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)の代わりに、(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール(製造例279)を用いた以外は実施例237と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.7g、80~98%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 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

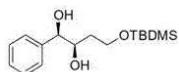
(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)の代わりに、(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール(製造例279)を用いた以外は実施例238と実質的に同様の方法で、標題化合物(10.8g、75~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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-フェニルブータン-1,2-ジオール

【化290】



20

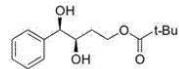
(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-3次-ブチルジメチル(4-フェニルブタ-3-エニルオキシ)シラン(製造例280)を用いた以外は実施例239と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



30

(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(8.7g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

40

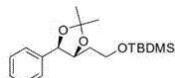
50

dd, $J = 4.0, 7.2, 12.6, 1H$), 4.49 (d, $J = 5.6, 1H$), 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】



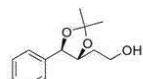
(2R,3S)-メチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロパノエート(製造例217)の代わりに、(1R,2R)-4-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1,2-ジオール(製造例282)を用いた以外は実施例218と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.6g、70~95%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, 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, $J = 1.6, 7.6, 1H$)

【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】



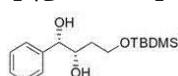
(2-(4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)(3次-ブチル)ジメチルシラン(製造例243)の代わりに、3次-ブチル(2-(4R,5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例284)を用いた以外は実施例244と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.4g、80~95%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, 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, $J = 1.6, 7.6, 1H$)

【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%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, 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, $J = 1.2, 7.6,$

10

20

30

40

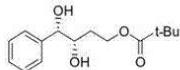
50

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】



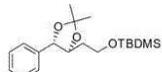
(E)-3次-ブチルジメチル(4-フェニルブタ-3-エニルオキシ)シラン(製造例280)の代わりに、(E)-4-フェニルブタ-3-エニルピバレート(製造例281)を用いた以外は実施例286と実質的に同様の方法で、標題化合物(10.4g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



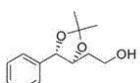
(1R,2R)-4-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブータン-1,2-ジオール(製造例282)の代わりに、(1S,2S)-4-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1,2-ジオール(製造例286)を用いた以外は実施例284と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

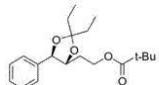
30

40

50

製造例 290 : 2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - デキサル - 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】



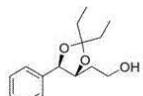
(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - デキサル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (製造例 263) の代わりに、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 283) を用いた以外は実施例 264 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1.8 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 - ((4R, 5R) - 2, 2 - デキサル - 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】



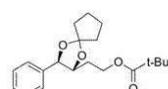
2 - ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 257) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - デキサル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 290) を用いた以外は実施例 258 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.9 g, 80 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0350】

製造例 292 : 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】

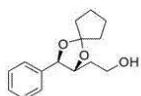
製造例 293 : 2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

10

20

40

【化301】



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290)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)エチルピバレート(製造例292)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(0.9g、80~95%)を取得した。

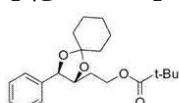
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0352】

製造例294：2 - ((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

【化302】



20

シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例292と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.0g、60~85%)を取得した。

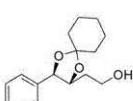
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.14 (s, 9H), 1.67~1.83 (m, 4H), 1.88~2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J = 6.0, 8.4, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.21~4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J = 8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0353】

製造例295：2 - ((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

【化303】

30



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)エチルピバレート(製造例292)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)エチルピバレート(製造例294)を用いた以外は実施例293と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、80~95%)を取得した。

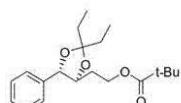
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0354】

製造例296：2 - ((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304】



50

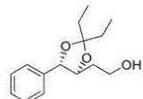
(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-4-フェニルブチルピバレート(製造例283)の代わりに、(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-4-フェニルブチルピバレート(製造例287)を用いた以外は実施例290と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



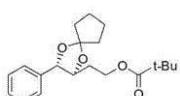
2-((2R,3R)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例294)の代わりに、2-((4S,5S)-2,2-ジエチル-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例296)を用いた以外は実施例295と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



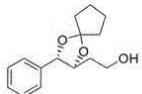
3-ペンタノンの代わりにシクロペタノンを用いた以外は実施例296と実質的に同様の方法で、標題化合物(2.4g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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(0.7g、50%)を収得した。

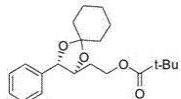
、80～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

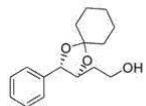
シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサンを用いた以外は実施例298と実質的に同様の方法で、標題化合物（2.4g、60～85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【化309】



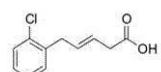
2-((2S,3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート（製造例298）の代わりに、2-((2S,3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート（製造例300）を用いた以外は実施例299と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.2g、80～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



30

ヒドロケイ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。

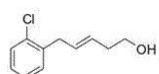
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 3.15 (dd, J = 0.8, 6.8, 2H), 3.53 (d, J = 6.4, 2H), 5.61～5.69 (m, 1H), 5.75～5.82 (m, 1H), 7.16～7.28 (m, 3H), 7.36～7.38 (m, 1H)

【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

40

【化311】



(E)-5-(2-クロロフェニル)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%)を取得した。

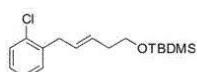
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ = 2.33(dq, J = 1.0, 6.5, 2H), 3.50(dd, J = 1.8, 5.0, 2H), 3.67(q, J = 6.0, 2H), 5.45~5.53(m, 1H), 5.70~5.77(m, 1H), 7.15~7.37(m, 4H)

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312】



(E)-5-(2-クロロフェニル)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%)を取得した。

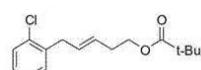
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ = 0.60(s, 6H), 0.90(s, 9H), 2.28(dq, J = 1.0, 6.7, 2H), 3.47(d, J = 6.4, 2H), 3.65(t, J = 6.8, 2H), 5.49~5.56(m, 1H), 5.62~5.70(m, 1H), 7.14~7.36(m, 4H)

20

【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313】



30

(E)-5-(2-クロロフェニル)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%)を取得した。

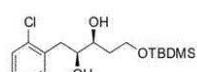
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ = 1.18(s, 9H), 2.36(q, J = 6.7, 2H), 3.45(d, J = 6.4, 2H), 4.08(t, J = 6.6, 2H), 5.43~5.50(m, 1H), 5.63~5.70(m, 1H), 7.12~7.35(m, 4H)

40

【0364】

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314】



(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

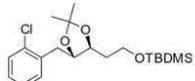
的に同様の方法で、標題化合物（2.8 g、90%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0365】

製造例307：(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

【化315】



10

(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）の代わりに、(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）を用いた以外は実施例240と実質的に同様の方法で、標題化合物（3.6 g、75~90%）を収得した。

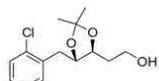
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, J = 6.5, 2H), 3.05 (dq, J = 5.8, 15.1, 2H), 3.70~3.80 (m, 2H), 3.86~3.93 (m, 1H), 3.97~4.02 (m, 1H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

20

【0366】

製造例308：2-(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316】



30

(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（3.2 g、80~95%）を収得した。

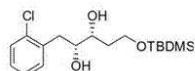
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50~1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J = 5.4, 1H), 2.82 (dd, J = 5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J = 5.5, 2H), 3.86 (dt, J = 3.2, 8.4, 1H), 3.92~3.97 (m, 1H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

40

【0367】

製造例309：(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

【化317】



(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-

50

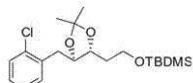
3 - エニルオキシ)ジメチルシラン(製造例 304)を用いた以外は実施例 242 と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.4 g、90%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



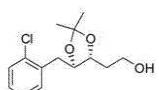
(2S,3S)-5-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ペンタン-2,3-ジオール(製造例 306)の代わりに、(2R,3R)-5-(3次-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ペンタン-2,3-ジオール(製造例 309)を用いた以外は実施例 307 と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.6 g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



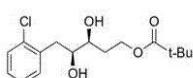
(2-(4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)(3次-ブチル)ジメチルシラン(製造例 240)の代わりに、(2-(4S,5S)-5-(2クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)(3次-ブチル)ジメチルシラン(製造例 307)を用いた以外は実施例 241 と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.0 g、80~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)ペンチルビバレート

【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

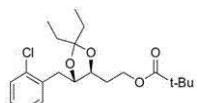
チルシラン（製造例 304）の代わりに、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エニルピバレート（製造例 305）を用いた以外は実施例 306 と実質的に同様の方法で、標題化合物（6.0 g、70~95%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



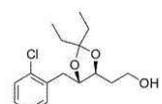
(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート（製造例 245）の代わりに、(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート（製造例 312）を用いた以外は実施例 246 と実質的に同様の方法で、標題化合物（1.7 g、70~95%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



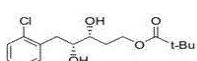
2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート（製造例 246）の代わりに、2-((4S,5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート（製造例 313）を用いた以外は実施例 247 と実質的に同様の方法で、標題化合物（0.9 g、80~95%）を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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）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%）を取得した。

10

20

30

40

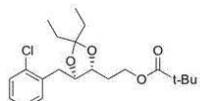
50

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 (1.7g, 70~95%) を収得した。

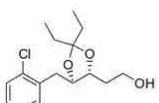
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 0.90 (t, J = 7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58~1.66 (m, 4H), 1.70~1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J = 5.6, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.94~3.99 (m, 1H), 4.15~4.25 (m, 2H), 7.18~7.24 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

【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 (0.9g, 80~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

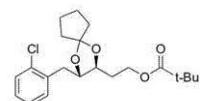
【0376】

30

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 (1.2g, 60~85%) を収得した。

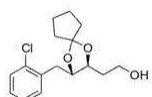
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J = 6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【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】



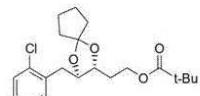
2-(4R,5R)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例316)の代わりに、2-(2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)を用いた以外は実施例317と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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。

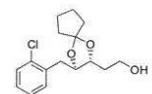
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J = 6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【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】



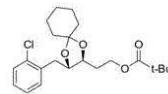
2-(2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)の代わりに、2-(2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例320)を用いた以外は実施例319と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、80~95%)を収得した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

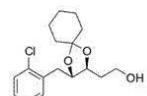
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例318と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0381】

製造例323：2-(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

【化331】



10

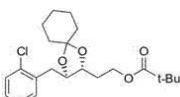
2-(2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例320)の代わりに、2-(2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例322)を用いた以外は実施例321と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0382】

製造例324：2-(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)エチルピバレート

【化332】



30

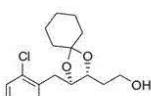
シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサンを用いた以外は実施例320と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.5g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0383】

製造例325：2-(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

【化333】



40

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(製造例322)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)エチルピバレート(製造例324)を用いた以外は実施例323と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9g、80~95%)を収得した。

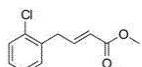
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.51~1.64 (m, 8H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.59~2.63 (m, 1H), 3.06 (d, J=6.0, 2H), 3.76~3.78 (m, 2H), 3.89

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】



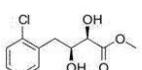
フェニル酢酸アルデヒドの代わりに、2-クロロフェニル酢酸アルデヒドを用いた以外は実施例259と実質的に同様の方法で、標題化合物 (5.0 g, 65 ~ 85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



10

20

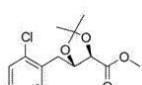
(E)-メチル-4-フェニルブタ-2-エノエート(製造例259)の代わりに、(E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブタ-2-エノエート(製造例326)を用いた以外は実施例260と実質的に同様の方法で、標題化合物 (3.0 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【化336】



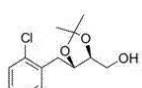
(2R,3S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260)の代わりに、(2R,3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート(製造例327)を用いた以外は実施例261と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g, 70 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



40

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。

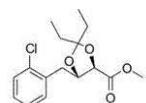
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.43 (s, 6H), 1.83 (q, J = 4.3, 1H), 3.06 ~ 3.17 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 4.6, 7.4, 12.0, 1H), 3.68 (ddd, J = 3.2, 5.2, 12.0, 1H), 3.91 (ddd, J = 3.3, 4.7, 8.0, 1H), 4.22 ~ 4.27 (m, 1H), 7.20 ~ 7.26 (m, 2H), 7.35 ~ 7.40 (m, 2H)

10

【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。

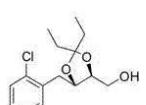
¹H NMR (400Hz, CDCl₃) : δ = 0.93 (t, J = 7.4, 6H), 1.67 ~ 1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, J = 8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J = 4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, J = 8.4, 1H), 4.42 ~ 4.47 (m, 1H), 7.18 ~ 7.26 (m, 2H), 7.37 ~ 7.40 (m, 2H)

20

【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】



30

(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。

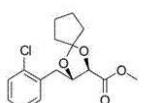
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 0.93 (dt, J = 2.1, 7.5, 6H), 1.62 ~ 1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J = 4.3, 1H), 3.11 (ddd, J = 6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J = 4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64 ~ 3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd, J = 3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18 ~ 4.24 (m, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 2H), 7.36 ~ 7.39 (m, 2H)

40

【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】



50

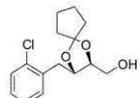
3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 330 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.8 g、60~85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 333 : ((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】



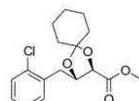
(4R,5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例 330)の代わりに、(2R,3S)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボキシレート(製造例 332)を用いた以外は実施例 331 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0392】

製造例 334 : (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】



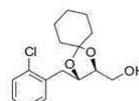
シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサンを用いた以外は実施例 332 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g、60~85%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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 335 : ((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】



(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]ノナン-2-カルボキシレート(製造例 332)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 334)を用いた以外は実施例 333 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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,

10

20

30

40

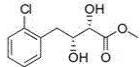
50

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

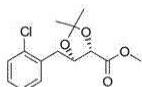
(E)-メチル-4-フェニルブタ-2-エノエート(製造例259)の代わりに、(E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブタ-2-エノエート(製造例326)を用いた以外は実施例269と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.5g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

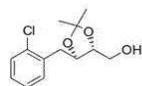
(2R,3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート(製造例327)の代わりに、(2S,3R)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート(製造例336)を用いた以外は実施例328と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.4g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



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(2.7g、70~95%)を取得した。

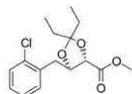
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.41 (s, 6H) , 1.79 (q, J = 4.3, 1H) , 2.83 (dd, J = 6.2, 13.8, 1H) , 3.07 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H) , 3.29 (ddd, J = 4.7, 7.5, 12.1, 1H) , 3.54 (ddd, J = 2.8, 5.2, 12.0, 1H) , 3.83 (ddd, J = 3.9, 3.9, 7.1, 1H) , 4.15 (q, J = 7.1, 1H) , 7.22~7.32 (m, 5H)

50

【0397】

製造例339：(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

【化347】



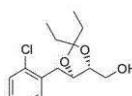
(2R,3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート(製造例327)の代わりに、(2S,3R)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例336)を用いた以外は実施例330と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~75%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0398】

製造例340：((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)メタノール

【化348】



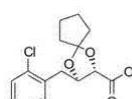
(4S,5R)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例337)の代わりに、(4S,5R)-メチル-(5-2-クロロ)ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(製造例339)を用いた以外は実施例338と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.5g、70~95%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0399】

製造例341：(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

【化349】



3-ペントノンの代わりに、クロロペタノンを用いた以外は実施例339と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.5g、60~85%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0400】

製造例342：((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)メタノール

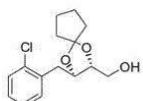
10

20

30

40

【化350】



(4S,5R)-メチル-3-(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339)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341)を用いた以外は実施例340と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.4g、70~95%)を取得した。

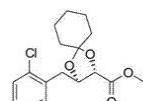
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0401】

製造例343：(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351】



20

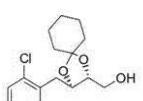
シクロペタノンの代わりにシクロヘキサンを用いた以外は実施例341と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9g、60~85%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0402】

製造例344：((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352】



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341)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343)を用いた以外は実施例342と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70~95%)を取得した。

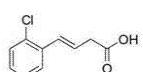
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.38~1.45 (m, 2H), 1.58~1.63 (m, 8H), 1.84 (q, J = 4.3, 1H), 3.11 (ddd, J = 7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd, J = 4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 4.21~4.26 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

40

【0403】

製造例345：(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン酸

【化353】



50

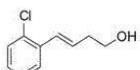
フェニル酢酸アルデヒドの代わりに、2-(2-クロロフェニル)アセトアルデヒドを用いた以外は実施例278と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.0g、55~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

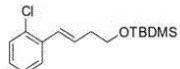
(E)-4-フェニルブタ-3-エン酸(製造例278)の代わりに、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン酸(製造例345)を用いた以外は実施例279と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.2g、55~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【化355】



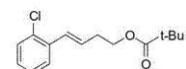
(E)-4-フェニルブタ-3-エン-1-オール(製造例279)の代わりに、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブタ-3-エン-1-オール(製造例346)を用いた以外は実施例280と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.1g、80~98%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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】



30

(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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

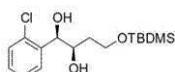
【0407】

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

40

50

【化357】



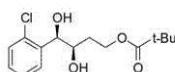
(E)-3次-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エニルオキシ)シラン(製造例237)の代わりに、(E)-3次-ブチルジメチル(4-2-クロロフェニル)ブタ-3-エニルオキシ)シラン(製造例347)を用いた以外は実施例282と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0408】

製造例350:(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358】



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347)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348)を用いた以外は実施例349と実質的に同様の方法で、標題化合物(3.2g、70~95%)を収得した。

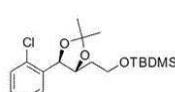
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (s, 9H), 1.76~1.84 (m, 1H), 1.90~1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J=4.4, 1H), 2.86 (d, J=5.2, 1H), 3.84~3.90 (m, 1H), 4.14~4.21 (m, 1H), 4.35~4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J=5.0, 1H), 7.23~7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0409】

30

製造例351:3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359】



(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、(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349)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(0.8g、70~95%)を収得した。

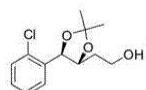
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 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)

【0410】

製造例352:2-((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360】



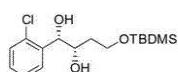
3次 - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 284) の代わりに、3次 - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 351) を用いた以外は実施例 285 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 7 g 、 80 ~ 95 %) を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0411】

製造例 353 : (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) プタン - 1 , 2 - ジオール

【化361】



20

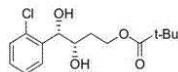
(E) - 3 次 - ブチルジメチル (4 - フェニルブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 280) の代わりに、(E) - 3 次 - ブチルジメチル (4 - (2 - クロロフェニル) ブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 347) を用いた以外は実施例 286 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0 . 7 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0412】

製造例 354 : (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362】



30

((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 347) 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 348) を用いた以外は実施例 353 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。 40

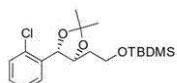
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.19 (s, 9H), 1.76 ~ 1.84 (m, 1H), 1.90 ~ 1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4, 1H), 2.86 (d, J = 5.2, 1H), 3.84 ~ 3.90 (m, 1H), 4.14 ~ 4.21 (m, 1H), 4.35 ~ 4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.0, 1H), 7.23 ~ 7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)

【0413】

製造例 355 : 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363】



(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349)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353)を用いた以外は実施例351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。

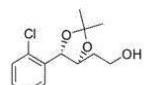
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0414】

製造例356：2-((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364】



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351)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355)を用いた以外は実施例352と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.3g、80~95%)を収得した。

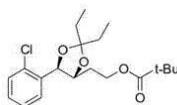
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J=3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J=15.6, 1H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

30

【0415】

製造例357：2-((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365】



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283)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350)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(0.8g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

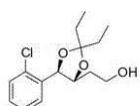
【0416】

製造例358：2-((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366】



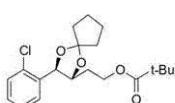
2-((4R,5R)-2,2-ジエチル-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例290)の代わりに、2-((4R,5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例357)を用いた以外は実施例291と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.6g、80~95%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0417】

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367】



20

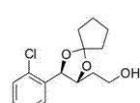
3-ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例357と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.8g、60~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0418】

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368】



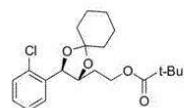
2-((4R,5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例357)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例359)を用いた以外は実施例358と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.5g、80~95%)を収得した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0419】

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369】



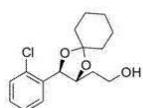
シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いた以外は実施例359と実質的に同様の方法で、標題化合物(1.0g、60~85%)を獲得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0420】

製造例362：2-((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)エタノール

【化370】



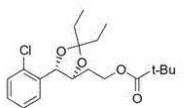
2-((2R,3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例359)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例361)を用いた以外は実施例360と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.6g、80~95%)を獲得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0421】

製造例363：2-((4S,5S)-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371】



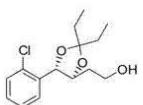
(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート(製造例350)の代わりに、(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート(製造例354)を用いた以外は実施例357と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.7g、70~95%)を獲得した。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0422】

製造例364：2-((4S,5S)-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372】



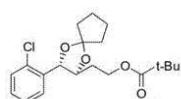
2 - ((4R, 5R) - 2, 2 - デキサル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - デオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 357) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - デキサル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - デオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 363) を用いた以外は実施例 358 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.5 g, 80 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【0423】

製造例 365 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - デオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート

【化373】



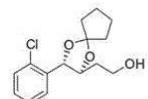
3 - ペンタノンの代わりに、シクロペタノンを用いた以外は実施例 363 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.6 g, 60 ~ 85%) を収得した。 20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0424】

製造例 366 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - デオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

【化374】



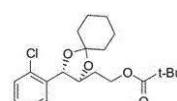
2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - デキサル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - デオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 363) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - デオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 365) を用いた以外は実施例 364 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.4 g, 80 ~ 95%) を収得した。 30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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)

【0425】

製造例 367 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - デオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート

【化375】



シクロペタノンの代わりに、シクロヘキサン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 (0.7 g, 60 ~ 85%) を収得した。 50

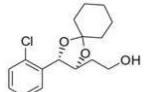
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 1.15 (s, 9H), 1.70 ~ 1.94 (m, 10H), 2.06 ~ 2.09 (m,

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)

【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

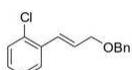
2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例365) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例367) を用いた以外は実施例366と実質的に同様の方法で、標題化合物 (0.4g, 80 ~ 95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = 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

【化377】



20

T H F 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 度順に添加した。反応混合物を 18 時間室温で攪拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物を 0 度 H₂O 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 H₂O で洗浄してから、MgSO₄ 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。

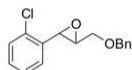
30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 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

CH₂Cl₂ (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 度少量加えた。混合物を 18 時間室温で攪拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物を 0 度 H₂O 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 H₂O で洗浄してから、MgSO₄ 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。

50

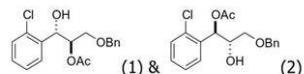
発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物(4.3g、60~80%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.42-7.24 (m, 9H), 4.68 (d, J=14.8, 2H), 4.18 (d, J=2Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.14 (qt, J=2.4Hz, 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】



酢酸(78mL)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、4.3g、15.6mmol)の溶液にセリウムアンモニウムニトロート(1.71g、3.1mmol)を室温で加えた。混合物を18時間室温で攪拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0で飽和NaHC₀₃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H₂Oで洗浄してから、MgSO₄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)(1.2g、23%)、標題化合物(2)(1.8g、34%)を生成した。

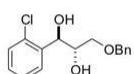
(1) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.55-7.22 (m, 9H), 5.41 (t, J=5Hz, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H, -OH), 2.09 (s, 3H).

(2) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.46-7.24 (m, 9H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -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)

【化380】



MeOH(36mL)及びH₂O(4mL)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、3g、8.9mmol)の溶液にK₂C₀₃(3.69g、26.7mmol)を0で加えた。混合物を1.5時間0で攪拌した。TLCがSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を0でH₂O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H₂Oで洗浄してから、MgSO₄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(2.4g、80~95%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.50 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 5.28 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.46 (d, J=6Hz, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 3.02 (d, J=5.2Hz, -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

10

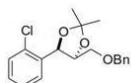
20

30

40

50

【化381】



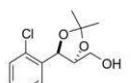
CH_2Cl_2 (40 mL) 中の (\pm) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 372, 2.4 g、8.2 mmol) の溶液に p - トルエンスルホニルクロリド (15.2 g、0.08 mmol) 及びジメトキシプロパン (8.4 mL、9.84 mmol) を 0 度順に加えた。混合物を 1.5 時間室温で攪拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物を H_2O でケンチングしてから EtOAc で抽出した。水性層を EtOAc で抽出し分離した。合わせた有機層を H_2O で洗浄してから、MgSO₄ 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。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0432】

製造例 374 : 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382】



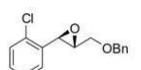
EtOAc (33 mL) 中の (\pm) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (製造例 373, 2.2 g、6.6 mmol) の溶液に炭素 (0.11 g) 上の 10% Pd/C を室温で加えた。混合物を 1 時間室温で H_2 (g) 下で攪拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物をセライトパッドを用いてろ過させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (1.5 g、80~95%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0433】

製造例 375 : (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383】



DME - DMM (3:1, v/v) (185 mL) 中の (E) - 1 - (3 - (ベンジルオキシ) プロブ - 1 - エニル) - 2 - クロロベンゼン (製造例 369, 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^{-4} aq. EDTA 中の 0.2 M K₂CO₃ - AcOH、緩衝剤 pH = 8.0) (185 mL) 及び Bu₄NHSO₄ (0.26 g、0.75 mmol) を加えた。混合物を 0 度に冷却した後、 4×10^{-4} aq. EDTA (100 mL) 中のオキソ (Oxone) (15.76 g、25.64 mmol) の溶液、及び 4×10^{-4} aq. EDTA (100 mL) 中の K₂CO₃ (13.6 g、98.47 mmol) の溶液を順に 0 度で 3.5 時間シリングポンプを用いて滴下した。反応混合物を 14 時間 0 度攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を H_2O でクエンチングしてから $E t O A c$ で抽出した。水性層を $E t O A c$ 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、 MgS_0_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。

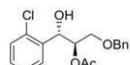
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 3.14 (qt, $J = 2.4Hz$, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.6, 2.8Hz$, 1H), 4.18 (d, $J = 2Hz$, 1H), 4.68 (d, $J = 14.8, 2Hz$, 2H), 7.42-7.24 (m, 9H),

【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

10

【化384】



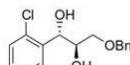
酢酸 (55mL) 中の (\pm) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン (製造例 370、2.9 g、10.55mmol) の溶液にセリウムアンモニウムトレート (1.15 g、2.11mmol) を室温で加えた。混合物を 18 時間室温で攪拌した。TLC が SM の完全な消耗を見せた。反応混合物を 0 で飽和 $NaHC O_3$ により pH 7 でクエンチングしてから $E t O A c$ で抽出した。水性層を $E t O A c$ で抽出し分離した。合わせた有機層を H_2O で洗浄してから、 MgS_0_4 上で乾燥させ、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, $J = 5.2Hz$, -OH), 3.67-3.55 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 9.6Hz$, 2H), 6.31 (d, $J = 5.6Hz$, 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】



$MeOH$ (16.2mL) 及び H_2O (1.8mL) 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, 3.58mmol) の溶液に $K_2C O_3$ (1.48 g, 10.74mmol) を 0 で加えた。混合物を 1.5 時間 0 で攪拌した。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 $E t O A c$ で抽出した。水性層を $E t O A c$ 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、 MgS_0_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, $J = 5.2Hz$, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 6Hz$, 2H), 5.28 (t, $J = 4.8Hz$, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.2Hz$, 1H).

【0436】

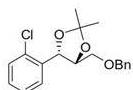
製造例 378 : (4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン

20

30

40

【化386】



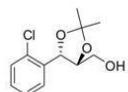
(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール（製造例372）の代わりに、(1S,2R)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール（製造例377）を用いた以外は実施例371と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.84g、85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, J = 12Hz, 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

【0437】

製造例379：((4S,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387】



(±)-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373）の代わりに、(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（製造例378）を用いた以外は実施例372と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.58g、95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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 = 6.8Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, J = 7.4, 1.6, 1H). 20

【0438】

【表1】

スルファメート化合物の実施例

No	R ₃ ·R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	キラル-1	キラル-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 ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R

10

20

30

40

66*	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH ₂	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH ₂	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH ₂	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH ₂	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH ₂	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
72	2-NH ₂	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
73	2-NH ₂	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
74	2-NH ₂	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
75	2-NH ₂	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
76	2-NH ₂	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
77	2-NO ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO ₂	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO ₂	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO ₂	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO ₂	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO ₂	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
84	2-NO ₂	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
85	2-NO ₂	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
86	2-NO ₂	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
87	2-NO ₂	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
88	2-NO ₂	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S

10

20

30

89	2-NO ₂	0	0	シクロカルボニル		H	H	R	R
90	2-NO ₂	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

10

20

30

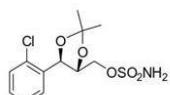
40

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 : ((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)メチルスルファメート

【化388】



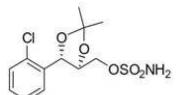
100m1 フラスコに、アセトニトリル(2.26m1、43.2mmol)を加えて0に冷却した。クロロスルホニルイソシアネート(1.5m1、17.3mmol)及び蟻酸(0.65m1、17.3mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌した。N,N-ジメチルアセトアミド(13.2m1、142.7mmol)中の((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6、1.05g, 4.3mmol)を0でゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をH₂OでクエンチングしてからEtOAcで抽出し、H₂Oで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)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化合物(1.00g、50~80%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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), 7.28~7.56 (m, 4H)

【0440】

実施例 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)メチルスルファメート

【化389】

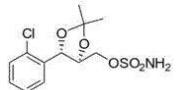


100mL RB フラスコに、10.0g (41.2mmol) のアセトニドアルコール3、トルエン50m1、スルファミド7.92g (82.4mmol) 及びピリジン13.0g (165mmol) をRTで混合した。混合物を1.5時間還流した(バス温度135)。反応混合物を室温に冷却してから溶液を27.5m1 (82.4mmol) の3NNaOH溶液で抽出した。水性層をトルエン50m1で洗浄した。混合物にメタノール50m1及び水35m1を加えて酢酸をゆっくり添加することによりpH6.0に酸性化し、標題化合物(9.9g、60~80%)を収得した。

【0441】

実施例 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)メチルスルファメート

【化390】



((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)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例7、27)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(2.30g, 50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.12~4.07 (m, 1H), 4.54~4.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.37 (d, J=8.8, 1H), 7.29~7.65 (m, 4H)

【0442】

10

20

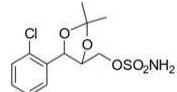
30

40

50

実施例 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】



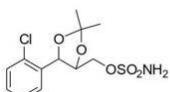
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 8) を用いた以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、標題化合物 (1 . 74 g, 50 ~ 80 %) を 10 収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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 ~ 7.65 (m, 4H)

【 0 4 4 3 】

実施例 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 374 (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, 50 ~ 80 %) を 374 収得した。

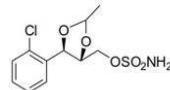
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.11 ~ 4.10 (m, 1H), 4.5 0 ~ 4.42 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.35 (d, J = 8.4, 1H) 7.28 ~ 7.65 (m, 4H)

【 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】



30

((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 61) 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, 55 ~ 75 %) を 40 収得した。

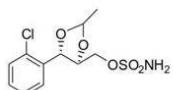
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.22 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.08 (d, J = 7.0, 1H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 7.26 ~ 7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).

【 0 4 4 5 】

40

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394】



((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-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例63)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(2.1g、55~75%)を取得した。

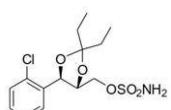
10

¹H 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).

【0446】

実施例7：((4R,5R)-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395】



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)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例65)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(1.5g、50~80%)を取得した。

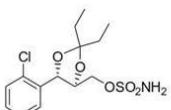
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)

【0447】

30

実施例8：((4S,4S)-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396】



((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)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例67)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、50~80%)を取得した。

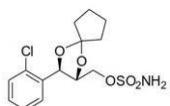
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0448】

実施例9：((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)メチルスルファメート

【化397】



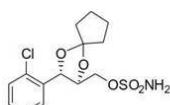
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例69)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(2.2g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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)

【0449】

実施例10：((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)メチルスルファメート

【化398】



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-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71)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、50~80%)を収得した。

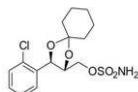
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.64~1.75 (m, 4H), 1.85~19.9 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)

【0450】

30

実施例11：((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)メチルスルファメート

【化399】



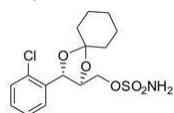
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例73)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.4g、50~80%)を収得した。 40

¹H 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)

【0451】

実施例12：((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)メチルスルファメート

【化400】



((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(1.2g、50~80%)を取得した。

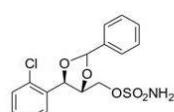
10

¹H 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)

【0452】

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401】



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(1.3g、50~80%)を取得した。

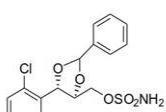
¹H NMR (400MHz, DMSO) 4.25 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.55 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

30

【0453】

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402】



((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(2.1g、50~80%)を取得した。

40

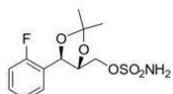
¹H NMR (400MHz, DMSO) 4.28 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.58 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

【0454】

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403】



((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13)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。

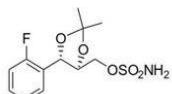
10

¹H 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)

【0455】

実施例16：((4S,5S)-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404】



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-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15)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、50~80%)を収得した。

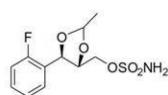
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23 (d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J=8.4, 1H), 7.2~7.58 (m, 4H)

【0456】

実施例17：((4R,5R)-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405】



((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-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例84)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(2.5g、55~75%)を収得した。

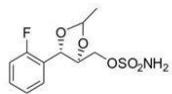
40

¹H 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).

【0457】

実施例18：((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)メチルスルファメート

【化406】



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。

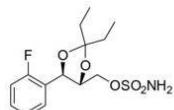
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.18 (d, J=7.0, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

【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。

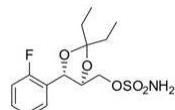
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)

【0459】

20

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】



((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。

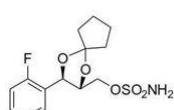
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 10H), 4.14 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.65 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.60 (m, 4H)

【0460】

30

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

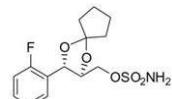
ソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 9 2) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1 . 5 g 、 50 ~ 80 %) を収得した。

¹H 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)

【 0 4 6 1 】

実施例 2 2 : ((2 S , 3 S) - 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 】



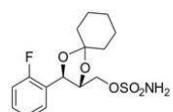
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 9 4) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (1 . 0 g 、 50 ~ 80 %) を収得した。

¹H 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 6 2 】

実施例 2 3 : ((2 R , 3 R) - 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 】



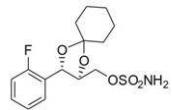
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 9 6) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0 . 9 g 、 50 ~ 80 %) を収得した。

¹H 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 6 3 】

実施例 2 4 : ((2 S , 3 S) - 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 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 - 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 ~ 80 %) を収得した。

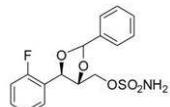
、50～80%）を収得した。

¹H 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

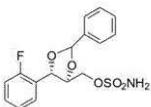
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例6）の代わりに、((4R,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例100）を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物（1.0g、50～80%）を収得した。

¹H 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)

【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

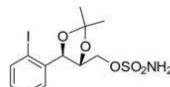
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例6）の代わりに、((4S,5S)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例102）を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物（0.8g、50～80%）を収得した。

¹H 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

【化415】



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、((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

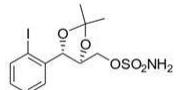
、50～80%）を収得した。

¹H 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

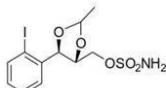
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例6）の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例23）を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物（1.0g、50～80%）を収得した。

¹H 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

【化417】



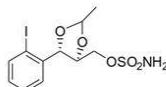
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例6）の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール（製造例107）を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物（1.7g、50～80%）を収得した。

¹H 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。

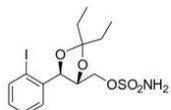
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 4.22 (dt, J = 3.3, J = 7.0, 1H), 5.08 (d, J = 7.0, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).

50

【0470】

実施例31：((4R,5R)-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419】



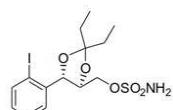
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例111)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.6g、50~80%)を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0471】

実施例32：((4S,5S)-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 20

【化420】



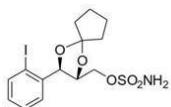
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例113)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.3g、50~80%)を取得した。 30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0472】

実施例33：((2R,3R)-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421】



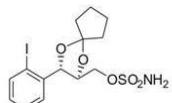
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2,2-メチル-1,3-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例115)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.6g、50~80%)を取得した。 40

¹H 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)

【0473】

実施例 3 4 : ((2S, 3S)-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422】



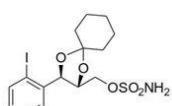
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S)-5-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例117)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を収得した。

¹H 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)

【0474】

実施例 3 5 : ((2R, 3R)-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423】



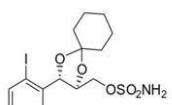
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R)-5-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メタノール(製造例119)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.9g、50~80%)を収得した。

¹H 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)

【0475】

実施例 3 6 : ((2S, 3S)-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424】



((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)-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121)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(0.9g、50~80%)を収得した。

¹H 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)

【0476】

実施例 3 7 : ((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)メチルスルファメート

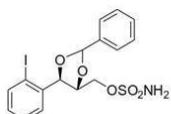
10

20

40

50

【化425】



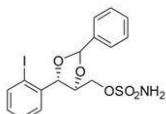
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例123)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を10を得た。

¹H 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)

【0477】

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426】



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-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125)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(0.9g、50~80%)を11を得た。

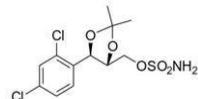
¹H NMR (400MHz, DMSO) 3.96-4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J=7.0, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.20 (d, J=7.0, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.14~7.38 (m, 9H)

【0478】

30

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427】



((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38)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(2.8g、50~80%)を12を得た。

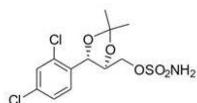
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.27 (s, 6H), 3.90-4.15 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.0, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.12 (d, J=7.0, 1H), 7.29~7.42 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

【0479】

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

40

【化428】



((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)-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31)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(2.5g、50~80%)を収得した。

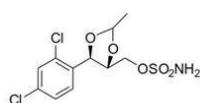
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0480】

実施例41：((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)メチルスルファメート

【化429】



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)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例127)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(1.5g、50~80%)を収得した。

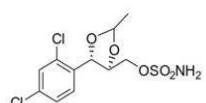
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.40 (s, 3H), 3.81-4.08 (m, 2H), 4.25 (q, J=7.0, 1H), 4.81 (s, 2H), 5.03 (q, J=6.8, 1H), 5.12 (d, J=7.0, 1H), 7.21~7.27 (m, 2H), 7.70 (s, 1H).

【0481】

実施例42：((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)メチルスルファメート

30

【化430】



((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)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例129)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(1.1g、50~80%)を収得した。

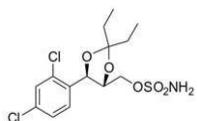
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0482】

実施例43：((4R,5R)-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431】



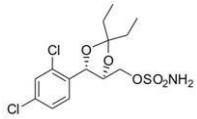
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例131)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.9g、50~80%)を取得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0483】

実施例44：((4S,5S)-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432】



20

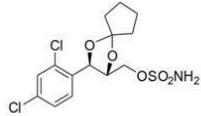
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例133)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0484】

実施例45：((2R,3R)-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433】



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、((4R,5R)-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135)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%)を取得した。

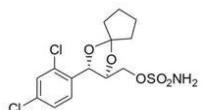
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.90 (m, 8H), 3.79~4.05 (m, 2H), 4.25 (q, J=7.0, 1H), 4.80 (s, 2H), 5.11 (d, J=7.0, 1H), 7.28~7.34 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

【0485】

実施例46：((2S,3S)-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】



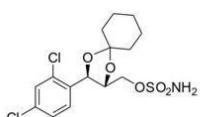
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例137)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を取得した。

¹H 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

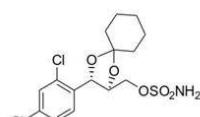
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例139)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【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%)を取得した。

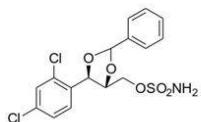
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 3.78~4.03 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.0, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.32 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

【0488】

50

実施例 49 : ((4R, 5R)-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437】



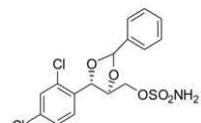
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R, 5R)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例143)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を収得した。

¹H 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)

【0489】

実施例50 : ((4S, 5S)-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438】



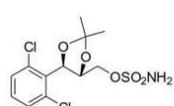
((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S, 5S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例145)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。

¹H 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)

【0490】

実施例51 : ((4R, 5R)-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439】



((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)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例41)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(2.5g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0491】

実施例52 : ((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)メチルスルファメート

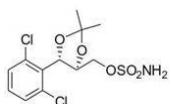
10

20

40

50

【化440】



((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(2.2g、50~80%)を収得した。

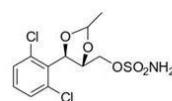
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0492】

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441】



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(0.7g、50~80%)を収得した。

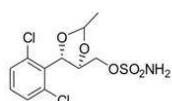
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.40 (s, 3H), 3.88~4.13 (m, 2H), 4.42 (q, J=7.0, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.07 (q, J=6.8, 1H), 5.21 (d, J=7.0, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

【0493】

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442】



((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(0.9g、50~80%)を収得した。

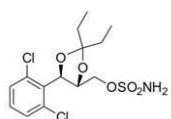
40

¹H 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).

【0494】

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443】



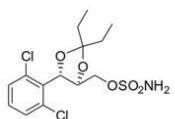
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例151)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0495】

実施例56：((4S,5S)-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444】



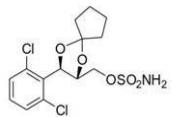
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例153)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.5g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0496】

実施例57：((2R,3R)-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445】



((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[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例155)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、50~80%)を収得した。 40

¹H 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).

【0497】

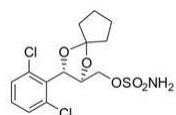
実施例58：((2S,3S)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート

20

40

50

【化446】



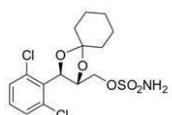
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例157)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.4g、50~80%)を取得した。 10

¹H 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).

【0498】

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447】



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(1.1g、50~80%)を取得した。

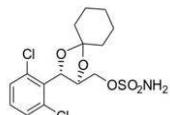
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (q, J=7.0, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

【0499】

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448】



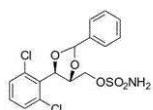
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]デカン-2-イル)メタノール(製造例161)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を取得した。 40

¹H 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).

【0500】

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449】



((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(1.3g、50~80%)を収得した。

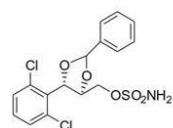
10

¹H 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450】



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(1.0g、50~80%)を収得した。

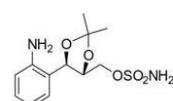
¹H NMR (400MHz, DMSO) 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.36~7.38 (m, 5H), 7.57~7.58 (m, 3H).

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451】



((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(5.3g、50~80%)を収得した。

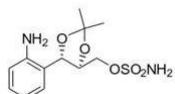
40

¹H 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452】



((4R,5R)-5-(2-アミノエチル)-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-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51)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(8.2g、50~80%)を取得した。

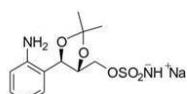
10

¹H 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).

【0504】

実施例65：((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ナトリウム塩

【化453】



20

蒸留水(55ml)中の((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(実施例63、5.5g)の攪拌された溶液に1NNaOH(23ml)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、16.5ml)中の未精製生成物を低温でエーテル(200ml)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(4.7g、65~85%)を取得した。

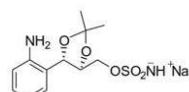
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79~3.81 (m, 2H), 3.99~4.00 (m, 1H), 4.94 (d, J = 8.4, 1H), 6.59~7.16 (m, 4H).

30

【0505】

実施例66：((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ナトリウム塩

【化454】



40

((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(実施例63)の代わりに、((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(実施例64)を用いた以外は実施例65と実質的に同様の方法で、標題化合物(4.23g、65~85%)を取得した。

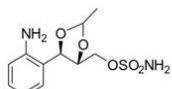
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79~3.81 (m, 2H), 3.99~4.00 (m, 1H), 4.94 (d, J = 8.4, 1H), 6.59~7.16 (m, 4H).

【0506】

実施例67：((4R,5R)-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455】



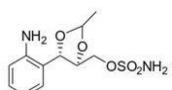
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例206)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0507】

実施例68：((4S,5S)-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456】



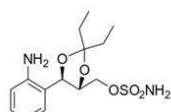
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例207)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0508】

実施例69：((4R,5R)-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457】



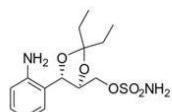
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例208)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 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).

【0509】

実施例70：((4S,5S)-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458】



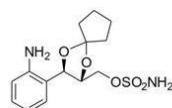
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例209)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0510】

実施例71：((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)メチルスルファメート

【化459】



20

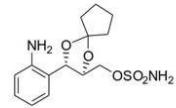
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例210)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を収得した。

¹H 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). 30

【0511】

実施例72：((2S,3S)-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460】



30

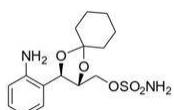
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例211)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.0g、50~80%)を収得した。 40

¹H 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).

【0512】

実施例73：((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)メチルスルファメート

【化461】



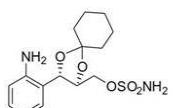
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例212)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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).

【0513】

実施例74：((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)メチルスルファメート

【化462】



20

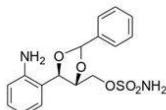
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例213)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。

¹H 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

【0514】

実施例75：((4R,5R)-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463】



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、((4R,5R)-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214)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。

¹H 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).

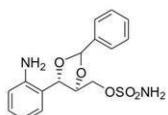
【0515】

実施例76：((4S,5S)-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464】



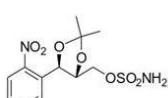
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-アミノフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例215)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0516】

実施例77：((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)メチルスルファメート

【化465】



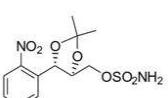
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.3g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0517】

実施例78：((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)メチルスルファメート

【化466】



((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-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50)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(3.2g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0518】

実施例79：((4R,5R)-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

10

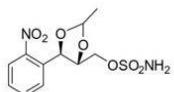
20

30

40

50

【化467】



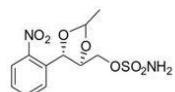
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例167)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0519】

実施例80：((4S,5S)-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468】



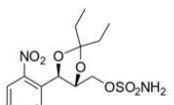
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例169)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0520】

実施例81：((4R,5R)-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469】



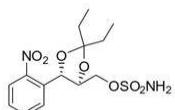
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例171)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.4g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0521】

実施例82：((4S,5S)-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470】



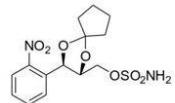
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例173)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.4g 10、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0522】

実施例83：((2R,3R)-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471】



20

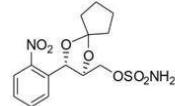
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例175)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.6g 50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0523】

実施例84：((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)メチルスルファメート

【化472】



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、((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)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.5g 50~80%)を収得した。

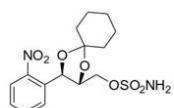
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.56 (m, 6H), 1.65~1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0524】

実施例85：((2R,3R)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピ

50

□ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート
【化 4 7 3】



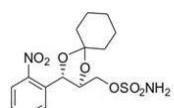
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(10
製造例179)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.0g
、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0525】

実施例86：((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)メチルスルファメート

【化474】



20

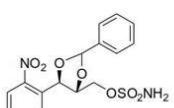
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(181)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g
、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0526】

実施例87：((4R,5R)-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475】



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、((4R,5R)-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(183)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(0.9g
、50~80%)を収得した。

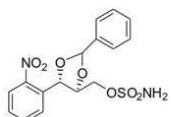
¹H NMR (400MHz, DMSO) 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J
= 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.73~6.74 (m, 2H), 7.11~7.
.13 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 5H).

【0527】

50

実施例 88 : ((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)メチルスルファメート

【化476】



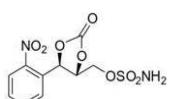
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例185)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0528】

実施例 89 : ((4R,5R)-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477】



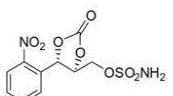
E t O A c (50mL)中の((4R,5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート(実施例77、5.2g、16mmol)の攪拌された溶液に3N HCl (24.6mL、80.0mmol)を室温で加えた。混合物を5時間攪拌した。得られた混合物をE t O A cで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。T HF (35mL)で攪拌された未精製生成物を室温でCDI (2.91g、17.9mmol)に添加した。混合物を1時間攪拌した。得られた混合物をE t O A cで希釈して水洗し、MgSO₄上で乾燥させ、ろかし減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物(2.6g、60~80%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0529】

実施例 90 : ((4S,5S)-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478】



((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)メチルスルファメート(実施例77)の代わりに、((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)メチルスルファメート(実施例78)を用いた以外は実施例89と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.9g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 2.0 (s, 2H), 4.08~4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, J=7.02,

10

20

30

40

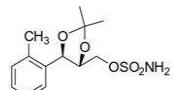
50

$J = 3.27, 1H$), 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】



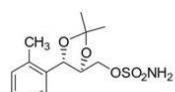
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例56)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 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】



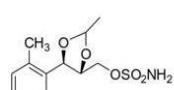
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例59)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 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(1.4g、50~80%)を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

10

20

30

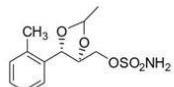
40

50

【0533】

実施例94：((4S,5S)-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482】



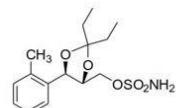
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例189)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0534】

実施例95：((4R,5R)-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483】



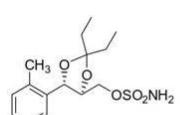
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例191)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.3g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0535】

実施例96：((4S,5S)-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484】



((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-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例193)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(1.4g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

10

20

30

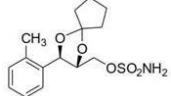
40

50

【0536】

実施例97：((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)メチルスルファメート

【化485】



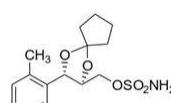
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例195)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0537】

実施例98：((2S,3S)-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486】



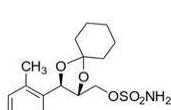
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例197)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.4g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0538】

実施例99：((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)メチルスルファメート

【化487】



((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-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(1.0g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0539】

10

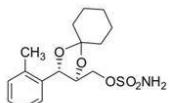
20

40

50

実施例 100：((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)メチルスルファメート

【化488】



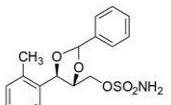
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例201)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.3g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0540】

実施例101：((4R,5R)-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

【化489】



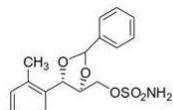
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例203)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.1g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0541】

実施例102：((4S,5S)-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

【化490】



((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-フェニル-1,3-ジオキソラン-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(0.6g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 2.24 (s, 3H), 4.35 (d, J=33, 2H), 4.64 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (dt, J=5.7=3.3, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 7.13~7.29 (m, 4H), 7.33 (ddt, 7.7, J=7.5, J=1.5, 1H), 7.40~7.75 (m, 4H)

10

20

30

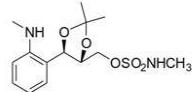
40

50

【0542】

実施例103：((4R,5R)-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491】



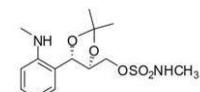
E t O H (10mL) 中の ((4R,5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート(実施例63、0.68g、2.25mmol)及びベンゾトリアゾール(0.27g、2.25mmol)の攪拌された溶液にホルムアルデヒド(H₂O中の10wt%、0.62mL、2.25mmol)及びNaBH₄(0.085g、2.25mmol)を0でゆっくり加えた。得られた混合物をE t O A cで希釈して水洗し、MgSO₄上で乾燥させてろ過し、減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物(0.3g、30~50%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0543】

実施例104：((4S,5S)-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492】



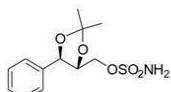
((4R,5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート(実施例63)の代わりに、((4S,5S)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート(実施例64)を用いた以外は実施例103と実質的に同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

【0544】

実施例105：((4R,5R)-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493】



((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-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例219)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(3.5g、50~80%)を取得した。

¹H 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

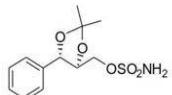
50

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】



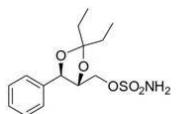
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例222)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(4.7g、50~80%)を得た。

¹H 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】



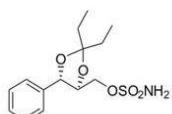
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例224)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.8g、50~80%)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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%)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

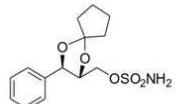
50

) , 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

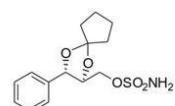
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例228)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4g、50~80%)を取得した。

¹H 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

【化498】



20

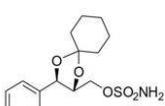
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例230)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.2g、50~80%)を取得した。

¹H 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-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(0.6g、50~80%)を取得した。

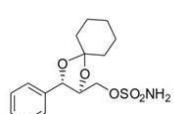
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H) , 2.0 (s, 2H) , 3.96~4.21 (m, 2H) , 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H) , 5.17 (d, J = 7.0, 1H) , 7.62~7.64 (m, 2H) , 7

50

.77~7.90 (m, 2H).

【0551】

実施例112：((2S,3S)-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500】



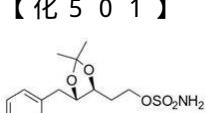
10

((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-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234)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%)を取得した。

¹H 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).

【0552】

実施例113：2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート
【化501】



20

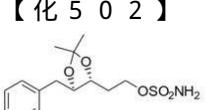
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(製造例241)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(4.2g、50~80%)を取得した。

30

¹H 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).

【0553】

実施例114：2-((4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート
【化502】



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-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244)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(4.2g、50~80%)を取得した。

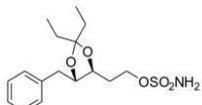
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

50

【0554】

実施例 115 : 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) エチルスルファメート

【化503】



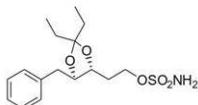
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (製造例 247) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.3 g, 50 ~ 80 %) を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0555】

実施例 116 : 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) エチルスルファメート 20

【化504】



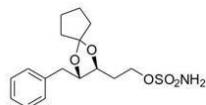
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (製造例 250) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.5 g, 50 ~ 80 %) を収得した。 30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0556】

実施例 117 : 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) エチルスルファメート

【化505】



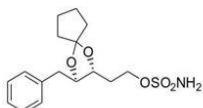
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エタノール (製造例 252) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0.5 g, 50 ~ 80 %) を収得した。 40

¹H 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).

【0557】

実施例118：2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート

【化506】



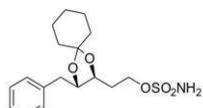
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2R,3R)-5-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例254)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0558】

実施例119：2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート

【化507】



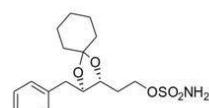
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール(製造例256)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を収得した。

¹H 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).

【0559】

実施例120：2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート

【化508】



((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-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258)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、50~80%)を収得した。

¹H 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).

10

20

30

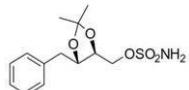
40

50

【0560】

実施例 121 : ((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化509】



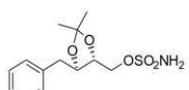
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例262)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.5g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0561】

実施例 122 : ((4R,5R)-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510】



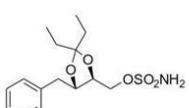
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例271)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(2.0g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0562】

実施例 123 : ((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

【化511】



((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-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264)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%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0563】

10

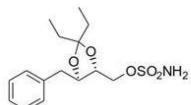
20

40

50

実施例 124 : ((4R,5R)-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512】



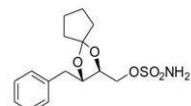
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例273)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0564】

実施例 125 : ((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート

【化513】



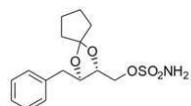
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例266)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0565】

実施例 126 : ((2R,3R)-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514】



((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[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例266)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(0.9g、50~80%)を取得した。

¹H 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).

【0566】

実施例 127 : ((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]

10

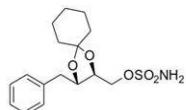
20

40

50

デカン - 2 - イル) メチルスルファメート

【化 5 1 5】



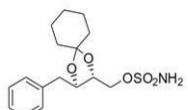
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例268)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を得た。

¹H 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

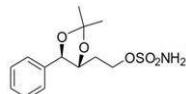
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例277)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(1.2g、50~80%)を得た。

¹H 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).

【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(1.2g、50~80%)を得た。

¹H 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).

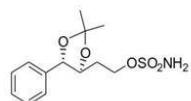
【0569】

実施例130：2-((4S,5S)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジ

50

オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート

【化 5 1 8】



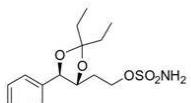
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((4S,5S)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(製造例289)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を取得した。 10

¹H 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).

【0570】

実施例131：2-((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519】



20

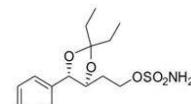
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((4R,5R)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(製造例291)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0571】

実施例132：2-((4S,5S)-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

【化520】



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-((4S,5S)-5-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297)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%)を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

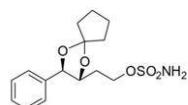
【0572】

実施例133：2-((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 521】



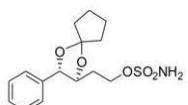
((4R,5R)-5-((2-cyclohexylmethyl)oxy)-2-methyl-3-oxiranemethanesulfonamide) の代わりに、2-((2R,3R)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例293)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を取得した。 10

¹H 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).

【0573】

実施例134 : 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 522】



20

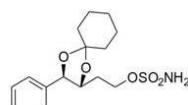
((4R,5R)-5-((2-cyclohexylmethyl)oxy)-2-methyl-3-oxiranemethanesulfonamide) の代わりに、2-((2S,3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例299)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を取得した。

¹H 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

【0574】

実施例135 : 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 523】



30

((4R,5R)-5-((2-cyclohexylmethyl)oxy)-2-methyl-3-oxiranemethanesulfonamide) 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295)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%)を取得した。 40

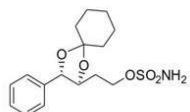
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0575】

実施例136 : 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524】



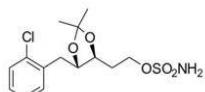
((4R,5R)-5-((2-cyclohexylidene)bis(2-methylpropyl))methanol (製造例6)の代わりに、2-((2S,3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール (製造例301)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物 (0.7g、50~80%) を取得した。 10

¹H 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).

【0576】

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525】



20

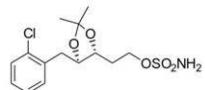
((4R,5R)-5-((2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (製造例6)の代わりに、2-((4S,5S)-5-((2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール (製造例308)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物 (2.7g、50~80%) を取得した。

¹H 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

【0577】

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526】



30

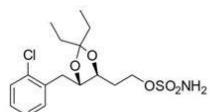
((4R,5R)-5-((2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (製造例6)の代わりに、2-((4R,5R)-5-((2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール (製造例311)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物 (2.4g、50~80%) を取得した。 40

¹H 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).

【0578】

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527】



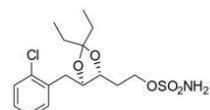
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((4S,5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(製造例314)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.7g、50~80%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0579】

実施例140：2-((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)エチルスルファメート

【化528】



20

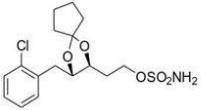
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((4R,5R)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(製造例317)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.5g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0580】

実施例141：2-((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)エチルスルファメート

【化529】



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-((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)エタノール(製造例319)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(0.5g、50~80%)を収得した。

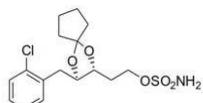
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.56 (m, 6H), 1.65~1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0581】

実施例142：2-((2R,3R)-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】



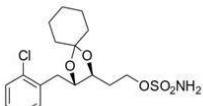
((4R,5R)-5-((2-cyclohexenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methane (製造例6)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-cyclohexenyl)-1,4-dioxolan-2-yl)methane (製造例321)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.6g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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-cyclohexenyl)-1,4-dioxolan-2-yl)methane (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

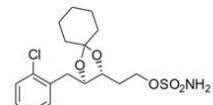
((4R,5R)-5-((2-cyclohexenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methane (製造例6)の代わりに、2-((2S,3S)-3-(2-cyclohexenyl)-1,4-dioxolan-2-yl)methane (製造例323)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を収得した。

¹H 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-cyclohexenyl)-1,4-dioxolan-2-yl)methane (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-cyclohexenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methane (製造例6)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-cyclohexenyl)-1,4-dioxolan-2-yl)methane (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。

¹H 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).

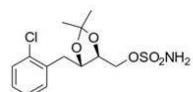
【0584】

実施例145：(4S,5S)-5-((2-cyclohexenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methane

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】



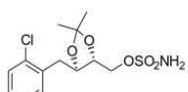
((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6) の代わりに、((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 329) を用いた以外は実質的に実施例 1 と同様の方法で、標題化合物 (0 . 4 g 10
、50 ~ 80 %) を収得した。

¹H 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).

【0585】

実施例 146 : ((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) メチルスルファメート

【化 5 3 4】



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 338) 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。

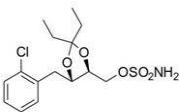
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

30

【0586】

実施例 147 : ((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) メチルスルファメート

【化 5 3 5】



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、((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 (製造例 331) 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
、50 ~ 80 %) を収得した。

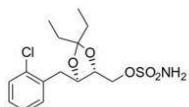
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.90 (t, J = 8.0, 6H), 1.59 (q, J = 8.0, 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96 ~ 4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17 (d, J = 7.0, 1H), 7.62 ~ 7.64 (m, 2H), 7.77 ~ 7.90 (m, 2H).

【0587】

実施例 148 : ((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) メチルスルファメート

50

【化536】



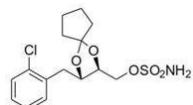
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((4R,5R)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例340)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を収得した。 10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

【0588】

実施例149：((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-4-イル)メチルスルファメート

【化537】



20

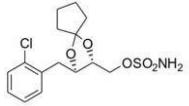
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール(製造例333)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を収得した。

¹H 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

【0589】

実施例150：((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)メチルスルファメート

【化538】



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、((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)メタノール(製造例342)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。 40

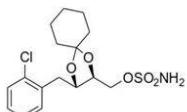
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.46~1.56 (m, 6H), 1.65~1.90 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0590】

実施例151：((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)メチルスルファメート

50

【化539】



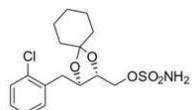
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2S,3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例335)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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).

【0591】

実施例152：((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)メチルスルファメート

【化540】



20

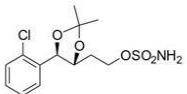
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、((2R,3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール(製造例344)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4g、50~80%)を収得した。

¹H 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

【0592】

実施例153：2-((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)エチルスルファメート

【化541】



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-(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352)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。

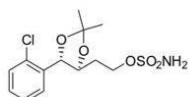
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.27 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0593】

実施例154：2-((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)エチルスルファメート

50

【化542】



((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356)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(0.2g、50~80%)を収得した。

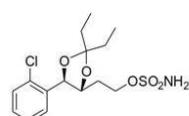
10

¹H 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).

【0594】

実施例155：2-(((4R,5R)-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543】



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-(((4R,5R)-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358)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(0.5g、50~80%)を収得した。

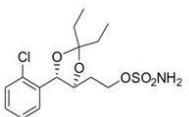
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.90 (t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

30

【0595】

実施例156：2-(((4S,5S)-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544】



((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364)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(0.5g、50~80%)を収得した。

40

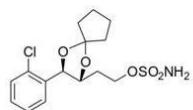
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.90 (t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0596】

実施例157：2-(((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)エチルスルファメート

50

【化545】



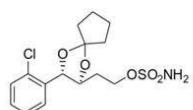
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例360)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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).

【0597】

実施例158：2-((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)エチルスルファメート

【化546】



20

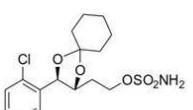
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2R,3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール(製造例366)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.3g、50~80%)を収得した。

¹H 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

【0598】

実施例159：2-((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)エチルスルファメート

【化547】



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、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)エタノール(製造例362)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。 40

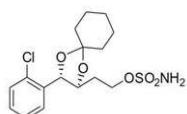
¹H NMR (400MHz, DMSO) 1.33~1.72 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H).

【0599】

実施例160：2-((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)エチルスルファメート

50

【化548】



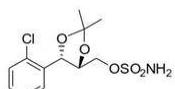
((4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例6)の代わりに、2-((2S,3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール(製造例368)を用いた以外は実質的に実施例1と同様の方法で、標題化合物(0.4g、50~80%)を収得した。 10

¹H 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).

【0600】

実施例161：((4S,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)メチルスルファメート

【化549】



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,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379)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(0.58g、50~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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

【0601】

[動物試験例]

試験のために、雄マウス(ICR)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19g~26g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(ワイヤー懸架)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(10u1/g、b.w.)。

【0602】

(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、Model47106、イタリア) 製の装備で行われた。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15分前、30分前、1時間前、及び2時間前に腹腔内投与(10u1/g、b.w.)し、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。装備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 : ワイヤー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 u l / g, b w) 、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。

【 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 u l / g, b w) 、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。

【 0 6 0 5 】

[統計分析]

得られた結果を平均値 ± 標準誤差 (mean ± 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。

【 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 】

10

20

30

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)	10
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%)			20
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%)			30
66	200 (69.5%)			
70	200 (78.6%)			
72	200 (87.0%)			
74	200 (88.1%)			
76	200 (78.5%)			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%)		

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%)		

% : 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

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 チエ、ヨン ムン
大韓民国 ソウル 138 891、ソンバ グ、チャムシル 口、62、341 701 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05-140144 (JP, A)
特開平07-228549 (JP, A)
特表2009-513646 (JP, A)
特表2002-526499 (JP, A)
特表2006-508989 (JP, A)
国際公開第2005/040109 (WO, A1)
国際公開第2007/005935 (WO, A1)
DOYLE,M.P. et al , J.Org.Chem. , 1997年 , Vol.62 , pp.7210-7215
MARYANOFF,B.E. et al , J.Med.Chem. , 1987年 , Vol.30 , pp.880-887
YALE,H.L. et al , J.Am.Chem.Soc. , 1950年 , Vol.72 , pp.3716-3718

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)