

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年8月17日(17.08.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/138068 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 303/22 (2006.01) C07C 305/22 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/053650
- (22) 国際出願日: 2016年2月8日(08.02.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社エス・ディー・エス バイオテック (SDS BIOTECH K.K.) [JP/JP]; 〒1030004 東京都中央区東日本橋一丁目1番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 川野 剛(KAWANO, Tsuyoshi); 〒3002646 茨城県つくば市緑ヶ原二丁目1番 株式会社エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所内 Ibaraki (JP). 番場 誠(BAMBA, Makoto); 〒3002646 茨城県つくば市緑ヶ原二丁目1番 株式会社エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所内 Ibaraki (JP). 堀越 大輔(HORIKOSHI, Daisuke); 〒3002646 茨城県つくば市緑ヶ原二丁目1番 株式会社エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1, 2-BENZENE DIMETHANOL COMPOUND

(54) 発明の名称: 1, 2-ベンゼンジメタノール化合物の製造方法

(57) Abstract: The present invention relates to: a method for producing a compound represented by formula (1), which comprises a step for hydrolyzing a compound represented by formula (2) under acidic or basic conditions, a step for reacting a compound represented by formula (3) and a metal acetate salt with each other, and a step for halogenating a compound represented by formula (4); a method for producing a compound represented by formula (1), which comprises a step for reacting a compound represented by formula (3) and a metal acetate salt with each other and then causing a further reaction by adding an alcohol, water and a base into the resulting reaction liquid; a method for producing a compound represented by formula (1), which comprises a step for causing a reaction of a compound represented by formula (3) in the presence or absence of a base, an ionic liquid and a metal sulfate salt in water or in a mixed solvent of water and an organic solvent; a compound represented by formula (2) or a salt thereof; and a compound represented by formula (3) or a salt thereof.

(57) 要約: 式 [1] で表される化合物の製造方法であって、式 [2] で表される化合物を酸性又は塩基性条件下で加水分解する工程、及び、式 [3] で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させる工程、及び、式 [4] で表される化合物をハロゲン化する工程を含む、前記製造方法、式 [1] で表される化合物の製造方法であって、式 [3] で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させ、その後、反応液にアルコール、水、塩基を加え反応させる工程を含む、前記製造方法、式 [1] で表される化合物の製造方法であって、式 [3] で表される化合物を塩基、イオン液体及び金属硫酸塩類の存在下又は非存在下、水中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で反応させる工程を含む、前記製造方法、式 [2] で表される化合物又はその塩、及び式 [3] で表される化合物又はその塩に関する。

WO 2017/138068 A1

明 細 書

発明の名称： 1， 2－ベンゼンジメタノール化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、1， 2－ベンゼンジメタノール化合物の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] これまでに、1， 2－ベンゼンジメタノール化合物の製造方法として、フタル酸やフタル酸無水物、あるいは、フタリドを水素化アルミニウムリチウムやボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどの強力な還元剤と反応させる方法や、1， 2－ビスハロメチルベンゼンを塩基性水溶液で処理する方法が報告されている（非特許文献1～3）。しかしながら、前者の方法を用いて当該化合物を工業的に製造しようとした場合、副生するアルミニウム化合物の処理や禁水条件での製造の実施が必要であること、後者の方法を用いて当該化合物を工業的に製造しようとした場合、しばしば意図しない官能基の分解が生じることや目的としないフタランが副生することが問題となっており、作業性や経済性、安全性、官能基の許容性の観点から、より効率的な改良法が求められてきた。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1： J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1197.

非特許文献2： J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 122.

非特許文献3： J. Org. Chem. 1990, 55, 2325.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、殺菌性作物保護剤として有用なピペリジン誘導体の合成中間体である1， 2－ベンゼンジメタノール化合物を効率的に調製する方法を提供することを目的とする。

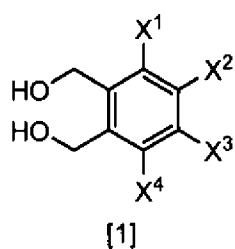
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意検討した結果、式 [1] で示される 1, 2-ベンゼンジメタノール化合物を効率的に調製する方法を見出し、かかる知見に基づき本発明を完成した。

[0006] 本発明は、以下の化合物の製造方法を包含する。

[0007] (1) 式 [1]

[化1]



{式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-OS(O)_2R^1$ であり、

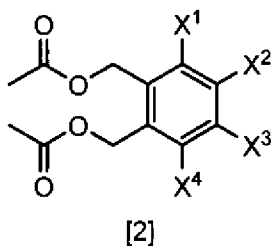
X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-OS(O)_2R^1$ であり、

R^1 は $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル又は $C_3\sim C_6$ シクロアルキルである}

で表される化合物の製造方法であって、

[0008] 式 [2]

[化2]



{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は式 [1] において定義した通りである}

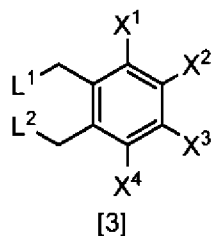
で表される化合物を酸性又は塩基性条件下で加水分解する工程を含む、前記

製造方法。

[0009] (2) 前記塩基性条件が、金属炭酸塩類により提供される(1)に記載の製造方法。

[0010] (3) 式 [3]

[化3]

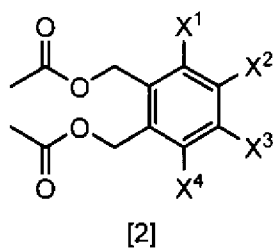


{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、(1)に記載した通りであり、
 L^1 及び L^2 は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させて式 [2] で表される化合物を製造する工程をさらに含む、(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0011] (4) 式 [2]

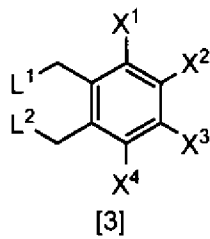
[化4]



{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は(1)に記載した通りである}
で表される化合物の製造方法であって、

[0012] 式 [3]

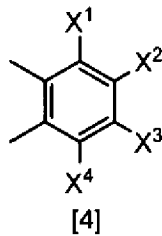
[化5]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りであり、
L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}
で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させる工程を含む、前記製造方法
。

[0013] (5)式 [4]

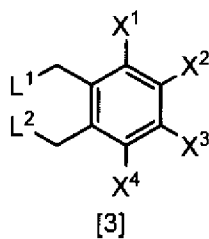
[化6]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りである}
で表される化合物をハロゲン化させて式 [3] で表される化合物を製造する
工程をさらに含む、(1)～(4)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0014] (6)式 [3]

[化7]



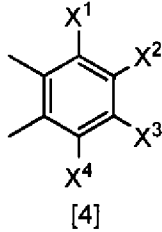
{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りであり、

L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物の製造方法であって、

[0015] 式 [4]

[化8]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りである}

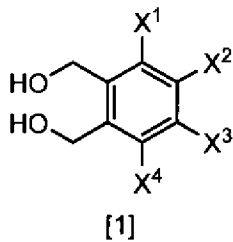
で表される化合物をハロゲン化させる工程を含む、前記製造方法。

[0016] (7) 前記ハロゲン化反応のハロゲン化試薬が、塩素、塩化スルフリル、N-クロロスクシンイミドなどの塩素化試薬、あるいは、臭素、N-ブロモスクシンイミドなどの臭素化試薬である、(5)又は(6)に記載の製造方法。

[0017] (8) 式 [3] で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させることで式 [2] で表される化合物を得て、この式 [2] で表される化合物を単離することなく、塩基性条件下、加水分解することにより式 [1] で表される化合物を得る工程を含む、(1)～(3)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0018] (9) 式 [1]

[化9]

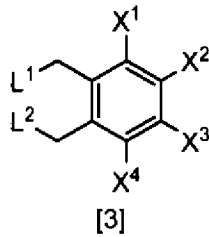


{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りである}

で表される化合物の製造方法であって、

[0019] 式 [3]

[化10]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に記載した通りであり、
L¹及びL²は、(3)に記載した通りである}

で表される化合物を塩基、イオン液体及び金属硫酸塩類の存在下又は非存在下、水中又は水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させる工程を含む、前記製造方法。

[0020] (10) 前記反応条件が、塩基又は金属硫酸塩類存在下、水中又は水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させる工程により提供される(9)に記載の製造方法。

[0021] (11) 前記反応条件が、水中又は水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させる工程により提供される(9)に記載の製造方法。

[0022] (12) X¹は-O S(O)₂R¹であり、
X²、X³及びX⁴はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は-O S(O)₂Meである、
(1)～(11)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0023] (13) X¹は-O S(O)₂Me、-O S(O)₂Et、-O S(O)₂n-Pr、-O S(O)₂i-Pr、-O S(O)₂c-Pr、-O S(O)₂n-Bu、-O S(O)₂n-C₈H₁₇、-O S(O)₂CH₂CH₂CF₃であり、
X²及びX³は水素原子であり、
X⁴は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は-O S(O)₂Meである、

(12)に記載の製造方法。

[0024] (14) X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

X^4 は水素原子又はフッ素原子である、

(13)に記載の製造方法。

[0025] (15) X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して塩素原子又は臭素原子である、

(3)～(11)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0026] (16) X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Et}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{i-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{c-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Bu}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、

、

X^2 及び X^3 は水素原子であり、

X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

L^1 及び L^2 は臭素原子である、

(15)に記載の製造方法。

[0027] (17) X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

X^4 は水素原子又はフッ素原子である、

(16)に記載の製造方法。

[0028] (18) X^1 、 X^3 及び X^4 は水素原子であり、

X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

R^1 は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである、

(1)～(11)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0029] (19) X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ である、

(18)に記載の製造方法。

[0030] (20) X^1 、 X^3 及び X^4 は水素原子であり、

X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

R^1 は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して塩素原子又は臭素原子である、

(3)～(11)のいずれか1つに記載の製造方法。

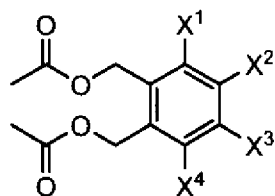
[0031] (21) X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

L^1 及び L^2 は臭素原子である、

(20)に記載の製造方法。

[0032] (22) 式 [2]

[化11]



[2]

{式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

R^1 は $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである}

で表される化合物又はその塩。

[0033] (23) X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Et}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{i-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{c-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Bu}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、

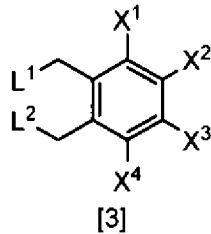
X^2 及び X^3 は水素原子であり、

X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ である、

(22)に記載の化合物又はその塩。

[0034] (24)式 [3]

[化12]



{式中、X¹、X²、X³及びX⁴はそれぞれ独立して水素原子、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は-O S (O)₂R¹であり、

X¹、X²、X³及びX⁴のうちいずれか一つは、-O S (O)₂R¹であり、

R¹はC₁~C₈アルキル、C₁~C₈ハロアルキル又はC₃~C₆シクロアルキルであり、

L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物又はその塩。

[0035] (25) X¹は-O S (O)₂Me、-O S (O)₂Et、-O S (O)₂n-Pr、-O S (O)₂i-Pr、-O S (O)₂c-Pr、-O S (O)₂n-Bu、-O S (O)₂n-C₈H₁₇、-O S (O)₂CH₂CH₂CF₃であり、

X²及びX³は水素原子であり、

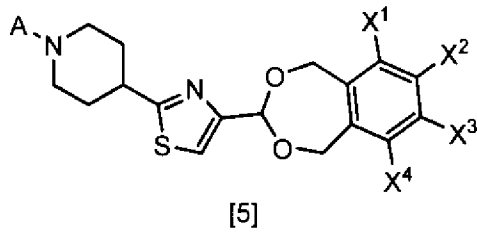
X⁴は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は-O S (O)₂Meであり、

L¹及びL²は臭素原子である、

(24)に記載の化合物又はその塩。

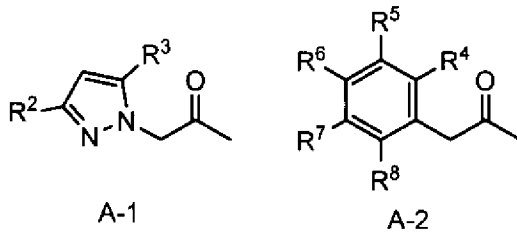
[0036] (26)式 [5]

[化13]



{式中、Aは、

[0037] [化14]



から選択される基であり、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル又はハロゲン原子であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ ハロシクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ アルキルシクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ アルキルシクロアルキルアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_2\sim C_8$ ジアルキルアミノ、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_2\sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルキルカルボニル、 $C_2\sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルコキシカルボニル、 $C_2\sim C_6$ アルキルカ

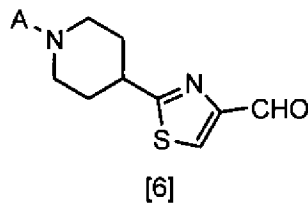
ルボニルオキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルキルカルボニルチオ、 $C_2 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ （ジアルキルアミノ）カルボニル、又は $C_3 \sim C_6$ トリアルキルシリルであり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、（１）に定義した通りである}

で表される化合物の製造方法であって、

[0038] 式 [6]

[化15]

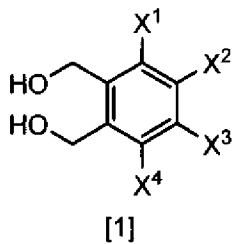


{式中、Aは式 [5] に定義した通りである}

で表される化合物と、

[0039] 式 [1]

[化16]



{式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は（１）に定義した通りである}

で表される化合物とを反応させる工程

を含み、式 [1] の化合物は前記（１）、（３）、（５）、（８）及び（９）のいずれか１つに記載の工程により製造される、前記製造方法。

[0040] （２７） R^4 、 R^6 及び R^7 は水素原子であり、

R^5 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、

(26) に記載の製造方法。

[0041] (28) R^2 は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又は塩素原子であり、

R^3 は、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又は塩素原子であり、

R^5 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子、塩素原子、トリフルオロメチル又はメチルである、

(26) 又は(27) に記載の製造方法。

[0042] (29) AがA-1である、

(26) ~ (28) のいずれか1つに記載の製造方法。

[0043] (30) Aが[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル又は[3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチルである、

(26) ~ (29) のいずれか1つに記載の製造方法。

[0044] (31) 式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、 C_1 ~ C_4 アルキル、 C_1 ~ C_4 アルコキシ、 C_1 ~ C_4 ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-OS(O)_2R^1$ であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-OS(O)_2R^1$ であり、

R^1 は C_1 ~ C_8 アルキル、 C_1 ~ C_8 ハロアルキル又は C_3 ~ C_6 シクロアルキルである、

(26) に記載の製造方法。

[0045] (32) X^1 は $-OS(O)_2R^1$ であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ である、

(26) 又は(31) に記載の製造方法。

[0046] (33) X^1 は $-OS(O)_2Me$ 、 $-OS(O)_2Et$ 、 $-OS(O)_2n-Pr$ 、 $-OS(O)_2i-Pr$ 、 $-OS(O)_2c-Pr$ 、 $-OS(O)_2n-Bu$ 、 $-OS(O)_2n-C_8H_{17}$ 、 $-OS(O)_2CH_2CH_2CF_3$ であり

、
 X^2 及び X^3 は水素原子であり、
 X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ である、
 (26)、(31)及び(32)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0047] (34) X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、
 X^4 は水素原子又はフッ素原子である、
 (26)、及び(31)～(33)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0048] (35) X^1 、 X^3 及び X^4 は水素原子であり、
 X^2 は $-OS(O)_2R^1$ であり、
 R^1 は C_1 ～ C_4 アルキルである、
 (26)に記載の製造方法。

[0049] (36) X^2 は $-OS(O)_2Me$ である、
 (26)又は(35)に記載の製造方法。

[0050] (37) AがA-1である(31)～(36)のいずれか1つに記載の製造方法。

[0051] (38) 式[5]で表される化合物が、
 4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]ピペリジン、
 4-[4-(6-エチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]ピペリジン、
 4-[4-(6-フルオロ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-

ル-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (7-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-シクロプロピルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-メチル-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-ブチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-プロピルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-オクチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4- [4- (6-メトキシ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1- [2- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

ル-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - イソプロピルスルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - エチルスルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - [6 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン-3 - イル) スルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル] - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ-9 - ニトロ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ-9 - メチルスルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ-1, 5 - ジヒドロ-3 H-2, 4 - ベンゾジオキセピン-3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1 - イル] アセ

チル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチル - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - イソプロピルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ブチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - オクチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6, 7 - ジメチル - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ

ゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-クロロ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-ブromo-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-イソプロピルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-ブチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-ヨード-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-[6, 9-ビス(メチルスルホニルオキシ)-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル]-2-チアゾリル]-1-[2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン、

4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - クロロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - クロロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジクロロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6, 7 - ジメチル - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6, 7 - ジメチル - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ブロモ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 9 - ニトロ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ブロモ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 9 - ニトロ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ヨード - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ヨード - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (7 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル] - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - [6, 9 - ビス (メチルスルホニルオキシ) - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル] - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - [6, 9 - ビス (メチルスルホニルオキシ) - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル] - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - ブチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、

4 - [4 - (6 - メトキシ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒ

ドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル]
-1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-メトキシ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒ
ドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル]
-1-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2
, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -1-[2-[
2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6, 7-ジメチル-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-
ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリ
ル] -1-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6, 7-ジメチル-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-
ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリ
ル] -1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-ブロモ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒド
ロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -
1-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-9-ニトロ-1, 5-ジヒド
ロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -
1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-ブロモ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒド
ロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -
1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-9-ニトロ-1, 5-ジヒド
ロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -
1-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、
4-[4-(6-クロロ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒド
ロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) -2-チアゾリル] -

1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (6 - ヨード - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] -
 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (6 - クロロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] -
 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] -
 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] -
 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (6 - ヨード - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] -
 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、
 4 - [4 - (7 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジクロロフェニル) アセチル] ピペリジン、及び
 4 - [4 - [6, 9 - ビス (メチルスルホニルオキシ) - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル] - 2 - チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン、
 から選択される (26) ~ (36) のいずれか 1 つに記載の製造方法。

発明を実施するための形態

[0052] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0053] 式 [1] は、本発明によって調製し得る 1, 2 - ベンゼンジメタノール化合物の一般的な定義を与えている。上記及び下記において示される式に関する基の好ましい定義について、以下に記載する。そのような定義は、式 [1

] で表される最終生成物に適用され、及び、同様に、全ての中間体にも適用される。

[0054] X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して、好ましくは、水素原子、 C_1 ～ C_4 アルキル、 C_1 ～ C_4 アルコキシ、 C_1 ～ C_4 ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-OS(O)_2R^1$ であり、好ましくは、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-OS(O)_2R^1$ であり、さらに好ましくは、 X^1 は $-OS(O)_2R^1$ であり、さらに好ましくは、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ であり、特に好ましくは、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ 、 $-OS(O)_2Et$ 、 $-OS(O)_2n-Pr$ 、 $-OS(O)_2i-Pr$ 、 $-OS(O)_2c-Pr$ 、 $-OS(O)_2n-Bu$ 、 $-OS(O)_2n-C_8H_{17}$ 、 $-OS(O)_2CH_2CH_2CF_3$ であり、特に好ましくは、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、特に好ましくは、 X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ であり、最も好ましくは、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、最も好ましくは、 X^4 は水素原子、又はフッ素原子である。

[0055] R^1 は、好ましくは、 C_1 ～ C_8 アルキル、 C_1 ～ C_8 ハロアルキル又は C_3 ～ C_6 シクロアルキルであり、さらに好ましくは、メチルである。

[0056] L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、好ましくは、ハロゲン原子であり、さらに好ましくは、塩素原子又は臭素原子であり、特に好ましくは臭素原子である。

[0057] A は、好ましくは $A-1$ である。

[0058] R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して好ましくは C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 ハロアルキル又はハロゲン原子であり、さらに好ましくはメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又は塩素原子である。

[0059] R^4 、 R^6 及び R^7 は、好ましくは水素原子である。

[0060] R^5 及び R^8 は、それぞれ独立して好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_1 ～ C_6 アルキル又は C_1 ～ C_6 ハロアルキルであり、さらに好ましくは水素原子、塩素原子、トリフルオロメチル又はメチルである。

- [0061] 一般的な範囲又は好ましい範囲において、上記で示されている基の定義及び説明は、必要に応じて互いに組み合わせることも可能である。即ち、それぞれの範囲と好ましい範囲の間で組み合わせることも可能である。それらは、最終生成物とそれに対応する前駆体及び中間体の両方に適用される。
- [0062] 好ましい一つの態様は、式 [1] {式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうち少なくとも一つは $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ を表す} で表される化合物である。
- [0063] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0064] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Et}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0065] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Pr}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0066] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{i-Pr}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0067] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{c-Pr}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0068] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Bu}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0069] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0070] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0071] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はニトロを表す} で表される化合物である。
- [0072] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はフッ素原子を表す} で表される化合物である。

- [0073] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 は塩素原子を表す} で表される化合物である。
- [0074] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 は臭素原子を表す} で表される化合物である。
- [0075] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はヨウ素原子を表す} で表される化合物である。
- [0076] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はジフルオロメトキシを表す} で表される化合物である。
- [0077] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 及び X^4 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0078] 好ましい別の態様は、式 [1] {式中、 X^1 及び X^3 、 X^4 は水素原子であり、 X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ を表す} で表される化合物である。
- [0079] 好ましい1つの態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチルを表す} で表される化合物である。
- [0080] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチルを表す} で表される化合物である。
- [0081] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチルを表す} で表される化合物である。
- [0082] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセチルを表す} で表される化合物である。
- [0083] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(2,5-ジメチルフ

エニル) アセチルを表す} で表される化合物である。

[0084] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(2,5-ジフルオロフェニル) アセチルを表す} で表される化合物である。

[0085] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(2,5-ジクロロフェニル) アセチルを表す} で表される化合物である。

[0086] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(2,5-ジブロモフェニル) アセチルを表す} で表される化合物である。

[0087] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[2,5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] アセチルを表す} で表される化合物である。

[0088] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-(5-ブロモ-2-メチルフェニル) アセチルを表す} で表される化合物である。

[0089] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチルを表す} で表される化合物である。
。

[0090] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチルを表す} で表される化合物である。

[0091] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチルを表す} で表される化合物である。
。

[0092] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、Aは、2-[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチルを表す} で表される化合物である。
。

[0093] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、X¹、X²、X³及びX⁴のうち少なくとも一つは-O S(O)₂Meを表す} で表される化合物である。

[0094] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、X¹は-O S(O)₂Meであり、X²、X³及びX⁴は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0095] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、X¹は-O S(O)₂Etであり、

X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0096] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_{2n}Pr$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0097] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_{2i}Pr$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0098] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_{2c}Pr$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0099] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_{2n}Bu$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0100] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_{2n}C_8H_{17}$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0101] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2CH_2CH_2CF_3$ であり、 X^2 、 X^3 及び X^4 は水素原子を表す} で表される化合物である。

[0102] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はニトロを表す} で表される化合物である。

[0103] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はフッ素原子を表す} で表される化合物である。

[0104] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 は塩素原子を表す} で表される化合物である。

[0105] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 は臭素原子を表す} で表される化合物である。

[0106] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-OS(O)_2Me$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はヨウ素原子を表す} で表される化合物である。

- [0107] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子であり、 X^4 はジフルオロメトキシを表す} で表される化合物である。
- [0108] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 及び X^4 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、 X^2 及び X^3 は水素原子を表す} で表される化合物である。
- [0109] 好ましい別の態様は、式 [5] {式中、 X^1 及び X^3 、 X^4 は水素原子であり、 X^2 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ を表す} で表される化合物である。
- [0110] 本明細書に記載された用語について説明する。
- [0111] ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を包含する。
- [0112] $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のような元素記号と下付きの数字による表記は、これに続いて表記されている基の元素数が下付きの数字で示される範囲であることを示している。例えば、この場合では炭素数が1～6であることを示しており、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ の表記では炭素数が2～6であることを示している。
- [0113] $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のような元素記号と下付きの数字による表記に続いて複合置換基が表記されている場合、複合置換基全体の元素数が下付きの数字で示される範囲であることを示している。例えば、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキルカルボニルにおいては、アルキルカルボニル全体の炭素数が2～6であることを示しており、プロピルカルボニル基などを含む。
- [0114] アルキルとは、特に限定しない限り、炭素数が1～8、好ましくは炭素数が1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメ

チルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキル、アルキルチオ、アルキルカルボニルなどの複合置換基の一部としてのアルキルにも適用される。例えばアルキルシクロアルキルのように、アルキルを末端に含む複合置換基の場合、シクロアルキルのその部分は、同一にもしくは異なるアルキルにより独立にモノ置換又は多置換されていてもよい。他の基、例えばアルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンなどが末端にある複合置換基も同様に解される。

[0115] シクロアルキルとは、特に限定しない限り、炭素数が3~8、好ましくは炭素数が3~6の分岐鎖を有するシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジメチルシクロヘキシル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロシクロアルキルなどの複合置換基の一部としてのシクロアルキルにも適用される。

[0116] 「ハロ・・・」（例えば、「ハロアルキル」）における「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。「ハロ」との接頭語で表されるハロ置換は、モノ置換又は多置換を包含し、好ましくはモノ置換、ジ置換及びトリ置換を含む。

[0117] ハロアルキルとは、特に限定しない限り、炭素数が1~6の直鎖又は分岐鎖状のアルキルであって、それらの基における水素原子の一部又は全てがハロゲン原子によって置換された基を意味し、例えばフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジブロモメチル、トリヨードメチル、1-クロロエチル、1-ブロモエチル、2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル、4-クロロブチル、4-ブロモブチル、4-トリフルオロブチル、5-

クロロペンチル、6-クロロヘキシル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルカルボニルなどの複合置換基の一部としてのハロアルキルにも適用される。

[0118] アルケニルとは、特に限定しない限り、炭素数が2～6の直鎖又は分岐鎖状のアルケニルを意味し、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルケニルなどの複合置換基の一部としてのアルケニルにも適用される。

[0119] アルキニルとは、特に限定しない限り、炭素数が2～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキニルを意味し、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、1-メチル-3-プロピニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキニルなどの複合置換基の一部としてのアルキニルにも適用される。

[0120] アルコキシとは、特に限定しない限り、炭素数が1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシを意味し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルコキシ、アルコキシカルボニルなどの複合置換基の一部としてのアルコキシにも適用される。

[0121] ハロアルコキシとは、特に限定しない限り、1個以上、好ましくは1～10個のハロゲン原子によって置換された炭素数が1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシを意味し、例えばフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、ジヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリブロモメトキシ、トリヨードメトキシ、1-クロロエトキシ、1-ブロモエトキシ、2-トリフルオロエトキシ、3-クロロプロポキシ、3

ーブロモプロポキシ、4-クロロブトキシ、4-ブロモブトキシ、4-トリフルオロブトキシ、5-クロロペントキシ、6-クロロヘキシルオキシ等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルコキシカルボニルなどの複合置換基の一部としてのハロアルコキシにも適用される。

[0122] アルキルチオとは、特に限定しない限り、アルキル部分が上記の意味である炭素数が1～6の(アルキル)－S－基を意味し、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルチオなどの複合置換基の一部としてのアルキルチオにも適用される。

[0123] アルキルスルフィニルとは、特に限定しない限り、アルキル部分が上記の意味である炭素数が1～6の(アルキル)－SO－基を意味し、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルスルフィニルなどの複合置換基の一部としてのアルキルスルフィニルにも適用される。

[0124] アルキルスルホニルとは、特に限定しない限り、アルキル部分が上記の意味である炭素数が1～6の(アルキル)－SO₂－基を意味し、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルスルホニルなどの複合置換基の一部としてのアルキルスルホニルにも適用される。

[0125] ヒドロキシアルキルとは、1～5個のヒドロキシ基により置換された炭素原子数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル又はヒドロキシイソプロピル等を挙げることができる。

[0126] アルキルカルボニルとは、特に限定しない限り、アルキル部分が上記の意味である(アルキル)－C(=O)－基を意味し、例えばホルミル、アセチ

ル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルカルボニルなどの複合置換基の一部としてのアルキルカルボニルにも適用される。

[0127] アルキルカルボニルオキシとは、特に限定しない限り、アルキル部分が上記の意味である(アルキル) - C(=O) O-基を意味し、例えばメチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ等の基を挙げることができる。この定義は、別段の定義が無い限り、例えばハロアルキルカルボニルオキシなどの複合置換基の一部としてのアルキルカルボニルオキシにも適用される。

[0128] 本発明に係る反応で使用する酸とは、特に言及が無ければ、反応系中でプロトンを放出するブレンステッド酸を意味し、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの有機酸が例示される。本発明に係る反応で使用するルイス酸は、水素イオン以外で反応系中で電子対受容体として機能する化合物を意味し、例えば塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化錫、三塩化ホウ素、三ふっ化ホウ素、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどが例示される。

[0129] 本発明に係る反応で使用する塩基とは、特に言及が無ければ、反応系中でプロトンを受け取る化合物、又は反応系中で電子対供与体として機能する化合物を意味し、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセンなどの有機アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなどの金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウムなどの金属酢酸塩類に代表されるカルボン酸金属塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムターシャリーブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムターシャリーブトキシドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸

化カルシウム、水酸化マグネシウムなどの金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物などが例示される。

[0130] 本発明に係る反応で使用するイオン液体とは、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ブチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホナート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-ブチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナートなどのイミダゾリウム塩類；テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージドなどのアンモニウム塩類などが例示される。

[0131] 本明細書における表中の次の表記は下記の通りそれぞれ該当する基を表す。

[0132] 例えば、

Me とはメチル基を示し、

Et とはエチル基を示し、

n-Pr とはn-プロピル基を示し、

i-Pr とはイソプロピル基を示し、

c-Pr とはシクロプロピル基を示し、

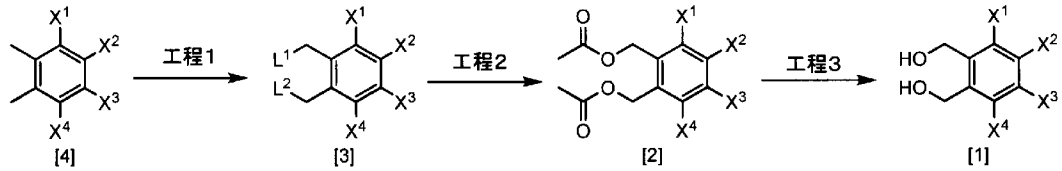
n-Bu とはn-ブチル基を示す。

[0133] 式 [1] で示される化合物の代表的な製造方法を以下に例示するが、これらの方法に限定されるものではない。

[0134] <製造方法 1>

式 [1] で示される化合物は、下記に例示する反応式からなる方法により製造することができる。

[0135] [化17]



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 L^1 及び L^2 はそれぞれ (1) 及び (3) に定義した通りである。)

[0136] (工程 1)

式 [3] の化合物は、式 [4] の化合物をハロゲン化試薬の存在下、溶媒中で反応させることによって製造することができる。

[0137] 本工程で使用できるハロゲン化試薬としては、例えば塩素や塩化スルフル、 N -クロロスクシンイミドなどの塩素化試薬；臭素や N -ブロモスクシンイミドなどの臭素化試薬を挙げることができる。

[0138] 本工程ではラジカル反応を開始させるため、光照射、又はアゾイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤を添加しても良い。

[0139] 本工程で使用するハロゲン化試薬の使用量は式 [4] の化合物 1 モルに対して 2.0 ~ 10 モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 2.0 ~ 3.0 モルである。

[0140] 本工程で使用できる溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばアセトニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類； N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド等のアミド類；1，

3-ジメチル-2-イミダゾリノン等のイミダゾリノン類；ジメチルスルホキシド等の硫黄化合物類等を使用することができ、さらにこれらの混合溶媒も使用することができる。

[0141] 溶媒の使用量は式 [4] の化合物 1 モルに対して 0.01~100 L の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.1~10 L である。

[0142] 反応温度は-20℃から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは0℃~100℃の範囲で行うのがよい。

[0143] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分~48時間である。

[0144] 反応の目的物である式 [3] の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0145] また、本工程によって得られる式 [3] の化合物は反応終了後、単離及び精製操作を行うことなく、工程2の反応に用いることができる。

[0146] (工程2)

式 [2] の化合物は、式 [3] で表される化合物を、金属酢酸塩類存在下、溶媒中で反応させることによって製造することができる。

[0147] 本工程で使用できる金属酢酸塩類としては例えば、酢酸リチウムや酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を挙げることができる。

[0148] 本工程で使用する金属酢酸塩類の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して、2.0~10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは2.0~3.0モルである。

[0149] 本工程で使用することができる溶媒としては、製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げることができる。

[0150] 溶媒の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して 0.01~100 L の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.1~10 L である。

[0151] 反応温度は-20℃から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは0℃~100℃の範囲で行うのがよい。

- [0152] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分～48時間である。
- [0153] 本工程によって得られる式〔2〕の化合物は反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。
- [0154] また、本工程によって得られる式〔2〕の化合物は反応終了後、単離及び精製操作を行うことなく、工程3の反応に用いることができる。
- [0155] (工程3)
- 式〔1〕の化合物は、式〔2〕で表される化合物を、酸、酸塩化物又は塩基存在下、水及び溶媒中で反応させることによって製造することができる。
- [0156] 本工程で使用することができる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸等が挙げられる。
- [0157] 酸の使用量は式〔2〕の化合物1モルに対して0.1～10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1～5.0モルである。
- [0158] 本工程で使用することができる酸塩化物としては、例えばアセチルクロリド、ベンゾイルクロリド等を挙げるることができる。
- [0159] 酸塩化物の使用量は式〔2〕の化合物1モルに対して0.1～10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1～5.0モルである。
- [0160] 本工程で使用することができる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕-7-ウンデセン等の有機アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム等の金属酢酸塩類に代表されるカルボン酸金属塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムターシャリーブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムターシャリーブトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリ

ウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩類である。

[0161] 塩基の使用量は式 [2] の化合物 1 モルに対して 0.2～10 モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.2～5.0 モルである。

[0162] 本工程で使用することができる溶媒としては、水及び製造方法 1、工程 1 で説明した同様のものを挙げるができる。

[0163] 溶媒の使用量は式 [2] の化合物 1 モルに対して 0.01～100 L の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.1～10 L である。

[0164] 水の使用量は式 [2] の化合物 1 モルに対して 0.01～100 L の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.1～10 L である。

[0165] 反応温度は -20℃ から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは 0℃～100℃ の範囲で行うのがよい。

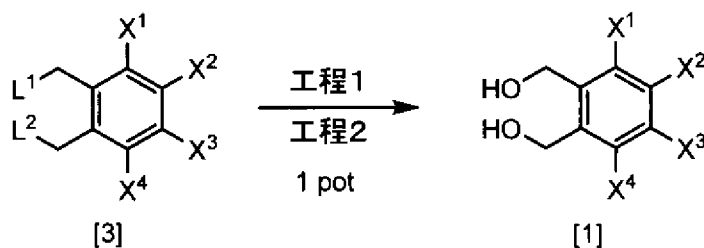
[0166] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常 10 分～48 時間である。

[0167] 反応の目的物である式 [1] の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0168] <製造方法 2>

式 [1] で示される化合物は、下記に例示する反応式からなる方法によっても製造することができる。

[0169] [化18]



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 L^1 及び L^2 はそれぞれ(1)及び(3)に定義した通りである。)

[0170] 式[1]の化合物は、式[3]で表される化合物を、金属酢酸塩類存在下、溶媒中で反応させ(工程1)、その後、工程1の反応液にアルコール、水及び塩基を加え反応させる(工程2)ことによって製造することができる。

[0171] (工程1)

本工程で使用できる金属酢酸塩類としては、製造方法1、工程2で説明した同様のものを挙げるができる。

[0172] 本工程で使用する金属酢酸塩類の使用量は式[3]の化合物1モルに対して、2.0~10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは2.0~3.0モルである。

[0173] 本工程で使用するすることができる溶媒としては、製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げるができる。

[0174] 溶媒の使用量は式[3]の化合物1モルに対して0.01~100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1~10Lである。

[0175] 反応温度は-20℃から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは0℃~100℃の範囲で行うのがよい。

[0176] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分~48時間である。

[0177] (工程2)

式[1]の化合物は、製造方法2、工程1によって得られた反応液にアルコール、水及び塩基を加え反応させることによって製造することができる。

[0178] 本工程で使用するすることができるアルコールとしては、例えば、メタノールやエタノール等を挙げることができる。

[0179] アルコールの使用量は式[3]の化合物1モルに対して0.01~100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1~10Lである。

[0180] 水の使用量は式[3]の化合物1モルに対して0.01~100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1~10Lである。

[0181] 本工程で使用することができる塩基としては、製造方法 1、工程 3 で説明した同様のものを挙げるることができる。

[0182] 塩基の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して 0.2 ~ 10 モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.2 ~ 5.0 モルである。

[0183] 反応温度は -20 °C から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは 0 °C ~ 100 °C の範囲で行うのがよい。

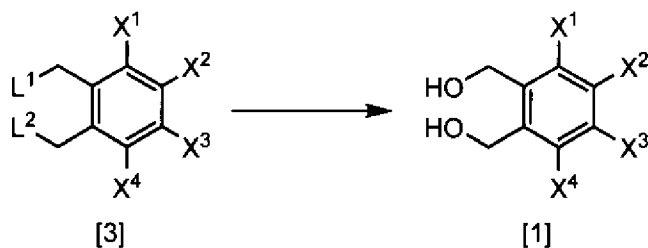
[0184] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常 10 分 ~ 48 時間である。

[0185] 反応の目的物である式 [1] の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0186] <製造方法 3>

式 [1] で示される化合物は、下記に例示する反応式からなる方法によっても製造することができる。

[0187] [化19]



(式中、X¹、X²、X³、X⁴、L¹及びL²はそれぞれ(1)及び(3)に定義した通りである。)

[0188] 式 [1] の化合物は、式 [3] の化合物を塩基、イオン液体及び金属硫酸塩類の存在下又は非存在下、水中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で反応させる、好ましくは塩基又は金属硫酸塩類存在下、水中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で反応させる、さらに好ましくは水中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で反応させることによって製造することができる。

[0189] 本工程で使用することができる塩基としては、例えばトリエチルアミン、

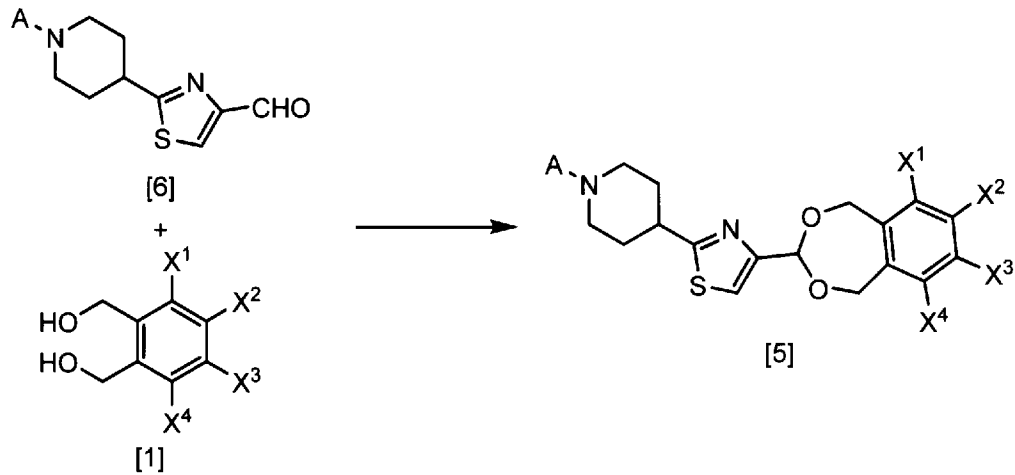
ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等の有機アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム等の金属酢酸塩類に代表されるカルボン酸金属塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムターシャリーブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムターシャリーブトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸水素塩類である。

[0190] 本反応で使用する塩基の使用量は式[3]の化合物1モルに対して0~100モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0~10モルである。

[0191] 本工程で使用することができるイオン液体としては、例えば1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ブチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホナート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-ブチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート等のイミダゾリウム塩類；テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド等のアンモニウム塩類を挙げることができる。

- [0192] 本反応で使用するイオン液体の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して 0～100モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0～10モルである。
- [0193] 本工程で使用することができる金属硫酸塩類としては、例えば硫酸銅 (II)、硫酸鉄 (III) 等を挙げることができる。
- [0194] 本反応で使用する金属硫酸塩類の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して0～100モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0～1.0モルである。
- [0195] 本工程で使用することができる溶媒としては、水及び製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げることができる。
- [0196] 溶媒の使用量は式 [3] の化合物 1 モルに対して0.01～100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1～10Lである。
- [0197] 反応温度は-20℃から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは0℃～100℃の範囲で行うのがよい。
- [0198] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分～48時間である。
- [0199] 反応の目的物である式 [1] の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。
- [0200] <製造方法4>
式 [5] で示される本発明化合物は下記に例示する反応式からなる方法により製造することができる。
- [0201]

[化20]



(式中、Aは(26)に定義した通りであり、X¹、X²、X³及びX⁴は、(1)に定義した通りである。)

[0202] 式[1]で表される化合物と式[6]で表される化合物とを、溶媒中、酸又はルイス酸の存在下、好ましくは酸の存在下で反応させることにより、式[5]で表される本発明化合物を製造することができる。

[0203] 本工程で使用する式[1]の化合物の使用量は、式[6]の化合物1モルに対して1.0～10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは1.0～3.0モルである。

[0204] 本工程で 사용할 ことができる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸などが挙げられる。

[0205] 本工程で 사용할 ことができるルイス酸としては、例えば塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化錫、三塩化ホウ素、三ふっ化ホウ素、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等が挙げられる。

[0206] 酸又はルイス酸の使用量は式[6]の化合物1モルに対して0.01～5モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1～1.0モルである。

[0207] 本工程で 사용할 ことができる溶媒としては、製造方法1、工程1で説明

した同様のものを挙げるができる。

[0208] 溶媒の使用量は式 [6] の化合物 1 モルに対して 0.01~100 L の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 0.1~10 L である。

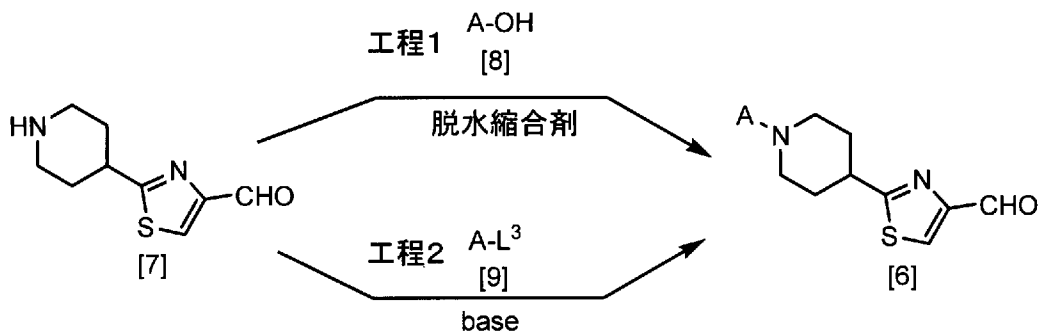
[0209] 反応温度は -20℃ から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは 0℃~150℃ の範囲で行うのがよい。

[0210] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常 10 分~48 時間である。

[0211] 反応の目的物である式 [5] の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0212] <中間体製造方法 1>

[化21]



(式中、A は (26) に定義した通りであり、L³ は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子を表す。)

[0213] (工程 1)

式 [6] の化合物は、式 [7] の化合物と式 [8] の化合物とを、塩基の存在下又は非存在下、脱水縮合剤存在下、溶媒中で反応させることによって製造することができる。

[0214] 本工程で使用する式 [8] の化合物の使用量は、式 [7] の化合物 1 モルに対して 0.5~10 モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは 1.0~1.2 モルである。

- [0215] 本工程で使用することができる脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDC又はWSC）、N,N-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロリド、ヨウ化-2-クロロ-1-ピリジニウム等が挙げられる。
- [0216] 本反応で使用する脱水縮合剤の使用量は式〔7〕の化合物1モルに対して1.0~10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは1.0~3.0モルである。
- [0217] 本工程で使用することができる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕-7-ウンデセン等の有機アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム等の金属酢酸塩類に代表されるカルボン酸金属塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムターシャリーブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムターシャリーブトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。
- [0218] 本反応で使用する塩基の使用量は式〔7〕の化合物1モルに対して0~100モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0~10モルである。
- [0219] 本工程で使用することができる溶媒としては、製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げるることができる。
- [0220] 本反応で使用する溶媒の使用量は式〔7〕の化合物1モルに対して0.01~100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1~10Lである。
- [0221] 反応温度は-20℃から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すれ

ばよく、好ましくは 0°C ～ 100°C の範囲で行うのがよい。

[0222] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分～48時間である。

[0223] 反応の目的物である式[6]の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0224] (工程2)

式[6]の化合物は、式[7]の化合物と式[9]の化合物とを、塩基の存在下、溶媒中で反応させることによっても製造することができる。

[0225] 本工程で使用する式[9]の化合物の使用量は、式[7]の化合物1モルに対して0.5～10モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは1.0～1.2モルである。

[0226] 本工程で 사용할 ことができる塩基としては、中間体製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げる ことができる。

[0227] 本反応で使用する塩基の使用量は式[7]の化合物1モルに対して0～100モルの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0～10モルである。

[0228] 本工程で使用する ことができる溶媒としては、製造方法1、工程1で説明した同様のものを挙げる ことができる。

[0229] 本工程で使用する溶媒の使用量は式[7]の化合物1モルに対して0.01～100Lの範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.1～10Lである。

[0230] 反応温度は -20°C から使用する不活性溶媒の沸点域の範囲から選択すればよく、好ましくは 0°C ～ 100°C の範囲で行うのがよい。

[0231] 反応時間は反応温度、反応基質、反応量等により異なるが、通常10分～48時間である。

[0232] 反応の目的物である式[6]の化合物は、反応終了後、定法により反応系から採取され、必要に応じてカラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作によって精製することもできる。

[0233] 式 [1]、式 [2]、式 [3]、式 [4] 又は式 [5] の化合物を調製するための上述したいくつかの試薬及び反応条件が中間体に存在する特定の官能基に適合しない場合が想定される。これらの例において、合成に保護／脱保護の手法又は官能基の相互転換を取り入れることで、所望の生成物を得ることができる。保護基の使用と選択肢については化学合成分野の当業者であれば自明であろう（たとえば、T. W. Greene 及び P. G. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis、第4版；Wiley：New York、2007を参照のこと）。場合によっては、個々のスキームで説明したように特定の試薬を導入後、式 [1]、式 [2]、式 [3]、式 [4] 又は式 [5] の化合物の合成を完了するためには説明していない定法の合成工程を追加で実行する必要があることを当業者は認識するであろう。式 [1]、式 [2]、式 [3]、式 [4] 又は式 [5] の化合物を調製するために提案された特定の順に示した以外の順番で、上記スキームに例示した工程の組み合わせを実行する必要があることも当業者は認識するであろう。

実施例

[0234] 以下に実施例を掲げ、本発明を具体的に説明するが、これ以上詳細に説明しなくても、当業者であれば、本発明を最大限に利用できると思われる。したがって、以下の実施例は単に例示的なものと解釈され、本開示を何ら限定するものではない。以下の例での工程は全体的な合成展開における各工程の手順を説明するものであり、各工程の出発原料が、他の例又は工程に手順を記載した特定の調製の実施によって必ずしも調製される必要はない。

[0235] なお、以下の説明において「%」は重量百分率を示し、「部」は重量部を示す。

[0236] [実施例1] 3-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノール（化合物1-1）の調製

工程1：1-メチルスルホニルオキシ-2, 3-ジメチルベンゼンの調製
2, 3-ジメチルフェノール（10g）をテトラヒドロフラン（125m

L) に溶解させ、トリエチルアミン (9.1 g) を加えた。その後、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (10.26 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (16.39 g、収率100%) を得た。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.26 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、3.17 (s, 3H)、7.11~7.15 (m, 3H)。

[0238] 工程2 : 1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(ブロモメチル)ベンゼンの調製

上記実施例1の工程1において得られた生成物 (16.39 g) を四塩化炭素 (300 mL) に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド (32.05 g) と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (671 mg) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライトを用いて濾別し、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (29.3 g、収率100%) を得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.20 (s, 3H)、4.87 (s, 2H)、5.00 (s, 2H)、7.04 (d, 1H)、7.16~7.23 (m, 2H)。

[0240] 工程3 : 1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)ベンゼンの調製

上記実施例1の工程2において得られた生成物 (506 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.8 mL) に溶解させ、酢酸ナトリウム (241 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (380 mg、収率85%) を得た。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.07 (s, 3H)、2.11 (s, 3H)、3.28 (s, 3H)、5.25 (s, 2H)

)、5.30 (s, 2H)、7.40~7.43 (m, 3H)。

[0242] また、表題化合物は以下の工程3A及び工程3Bによっても調製が可能である。

[0243] 工程3A：1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(クロロメチル)ベンゼンの調製

上記実施例1の工程1において得られた生成物(1g)をクロロベンゼン(25mL)に溶解させ、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.05g)を加えた。反応液を90℃に昇温し、反応液に塩素ガス(出発物質に対して3.15当量)をバブリングした。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.29 (s, 3H)、4.75 (s, 2H)、4.84 (s, 2H)、7.38-7.51 (m, 3H)。

[0245] 工程3B：1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)ベンゼンの代替的調製

上記実施例1の工程3Aにおいて得られた粗生成物(630mg)をトルエン(23mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(480mg)とテトラブチルアンモニウムブロミド(75mg)を加え、80℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン：40%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(310mg)を得た。

[0246] 工程4：3-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例1の工程3において得られた生成物(17g)をメタノール(

160 mL)、テトラヒドロフラン(160 mL)に溶解させ、氷冷下、水(40 mL)、炭酸カリウム(15.23 g)を加え、3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(12.18 g、収率98%)を得た。

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS δ (ppm) 値) : 3.42 (s, 3H)、4.57 (d, 2H)、4.70 (d, 2H)、4.98 (t, 1H)、5.27 (t, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.36 (t, 1H)、7.46 (d, 1H)。

[0248] また、表題化合物は以下の工程4Aによっても調製が可能である。

[0249] 工程4A : 3-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例1の工程2において得られた生成物(502 mg)に水(5.6 mL)を加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(325 mg、収率100%)を得た。

[0250] [実施例2] 3-メチルスルホニルオキシ-6-ニトロ-1,2-ベンゼンジメタノール(化合物1-14)の調製

工程1 : 1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ジメチル-4-ニトロベンゼンの調製

2,3-ジメチル-4-ニトロフェノール(25 g)をテトラヒドロフラン(500 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(16.7 g)を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド(18.93 g)を加え、実施例1の工程1の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物(34.98 g、収率95%)を得た。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/TMS δ (ppm) 値) : 2.36 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、3.26 (s, 3H)、7.30 (d, 1H)

)、7.67 (d, 1H)。

[0252] 工程2：1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼンの調製

上記実施例2の工程1において得られた生成物(2.92g)を1,2-ジクロロエタン(140mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(8.43g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(195mg)を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、一晩静置し、析出した固体を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(4.8g、収率100%)を得た。

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.42 (s, 3H)、4.73 (s, 2H)、4.84 (s, 2H)、7.62 (d, 1H)、7.98 (d, 1H)。

[0254] 工程3：1-メチルスルホニルオキシ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-ニトロベンゼンの調製

上記実施例2の工程2において得られた生成物(4.8g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(1.75g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン:40%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(2.8g、収率65%)を得た。

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.04 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、3.36 (s, 3H)、5.37 (s, 2H)、5.47 (s, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)。

[0256] 工程4：3-メチルスルホニルオキシ-6-ニトロ-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例2の工程3において得られた生成物(2.8g)をメタノール(80mL)、テトラヒドロフラン(80mL)に溶解させ、氷冷下、水(20mL)、炭酸カリウム(1.9g)を加え、2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン:50%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(1.59g、収率74%)を得た。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.05–3.12 (m, 2H)、3.36 (s, 3H)、4.91 (dd, 4H)、7.48 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)。

[0258] [実施例3] 3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール(化合物1-3)の調製

工程1: 1-アミノ-2,3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例2の工程1において得られた生成物(10g)をメタノール(200mL)に溶解させ、パラジウム/炭素(2g、パラジウム含有量10%、約55%水湿潤品)を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾別し、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(8.43g、収率96%)を得た。

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.09 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、3.12 (s, 3H)、3.64 (brs, 2H)、6.54 (d, 1H)、6.98 (d, 1H)。

[0260] また、表題化合物は以下の工程1Aによっても調製が可能である。

[0261] 工程1A: 1-アミノ-2,3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの代替的調製

2,3-ジメチル-4-ニトロフェノール(25.3g)を酢酸エチル(

300 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (16.8 g) を加えた。その後、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (18.2 g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にパラジウム／炭素 (8 g、パラジウム含有量10%、約55%水湿潤品) を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾別し、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (33 g、収率100%) を得た。

[0262] 工程2: 2, 3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボラートの調製

上記実施例3の工程1において得られた生成物 (15.6 g) を48%テトラフルオロホウ酸水溶液 (84 mL)、水 (120 mL) に溶解させ、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (5.1 g) を水 (12 mL) に溶解させた水溶液を10分間かけて加え、氷冷下、1時間半攪拌した。反応液を濾別し、得られた個体をジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥することで、表題化合物 (19.5 g、収率86%) を得た。

[0263] 工程3: 1-フルオロ-2, 3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例3の工程2において得られた生成物 (0.5 g) に1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート (1.8 g) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエンを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (0.29 g、収率83%) を得た。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.21 (d, 3H)、2.28 (s, 3H)、3.18 (s, 3H)、6.90 (t, 1H)、7.11 (dd, 1H)。

[0265] また、表題化合物は以下の工程3A又は工程3Bによっても調製が可能である。

[0266] 工程3A: 1-フルオロ-2, 3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキ

シベンゼンの代替的調製

上記実施例3の工程1において得られた生成物(1g)に、氷冷下、フッ化水素ピリジン(8mL)を加え、その後、亜硝酸ナトリウム(355mg)を少量ずつ加え30分間攪拌した。その後、55℃で1時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(0.75g、収率74%)を得た。

[0267] 工程3B: 1-フルオロ-2, 3-ジメチル-4-メチルスルホンルオキシベンゼンの代替的調製

2, 3-ジメチル-4-フルオロフェノール(200mg)を酢酸エチル(5mL)に溶解させ、トリエチルアミン(174mg)を加えた。その後、室温でメタンルオキシクロリド(180mg)を加え30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(290mg、収率93%)を得た。

[0268] 工程4: 1-フルオロ-2, 3-ビス(ブロモメチル)-4-メチルスルホンルオキシベンゼンの調製

上記実施例3の工程3において得られた生成物(1.48g)をクロロベンゼン(15mL)に溶解させ、水(8mL)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.11g)を加えた。反応液を80℃に昇温し、臭素(1mL)をクロロベンゼン(15mL)に溶解させた溶液を30分間かけて加え、さらに80℃で1時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及びチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(2.45g、収率96%)を得た。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値): 3.33 (s, 3H)、4.65 (d, 2H)、4.68 (s, 2H)、7.12 (t, 1H)

)、7.42 (dd, 1H)。

[0270] 工程5：1-フルオロ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例3の工程4において得られた生成物(16.71g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(7.65g)を加え、実施例2の工程3の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(11.81g、収率80%)を得た。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.06 (s, 3H)、2.07 (s, 3H)、3.29 (s, 3H)、5.29 (d, 2H)、5.31 (s, 2H)、7.17 (t, 1H)、7.44 (dd, 1H)。

[0272] また、表題化合物は以下の工程5A及び工程5Bによっても調製が可能である。

[0273] 工程5A：1-フルオロ-2,3-ビス(クロロメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例3の工程3において得られた生成物(1g)をクロロベンゼン(25mL)に溶解させ、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.08g)を加えた。反応液を88℃に昇温し、反応液に塩素ガス(出発物質に対して4.1当量)をバブリングした。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0274] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.33 (s, 3H)、4.79 (s, 2H)、4.82 (s, 2H)、7.14-7.19 (m, 1H)、7.44-7.47 (m, 1H)。

[0275] 工程5B：1-フルオロ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの代替的調製

上記実施例3の工程5Aにおいて得られた粗生成物(2g)をトルエン(20mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(1.32g)とテトラブチルアン

モニウムブロミド (225 mg) を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、トルエンを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置 (biotage AB社製 / Isolera™) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン: 35%で溶出) を用いて精製することで、表題化合物 (1.47 g) を得た。

[0276] 工程6: 3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例3の工程5において得られた生成物 (7.19 g) をメタノール (20 mL)、に溶解させ、氷冷下、水 (4 mL)、炭酸カリウム (6.53 g) を加え、15分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (5.38 g、収率100%) を得た。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm) 値) : 3.27 (s, 3 H)、3.53 (brs, 1 H)、3.65 (brs, 1 H)、4.80 (s, 2 H)、4.84 (s, 2 H)、7.11 (dd, 1 H)、7.26-7.29 (m, 1 H)。

[0278] また、表題化合物は以下の工程6A、6B、6C、6D又は6Eによっても調製が可能である。

[0279] 工程6A: 3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例3の工程4において得られた生成物 (10 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (27 mL) に溶解させ、酢酸ナトリウム (4.58 g) を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後メタノール (20 mL)、水 (5 mL)、炭酸カリウム (7.73 g) を加え、2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物（6.43 g、収率97%）を得た。

[0280] 工程6B：3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例3の工程4において得られた生成物（0.38 g）に水（10 mL）を加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物（0.23 g、収率92%）を得た。

[0281] 工程6C：3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例3の工程4において得られた生成物（10 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（27 mL）に溶解させ、水（240 mL）を加え、100°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物（6.66 g、収率100%）を得た。

[0282] 工程6D：3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例3の工程4において得られた生成物（5 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（11 mL）に溶解させ、硫酸銅（II）五水和物（234 mg）と水（30 mL）を加え、110°Cで7時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物（3.1 g、収率93%）を得た。

[0283] 工程6E：3-フルオロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例3の工程5において得られた生成物（4.46 g）をメタノー

ル (20 mL) に溶解させ、アセチルクロリド (208 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (2.8 g、収率84%) を得た。

[0284] [実施例4] 3-クロロ-6-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノール (化合物1-17) の調製

工程1: 1-クロロ-2, 3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

2, 3-ジメチル-4-クロロフェノール (1.81 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (1.41 g) を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド (1.45 g) を加え、実施例1の工程1の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物 (1.86 g、収率68%) を得た。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.31 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、3.19 (s, 3H)、7.10 (dd, 1H)、7.25 (dd, 1H)。

[0286] 工程2: 1-クロロ-2, 3-ビス(ブロモメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例4の工程1において得られた生成物 (1.86 g) を1, 2-ジクロロエタン (50 mL) に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド (4.23 g) と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (130 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (3.11 g、収率100%) を得た。

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.34 (s, 3H)、4.69 (s, 2H)、4.76 (s, 2H)、7.39-7.45

(m, 2H)。

[0288] 工程3：1-クロロ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例4の工程2において得られた生成物(3.11g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(1.56g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.06 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、5.31 (s, 2H)、5.36 (s, 2H)、7.42 (d, 1H)、7.49 (d, 1H)。

[0290] 工程4：3-クロロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例4の工程3において得られた粗生成物をメタノール(20mL)、テトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、氷冷下、水(5mL)、炭酸カリウム(2.2g)を加え、3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン:80%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(1.41g)を得た。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.57 (brs, 2H)、2.85 (s, 3H)、4.88 (s, 2H)、4.94 (s, 2H)、6.84 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)。

[0292] また、表題化合物は以下の工程4Aによっても調製が可能である。

[0293] 工程4A：3-クロロ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼン

ジメタノールの代替的調製

上記実施例4の工程2において得られた生成物(1.64 g)に水(42 mL)を加え、7時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(1.11 g、収率100%)を得た。

[0294] [実施例5] 3-ブロモ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール(化合物1-18)の調製

工程1: 1-ブロモ-2,3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

2,3-ジメチル-4-ブロモフェノール(6.57 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(3.64 g)を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド(4.12 g)を加え、実施例1の工程1の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値): 2.33 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、3.19 (s, 3H)、7.04 (d, 1H)、7.44 (d, 1H)。

[0296] 工程2: 1-ブロモ-2,3-ビス(ブロモメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例5の工程1において得られた粗生成物(1.87 g)を1,2-ジクロロエタン(13 mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(2.5 g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(110 mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン:30%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(2.66

g) を得た。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.34 (s, 3H)、4.71 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、7.33 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)。

[0298] 工程3 : 1-ブロモ-2, 3-ビス (アセチルオキシメチル) -4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例5の工程2において得られた生成物 (15.28g) をN, N-ジメチルホルムアミド (100mL) に溶解させ、酢酸ナトリウム (6.31g) を加え、90°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.06 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、5.32 (s, 2H)、5.37 (s, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)。

[0300] 工程4 : 3-ブロモ-6-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例5の工程3において得られた粗生成物をメタノール (75mL)、テトラヒドロフラン (25mL) に溶解させ、氷冷下、水 (25mL)、炭酸カリウム (9.04g) を加え、3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置 (biotage AB社製/Isolera™) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン : 50%で溶出) を用いて精製することで、表題化合物 (7.53g) を得た。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.10 (s, 2

H)、3.29 (s, 3H)、4.86 (s, 2H)、5.01 (s, 2H)、7.17 (d, 1H)、7.64 (d, 1H)。

[0302] また、表題化合物は以下の工程4Aによっても調製が可能である。

[0303] 工程4A：3-ブロモ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例5の工程2において得られた生成物(1.95g)に水(45mL)を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(1.35g、収率97%)を得た。

[0304] [実施例6] 3-ヨード-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール(化合物1-19)の調製

工程1：1-ヨード-2,3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例3の工程1において得られた生成物(3.44g)をジメチルスルホキシド(100mL)に溶解させ、ヨウ化カリウム(13.3g)、亜硝酸ナトリウム(4.41g)を加え、氷冷下、48%臭化水素酸(20mL)を少量ずつ加え、3時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン：50%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(2.97g、収率57%)を得た。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/TMS δ (ppm) 値) : 2.35 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)、3.18 (s, 3H)、6.89 (d, 1H)、7.72 (d, 1H)。

[0306] 工程2：1-ヨード-2,3-ビス(ブロモメチル)-4-メチルスルホ

ニルオキシベンゼンの調製

上記実施例6の工程1において得られた生成物(2.97g)を1,2-ジクロロエタン(50mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(3.89g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(150mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.34 (s, 3H)、4.74 (s, 2H)、4.80 (s, 2H)、7.18 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)。

[0308] 工程3 : 1-ヨード-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例6の工程2において得られた粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(1.79g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.06 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、5.31 (s, 2H)、5.37 (s, 2H)、7.42 (d, 1H)、7.49 (d, 1H)。

[0310] 工程4 : 3-ヨード-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例6の工程3において得られた粗生成物をメタノール(20mL)、テトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、氷冷下、水(5mL)、炭酸カリウム(2.52g)を加え、実施例5の工程4の調製と同様に反応

させ、精製することで、表題化合物（652mg）を得た。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.11–3.16 (m, 2H)、3.29 (s, 3H)、4.86 (d, 2H)、5.00 (d, 2H)、7.01 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)。

[0312] [実施例7] 3-ジフルオロメトキシ-6-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール（化合物1-21）の調製
工程1：2,3-ジメチル-4-ジフルオロメトキシフェノールの調製
2,3-ジメチル-4-[[(1,1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] フェノール（820mg）（European Journal of Organic Chemistry, (11), 2218–2225；2010記載の化合物）をアセトニトリル（13mL）に溶解させ、水（13mL）、水酸化カリウム（3.65g）を加え、反応液を−20℃に冷却後、（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（1.74g）を加え、さらに−20℃で1時間攪拌した。その後、室温で2時間半攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置（biotage AB社製/Isolera™）によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン：50%で溶出）を用いて精製することで、表題化合物（200mg、収率33%）を得た。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.18 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、5.01 (s, 1H)、6.37 (t, 1H)、6.60 (d, 1H)、6.84 (d, 1H)。

[0314] 工程2：1-ジフルオロメトキシ-2,3-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例7の工程1において得られた生成物（200mg）をテトラヒドロフラン（20mL）に溶解させ、トリエチルアミン（178mg）を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド（134mg）を加え、

室温で3時間攪拌した。反応液を濾別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置 (biotage AB社製/Isolera™) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン: 50%で溶出) を用いて精製することで、表題化合物 (220 mg、収率78%) を得た。

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.24 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、3.19 (s, 3H)、6.47 (t, 1H)、6.99 (d, 1H)、7.15 (d, 1H)。

[0316] 工程3: 1-ジフルオロメトキシ-2,3-ビス(ブromoメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例7の工程2において得られた生成物 (220 mg) を四塩化炭素 (10 mL) に溶解させ、N-ブromosクシンイミド (353 mg) と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (13.6 mg) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置 (biotage AB社製/Isolera™) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン: 50%で溶出) を用いて精製することで、表題化合物 (340 mg、収率97%) を得た。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.34 (s, 3H)、4.68 (s, 2H)、4.69 (s, 2H)、6.58 (t, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)。

[0318] 工程4: 1-ジフルオロメトキシ-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシベンゼンの調製

上記実施例7の工程3において得られた生成物 (340 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、酢酸ナトリウム (158 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (306

mg、収率100%)を得た。

[0319] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.06 (s, 6H)、3.30 (s, 3H)、5.30 (s, 2H)、5.31 (s, 2H)、6.53 (t, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)。

[0320] 工程5 : 3-ジフルオロメトキシ-6-メチルスルホニルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例7の工程4において得られた生成物(306mg)をメタノール(8mL)、テトラヒドロフラン(8mL)に溶解させ、氷冷下、水(2mL)、炭酸カリウム(222mg)を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール:メタノール15%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(130mg、収率55%)を得た。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.27-3.30 (m, 5H)、4.82 (s, 2H)、4.86 (s, 2H)、6.57 (t, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.31 (d, 1H)。

[0322] [実施例8] 3, 6-ビス(メチルスルホニルオキシ)-1, 2-ベンゼンジメタノール(化合物1-20)の調製

工程1 : 1, 4-ビス(メチルスルホニルオキシ)-2, 3-ジメチルベンゼンの調製

2, 3-ジメチルヒドロキノン(1g)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.75g)を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド(1.83g)を加え、実施例1の工程1の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物(2.13g、収率100%)を得た。

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.30 (s, 6H)、3.21 (s, 6H)、7.20 (s, 2H)。

[0324] 工程2 : 1,4-ビス(メチルスルホニルオキシ)-2,3-ビス(ブromoメチル)ベンゼンの調製

上記実施例8の工程1において得られた生成物(2g)を1,2-ジクロロエタン(13mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(2.53g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(112mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(2.81g、収率92%)を得た。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.36 (s, 6H)、4.69 (s, 4H)、7.50 (s, 2H)。

[0326] 工程3 : 1,4-ビス(メチルスルホニルオキシ)-2,3-ビス(アセチルオキシメチル)ベンゼンの調製

上記実施例8の工程2において得られた生成物(2.68g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(1.07g)を加え、実施例2の工程3の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(1.78g、収率60%)を得た。

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.07 (s, 6H)、3.31 (s, 6H)、5.34 (s, 4H)、7.51 (s, 2H)。

[0328] 工程4 : 3,6-ビス(メチルスルホニルオキシ)-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例8の工程3において得られた生成物(1.78g)をメタノール(40mL)、テトラヒドロフラン(40mL)に溶解させ、氷冷下、水(10mL)、炭酸カリウム(1.1g)を加え、実施例2の工程4の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(916mg、収率64%)を得た。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.30–3.38 (m, 8H)、4.86 (d, 4H)、7.39 (s, 2H)。

[0330] また、表題化合物は以下の工程4Aによっても調製が可能である。

[0331] 工程4A : 3,6-ビス(メチルスルホニルオキシ)-1,2-ベンゼンジメタノールの代替的調製

上記実施例8の工程2において得られた生成物(1g)に水(22mL)を加え、7時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(790mg、収率100%)を得た。

[0332] [実施例9] 4-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール(化合物1-4)の調製

工程1 : 1-メチルスルホニルオキシ-3,4-ジメチルベンゼンの調製
3,4-ジメチルフェノール(2g)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.99g)を加えた。その後、氷冷下、メタンサルホニルクロリド(2.06g)を加え、実施例1の工程1の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずに次の工程に用いた。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.26 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、3.11 (s, 3H)、7.01 (dd, 1H)、7.06 (d, 1H)、7.15 (d, 1H)。

[0334] 工程2 : 1-メチルスルホニルオキシ-3,4-ビス(ブロモメチル)ベンゼンの調製

上記実施例9の工程1において得られた粗生成物を四塩化炭素(60mL)に溶解させ、
N-ブロモスクシンイミド(6.4g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(134mg)を加え、実施例1の工程2の調製と同様に反応させ、後処理することで、表題化合物を含む粗生成物を得た。この粗生成物を精製

せずに次の工程に用いた。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 3.18 (s, 3H)、4.61 (s, 2H)、4.63 (s, 2H)、7.22–7.25 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)。

[0336] 工程3 : 1-メチルスルホニルオキシ-3,4-ビス(アセチルオキシメチル)ベンゼンの調製

上記実施例9の工程2において得られた粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解させ、酢酸ナトリウム(3.36 g)を加え、実施例2の工程3の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(3.26 g)を得た。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.10 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)、3.17 (s, 3H)、5.18 (s, 2H)、5.19 (s, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.46 (d, 1H)。

[0338] 工程4 : 4-メチルスルホニルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノールの調製

上記実施例9の工程3において得られた生成物(3.26 g)をメタノール(40 mL)、テトラヒドロフラン(40 mL)に溶解させ、氷冷下、水(20 mL)、炭酸カリウム(2.6 g)を加え、実施例2の工程4の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(1.64 g、収率69%)を得た。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS δ (ppm) 値) : 2.63 (brs, 2H)、3.16 (s, 3H)、4.76 (s, 4H)、7.21–7.53 (m, 2H)、7.32 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)。

[0340] [実施例10] 4-[4-(6-メチルスルホニルオキシ-1,5-ジヒドロ-3H-2,4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]ピペリジン(化合物2-1)の調製

4 - (4 - ホルミル - 2 - チアゾリル) - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン (200 mg) (WO2008/013622号公報記載の化合物) と、実施例1において得られた生成物 (121 mg) と、p - トルエンスルホン酸一水和物 (20 mg) とを、トルエン (20 mL) に溶解し、Dean - Stark装置を用いて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置 (biotage AB社製 / Isolera™) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン : 40% - 100% で溶出) を用いて精製することで、表題化合物 (298 mg、収率96%) を得た。

- [0341] [実施例11] 4 - [4 - (6 - フルオロ - 9 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン (化合物2 - 3) の調製
- 4 - (4 - ホルミル - 2 - チアゾリル) - 1 - [2 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン (220 mg) (WO2008/013622号公報記載の化合物) と、実施例3において得られた生成物 (150 mg) と、p - トルエンスルホン酸一水和物 (20 mg) とを、トルエン (15 mL) に溶解させ、化合物2 - 1の調製における反応と同様に反応させ、精製することで、表題化合物 (297 mg、収率84%) を得た。

- [0342] [実施例12] 4 - [4 - (6 - メチルスルホニルオキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 4 - ベンゾジオキセピン - 3 - イル) - 2 - チアゾリル] - 1 - [[3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセチル] ピペリジン (化合物2 - 15) の調製
- 4 - (4 - ホルミル - 2 - チアゾリル) - 1 - [2 - [3, 5 - ビス (ジ

フルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン (202 mg) (WO2010/066353号公報記載の化合物) と、実施例1において得られた生成物 (232 mg) と、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5 mg) とを、トルエン (15 mL) に溶解させ、化合物2-1の調製における反応と同様に反応させ、精製することで、表題化合物 (164 mg、収率53%) を得た。

- [0343] [実施例13] 4 - [4 - (6-フルオロ-9-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) - 2-チアゾリル] - 1 - [2 - [3, 5-ビス (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン (化合物2-23) の調製
- 4 - (4-ホルミル-2-チアゾリル) - 1 - [2 - [3, 5-ビス (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン (202 mg) (WO2010/066353号公報記載の化合物) と、実施例3において得られた生成物 (250 mg) と、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5 mg) とを、トルエン (15 mL) に溶解させ、化合物2-1の調製における反応と同様に反応させ、精製することで、表題化合物 (105 mg、収率33%) を得た。

- [0344] [実施例14] 4 - [4 - (6-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル) - 2-チアゾリル] - 1 - [2 - (2, 5-ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン (化合物3-1) の調製
- 4 - (4-ホルミル-2-チアゾリル) - 1 - [2 - (2, 5-ジメチルフェニル) アセチル] ピペリジン (200 mg) と、実施例1において得られた生成物 (142 mg) と、p-トルエンスルホン酸一水和物 (20 mg) とを、トルエン (15 mL) に溶解させ、化合物2-1の調製における反応と同様に反応させ、精製することで、表題化合物 (206 mg、収率64%) を得た。

- [0345] [実施例15] 4 - [4 - (6-メチルスルホニルオキシ-1, 5-ジヒ

ドロー3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル)-2-チアゾリル]-1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン(化合物3-2)の調製

4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)-1-[2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン(191mg)と、実施例1において得られた生成物(232mg)と、p-トルエンスルホン酸一水和物(5mg)とを、トルエン(15mL)に溶解し、化合物2-1の調製における反応と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(267mg、収率72%)を得た。

[0346] 以下の実施例16~18に、上記実施例1~15において用いた製造出発物質の製造例を示す。

[0347] [実施例16] 2, 3-ジメチル-4-ニトロフェノールの調製

2, 3-ジメチル-4-ニトロソフェノール(500mg)をメタノール(10mL)に懸濁させ、タングステン酸ナトリウム二水和物(54mg)を加え、反応液を60℃に昇温した。ここに30%過酸化水素水溶液(563mg)をゆっくりと加え、60℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、亜硫酸ナトリウム、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、表題化合物(500mg、収率90%)を得た。

[0348] [実施例17] 4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)-1-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジンの調製

工程1: 4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)ピペリジントリフルオロ酢酸塩の調製

4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)ピペリジンカルボン酸1, 1-ジメチルエチルエステル(3.9g)(WO2008/013622号公報記載の化合物)をジクロロメタン(65mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(15.2mL)を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を減圧下留去することで、表題化合物を得た。

[0349] 工程2：4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)-1-[2-(2,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジンの調製

上記実施例17の工程1において得られた生成物(1g)をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、2,5-ジメチルフェニル酢酸(919mg)と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.07g)とを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無機物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュ自動精製装置(biotage AB社製/Isolera™)によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン：0%-100%で溶出)を用いて精製することで、表題化合物(1.45g、収率83%)を得た。

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/TMS δ (ppm) 値) : 1.61-1.84 (m, 2H)、2.08-2.22 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、2.82-2.89 (m, 1H)、3.13-3.33 (m, 2H)、3.68 (s, 2H)、3.87-3.90 (m, 1H)、4.74-4.78 (m, 1H)、6.96-6.98 (m, 2H)、7.07 (d, 1H)、8.09 (s, 1H)、9.99 (s, 1H)。

[0351] [実施例18] 4-(4-ホルミル-2-チアゾリル)-1-[2-(2,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジンの調製

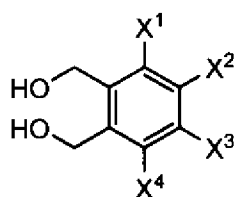
上記実施例17の工程1において得られた生成物(1.1g)をジクロロメタン(30mL)に溶解させ、2,5-ジクロロフェニル酢酸(1.7g)と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.18g)とを加え、実施例17の工程2の調製と同様に反応させ、精製することで、表題化合物(1.7g、収率79%)を得た。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/TMS δ (ppm) 値) : 1.74-1.85 (m, 2H)、2.20-2.23 (m, 2H)、2.85-2.92 (m, 1H)、3.22-3.37 (m, 2H)、3.81 (s, 2H)、3

. 94-4.02 (m, 1H)、4.69-4.73 (m, 1H)、7.20 (dd, 1H)、7.31-7.33 (m, 2H)、8.10 (s, 1H)、10.00 (s, 1H)。

[0353] 同様の製造法により、[表1]から[表4]に示される化合物1-2、1-5~1-13、1-15、1-16、2-2、2-4~2-14、2-16~2-22、2-24~2-55、及び3-3~3-22を合成した。

[0354] [表1]

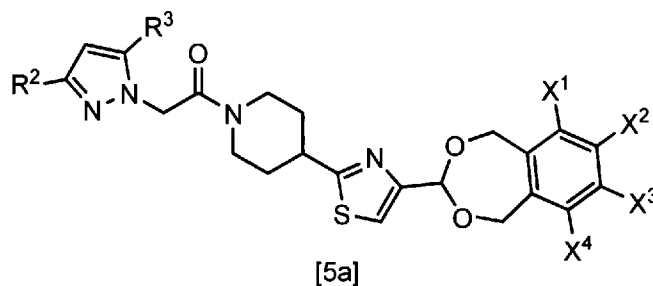


[1]

No.	X ¹	X ²	X ³	X ⁴
1-1	OSO ₂ Me	H	H	H
1-2	OSO ₂ Et	H	H	H
1-3	OSO ₂ Me	H	H	F
1-4	H	OSO ₂ Me	H	H
1-5	OSO ₂ c-Pr	H	H	H
1-6	OSO ₂ Me	H	H	Me
1-7	OSO ₂ n-Bu	H	H	H
1-8	OSO ₂ n-Pr	H	H	H
1-9	OSO ₂ n-C ₈ H ₁₇	H	H	H
1-10	OSO ₂ Me	H	H	OMe
1-11	OSO ₂ i-Pr	H	H	H
1-12	H	OSO ₂ Et	H	H
1-13	OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	H	H
1-14	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
1-15	OSO ₂ Me	F	H	H
1-16	OSO ₂ Me	H	Me	Me
1-17	OSO ₂ Me	H	H	Cl
1-18	OSO ₂ Me	H	H	Br
1-19	OSO ₂ Me	H	H	I
1-20	OSO ₂ Me	H	H	OSO ₂ Me
1-21	OSO ₂ Me	H	H	OCHF ₂

[0355]

[表2]



No.	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	X ⁴
2-1	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	H
2-2	CF ₃	Me	OSO ₂ Et	H	H	H
2-3	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	F
2-4	CF ₃	Me	H	OSO ₂ Me	H	H
2-5	CF ₃	Me	OSO ₂ c-Pr	H	H	H
2-6	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	Me
2-7	CF ₃	Me	OSO ₂ n-Bu	H	H	H
2-8	CF ₃	Me	OSO ₂ n-Pr	H	H	H
2-9	CF ₃	Me	OSO ₂ n-C ₈ H ₁₇	H	H	H
2-10	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-11	CF ₃	Me	OSO ₂ i-Pr	H	H	H
2-12	CF ₃	Me	H	OSO ₂ Et	H	H
2-13	CF ₃	Me	OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	H	H
2-14	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
2-15	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	H
2-16	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-17	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	H
2-18	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	Me
2-19	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	F	H	H
2-20	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ i-Pr	H	H	H
2-21	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ n-Bu	H	H	H
2-22	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ n-C ₈ H ₁₇	H	H	H
2-23	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	F
2-24	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	Me	Me
2-25	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	Cl
2-26	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	Br
2-27	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ i-Pr	H	H	H
2-28	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ n-Bu	H	H	H
2-29	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	I
2-30	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	OSO ₂ Me
2-31	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	H
2-32	CF ₃	Cl	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-33	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-34	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-35	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	Cl
2-36	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	OMe
2-37	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	Cl
2-38	CHCl ₂	CHCl ₂	OSO ₂ Me	H	H	H

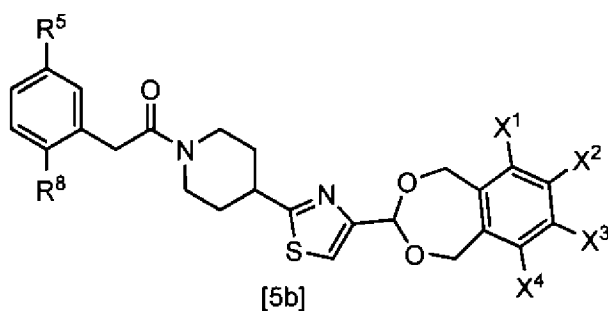
[0356]

[表3]

No.	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	X ⁴
2-39	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	F
2-40	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	Me	Me
2-41	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	Me	Me
2-42	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	Br
2-43	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
2-44	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	Br
2-45	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
2-46	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	I
2-47	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	I
2-48	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	F	H	H
2-49	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	F	H	H
2-50	CHF ₂	CHF ₂	H	OSO ₂ Me	H	H
2-51	CF ₃	CF ₃	H	OSO ₂ Me	H	H
2-52	CF ₃	Me	OSO ₂ Me	H	H	OCHF ₂
2-53	CHF ₂	CHF ₂	OSO ₂ Me	H	H	OSO ₂ Me
2-54	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	OSO ₂ Me
2-55	CHF ₂	Me	OSO ₂ Me	H	H	F

[0357]

[表4]



No.	R ⁵	R ⁸	X ¹	X ²	X ³	X ⁴
3-1	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	H
3-2	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	H
3-3	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	F
3-4	Me	Me	OSO ₂ n-Bu	H	H	H
3-5	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	F
3-6	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	OMe
3-7	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	OMe
3-8	CF ₃	CF ₃	OSO ₂ Me	H	H	H
3-9	Me	Me	OSO ₂ Me	H	Me	Me
3-10	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	Me	Me
3-11	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	Br
3-12	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
3-13	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	Br
3-14	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	NO ₂
3-15	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	Cl
3-16	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	I
3-17	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	Cl
3-18	Me	Me	OSO ₂ Me	F	H	H
3-19	Cl	Cl	OSO ₂ Me	F	H	H
3-20	Cl	Cl	OSO ₂ Me	H	H	I
3-21	Cl	Cl	H	OSO ₂ Me	H	H
3-22	Me	Me	OSO ₂ Me	H	H	OSO ₂ Me

[0358] 上記実施例で得られた化合物及び同様な方法で製造した[表1]から[表4]に示される化合物の¹H-NMRデータ(CDCI₃/TMS δ(ppm)値)を[表5]から[表11]に示す。

[0359]

[表5]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
1-1	3.11-3.33 (m, 5H), 4.81 (s, 4H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H)
1-2	1.40 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 4.56 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.96 (t, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (d, 1H)
1-3	3.27 (s, 3H), 3.53 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H)
1-4	2.63 (brs, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.76 (s, 4H), 7.21-7.53 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, 1H)
1-5	1.21-1.26 (m, 2H), 1.34-1.37 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.27 (brs, 1H), 3.51 (brs, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)
1-6	2.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.62 (dd, 4H), 4.92 (t, 1H), 5.00 (t, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H)
1-7	1.00 (t, 3H), 1.03-1.61 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 3.12 (t, 1H), 3.37-3.41 (m, 3H), 4.79 (dd, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)
1-8	1.17 (t, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 3.22 (t, 1H), 3.35-3.40 (m, 4H), 4.79 (d, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H)
1-9	0.89 (t, 3H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.31-3.40 (m, 3H), 4.80 (s, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H)
1-10	3.39 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.63 (dd, 4H), 4.84 (t, 1H), 5.05 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.28 (d, 1H)
1-11	1.62 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.18 (t, 1H), 3.34 (t, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 4.79 (d, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)
1-12	1.53 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.39 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 4.65 (s, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H)
1-13	2.53 (brs, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.16-3.66 (m, 2H), 4.79 (d, 4H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H)
1-14	3.05-3.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.91 (dd, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)
1-15	3.14 (brs, 1H), 3.33 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H)
1-16	2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.06 (brs, 1H), 3.17 (brs, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.80-4.83 (m, 4H), 7.05 (d, 1H)
1-17	2.57 (brs, 2H), 2.85 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)
1-18	2.10 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)
1-19	3.11-3.16 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.86 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H)
1-20	3.30-3.38 (m, 8H), 4.86 (d, 4H), 7.39 (s, 2H)
1-21	3.27-3.30 (m, 5H), 4.82 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H)

[0360]

[表6]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
2-1	1.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.25-3.46 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.92-5.08 (m, 5H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.21 (m, 2H) 7.39 (s, 1H)
2-2	1.56 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (t, 1H), 3.24-3.38 (m, 4H), 4.02 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.94-5.08 (m, 5H), 5.27 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-3	1.75 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.23-3.48 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.96 (m, 4H), 5.20 (d, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-4	1.74 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.23-3.47 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 5.00 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-5	1.16 (dd, 1H), 1.32 (dd, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.85 (t, 1H), 3.27-3.37 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 5.06 (m, 5H), 5.31 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)
2-6	1.75 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.87-5.12 (m, 4H), 5.11 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-7	0.99 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.24-3.37 (m, 4H), 4.03 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.94-5.08 (m, 5H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-8	1.14 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (t, 1H), 3.24-3.37 (m, 4H), 4.02 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.99-5.08 (m, 5H), 5.29 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-9	0.89 (t, 3H), 1.31 (m, 8H), 1.51 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.25-3.39 (m, 4H), 4.04 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.94-5.08 (m, 5H), 5.27 (d, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-10	1.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.03 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.89-5.03 (m, 4H), 5.18 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.39 (m, 2H)
2-11	1.56 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.93-5.08 (m, 5H), 5.28 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-12	1.53 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (t, 1H), 3.24-3.35 (m, 4H), 4.02 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.99 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (s, 1H)
2-13	1.76 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.93-5.05 (m, 5H), 5.23 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-14	1.77 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (t, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.98-5.33 (m, 6H), 6.05 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.94 (d, 1H)
2-15	1.78 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.92 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.96-5.15 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)

[0361]

[表7]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
2-16	1.83 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.90 (t, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.93 (t, 2H), 5.14-5.23 (m, 4H), 5.26 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-17	1.79-1.88 (m, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.90 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.99-5.09 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-18	1.76-1.88 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 5H), 2.90 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.09-5.23 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 6.53-7.00 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-19	1.74-1.80 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.24-3.36 (m, 5H), 4.03 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.90-5.04 (m, 5H), 5.28 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-20	1.58 (d, 6H), 1.74-1.90 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.88 (t, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.93-5.08 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.28 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.11 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-21	0.99 (t, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.22 (dd, 2H), 2.88 (t, 1H), 3.24-3.39 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.94-5.17 (m, 5H), 5.27 (d, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.10 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-22	0.89 (t, 3H), 1.22-1.39 (m, 8H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.88 (t, 1H), 3.34-3.40 (m, 4H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.94-5.18 (m, 5H), 5.27 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-23	1.78-1.88 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.96 (dd, 2H), 5.14-5.22 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.53-6.98 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)
2-24	1.73-1.85 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.17-2.30 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.87 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.23-3.39 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.91-5.05 (m, 4H), 5.17 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.38 (s, 1H)
2-25	1.72-1.84 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.24-3.37 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.89-5.04 (m, 4H), 5.14 (dd, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-26	1.72-1.86 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.39 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.94-5.05 (m, 4H), 5.20 (dd, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, 1H)
2-27	1.52-1.69 (m, 6H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.93-5.33 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-28	0.99 (t, 3H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.27-3.40 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.96-5.31 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.22-7.28 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-29	1.70-1.87 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.24-3.38 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.88-5.22 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H)
2-30	1.73-1.85 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.97-5.01 (m, 4H), 5.22 (d, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-31	1.69-1.82 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 8H), 2.81 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.21-3.37 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.86-5.09 (m, 5H), 5.25 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)

[0362]

[表8]

	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
2-32	1.75-1.94 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.87 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.89-5.23 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-33	1.74-1.91 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.87 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.21-3.38 (m, 2H), 3.80-3.34 (m, 4H), 4.61 (d, 1H), 4.89-4.97 (m, 4H), 5.15-5.23 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-34	1.68-1.83 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 8H), 2.79 (t, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.86-4.97 (m, 4H), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.38 (s, 1H)
2-35	1.75-1.91 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 2H), 5.11-5.27 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-36	1.75-1.92 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.91 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 4.58 (d, 1H), 4.89-4.97 (m, 2H), 5.14-5.23 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-37	1.77-1.92 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.91 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 2H), 5.14-5.30 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (s, 1H)
2-38	1.70-1.87 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.87 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.99 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.98-5.28 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H)
2-39	1.69-1.80 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 8H), 2.81 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.83-4.99 (m, 4H), 5.17-5.21 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-40	1.75-1.90 (m, 2H), 2.11-2.37 (m, 8H), 2.89 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.91-4.97 (m, 2H), 5.11-5.21 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.53-6.88 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-41	1.76-1.91 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 8H), 2.90 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.92-4.97 (m, 2H), 5.15-5.24 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-42	1.75-1.91 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.88 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.99 (d, 2H), 5.19-5.24 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, 1H)
2-43	1.70-1.93 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.27-3.40 (m, 5H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 5.00-5.32 (m, 6H), 6.04 (s, 1H), 6.52-6.87 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.92 (m, 1H)
2-44	1.72-1.90 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 5.11-5.23 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (d, 1H)
2-45	1.74-1.94 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.92 (t, 1H), 3.30-3.41 (m, 5H), 3.86 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 5.01-5.32 (m, 6H), 6.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)
2-46	1.76-1.93 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.91 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.90-5.27 (m, 6H), 6.04 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (d, 1H)
2-47	1.74-1.92 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.89-5.00 (m, 2H), 5.09-5.22 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.53-7.02 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (d, 1H)

[0363]

[表9]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
2-48	1.73-1.92 (m, 2H), 2.26 (dd, 2H), 2.90 (t, 1H), 3.25-3.40 (m, 5H), 3.85 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.91-5.31 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)
2-49	1.75-1.91 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.89 (t, 1H), 3.25-3.38 (m, 5H), 3.91 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.91-5.30 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 6.53-7.01 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
2-50	1.72-1.90 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.87 (t, 1H), 3.14-3.36 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.94-5.14 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 6.67-7.02 (m, 3H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.39 (s, 1H)
2-51	1.72-1.89 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.88 (t, 1H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.95-5.06 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.40 (s, 1H)
2-52	1.75-1.85 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.94-5.04 (m, 4H), 5.20 (d, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.32-6.68 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (s, 1H)
2-53	1.75-1.90 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.90 (t, 1H), 3.24 (s, 6H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 5.14-5.21 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 6.53-6.72 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.40 (s, 1H)
2-54	1.75-1.92 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.91 (t, 1H), 3.24 (s, 6H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.84 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 5.19-5.25 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)
2-55	1.74-1.83 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.22-3.37 (m, 2H), 4.03 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.90-5.07 (m, 4H), 5.19 (d, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)

[0364]

[表10]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
3-1	1.60 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.79 (t, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.94-5.08 (m, 3H), 5.25 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.37 (s, 1H)
3-2	1.66-1.81 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.95-5.28 (m, 3H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.14-7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)
3-3	1.54-1.82 (m, 2H), 2.14 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.93 (dd, 2H), 5.18 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.38 (s, 1H)
3-4	0.99 (t, 1H), 1.50-1.82 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.14 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.79 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.23-3.34 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.93-5.07 (m, 3H), 5.06 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.37 (s, 1H)
3-5	1.68-1.83 (m, 2H), 2.19 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.20-3.37 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.39 (s, 1H)
3-6	1.65-1.81 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.82 (s, 2+3H), 3.96 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.93 (dd, 2H), 5.18 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)
3-7	1.56-1.81 (m, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.12-3.37 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.81-3.88 (m, 4H), 4.77 (d, 1H), 4.92 (dd, 2H), 5.17 (dd, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.37 (s, 1H)
3-8	1.70-1.81 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.84 (t, 1H), 3.20-3.37 (m, 5H), 3.90-4.01 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.95-5.28 (m, 3H), 5.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H)
3-9	1.55-1.80 (m, 2H), 2.09-2.37 (m, 14H), 2.80 (t, 1H), 3.10-3.32 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.88 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.91 (dd, 2H), 5.16 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.36 (s, 1H)
3-10	1.63-1.84 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.15-3.37 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.94 (dd, 2H), 5.17 (d, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30-7.32 (d, 2H), 7.37 (s, 1H)
3-11	1.53-1.80 (m, 2H), 2.14 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.14-3.32 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 5.19 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H)
3-12	1.65-1.83 (m, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.84 (t, 1H), 3.20-3.37 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.97 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.10 (dd, 2H), 5.25 (dd, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.93 (d, 1H)
3-13	1.67-1.84 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.21-3.38 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.97 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 5.19 (dd, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (d, 1H)
3-14	1.58-1.81 (m, 2H), 2.16 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.81 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.88 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 5.10 (dd, 2H), 5.25 (dd, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.93 (d, 1H)
3-15	1.55-1.80 (m, 2H), 2.15 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.11-3.31 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.68 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.99 (dd, 2H), 5.20 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (s, 1H)

[0365]

[表11]

No.	CDCl ₃ /TMS δ (ppm)
3-16	1.53-1.80 (m, 2H), 2.14 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.14-3.34 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.97 (dd, 2H), 5.14 (dd, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (d, 1H)
3-17	1.64-1.82 (m, 2H), 2.21 (dd, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.17-3.36 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.00 (dd, 2H), 5.21 (dd, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.39 (s, 1H)
3-18	1.54-1.80 (m, 2H), 2.14 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.24-3.33 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.86 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 5.02 (d, 2H), 5.27 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.37 (s, 1H)
3-19	1.67-1.83 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.19-3.35 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 5.02 (d, 2H), 5.27 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)
3-20	1.65-1.83 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.83 (t, 1H), 3.20-3.38 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.97 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.94 (dd, 2H), 5.15 (dd, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.78 (d, 1H)
3-21	1.67-1.80 (m, 2H), 2.19 (d, 2H), 2.82 (t, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.99 (dd, 4H), 6.03 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.38 (s, 1H)
3-22	1.55-1.80 (m, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.21-3.32 (m, 7H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 5.21 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)

[0366] 次に、本発明化合物の使用実施例を記載する。

[0367] (1) 製剤化の実施手順

<製剤例1>水和剤

本発明化合物10部を、ラウリル硫酸ナトリウム2部、リグニンスルホン酸ナトリウム4部、ホワイトカーボン20部及びクレー64部を混合し、粉碎して10%水和剤を得た。

[0368] <製剤例2>フロアブル剤

本発明化合物10部、ポリオキシエチレンアリルフェニルエーテルサルフェート4部、ポリオキシエチレンアルキルエーテル5部、プロピレングリコール5部、シリコン系消泡剤0.2部、ナトリウムモンモリロナイト0.8部、水50部を加え混合しダイノミルを用いて湿式粉碎して粉碎懸濁液を得た。

[0369] 粉碎懸濁液75部に、キサンタンガム、2-ベンズイソチアゾリン-3-オンをそれぞれ0.2部、0.1部を含むキサンタンガム溶液10部と水15部添加した後、混合して10%水性懸濁状農薬組成物を得た。

[0370] <製剤例 3>乳剤

本発明化合物 10 部、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム 2 部、ヒマシ油エトキシレート 15 部を芳香族炭化水素混合物 73 部と混合し溶解させて均質な 10%可乳化油状液体を得た。

[0371] <製剤例 4>顆粒水和剤

本発明化合物 10 部、リグニンスルホン酸ナトリウム 20 部、ナフタレンスルホン酸縮合物のナトリウム塩 10 部、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム 3 部、シリコン系泡消剤 0.5 部、珪藻土 5 部、硫酸アンモニウム 10 部、タルク 10 部、クレー部 31.5 部添加して十分攪混合し粉碎して粉碎物を得た。粉碎物に必要なに応じた適当量の水を加えて造粒機で造粒し、乾燥後に篩分して 10%水和性細粒を得た。

[0372] <製剤例 5>エマルション剤

本発明化合物 10 部、芳香族炭化水素混合物 15 部、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム 2 部、ポリオキシエチレンひまし油 20 部、プロピレングリコール 4 部加え溶解し混合液を得た。水 49 部に混合液を添加しホモジナイザーを用いて混合して均質な 10%乳濁液体を得た。

[0373] <製剤例 6>粒剤

本発明化合物 10 部、ポリカルボン酸型アニオン界面活性剤 3 部、ジオクチルスルホサクシネートナトリウム 0.2 部、デキストリン 2 部、ベントナイトナトリウム 15 部、炭酸カルシウム 69.8 部を添加して均一混合した後適当量の水を加えて混練し、バスケット型造粒機で押し出し造粒して乾燥後に篩分して 10%細粒を得た。

[0374] <製剤例 7>マイクロエマルション剤

本発明化合物 10 部と脂肪酸ジメチルアミド 12 部、シクロヘキサノン 10 部アリールフェノールエトキシレート 15 部を混合し、アルコールエトキシレート 10 部及び水を 43 部添加して加温下で数分間攪拌し、安定した 10%水溶性液体を得た。

[0375] (2) 試験懸濁液の調製の実施手順

製剤例 1 に従い作成した 10%水和剤を 1/5000 の濃度に調製した Teeen 20 水溶液で希釈し、式 [1] で示される化合物を 4 ppm の濃度に調製した。また、試験 4 では式 [1] で示される化合物を 1000 ppm の濃度に調製した。

[0376] (3) 植物病害に対する防除効果の評価試験手順

<試験 1 トマト疫病に対する防除効果試験>

5 葉期のトマト (品種: レジナ) に試験懸濁液を 1 苗当たり 20 ml 散布した。散布の 1 日後に 1.0×10^5 個/ml の濃度に調製したフィトフトラインフェスタンス (*Phytophthora infestans*) の遊走子懸濁液を噴霧接種し、22℃に調節した温室に 16 時間インキュベートした。その後、室内で発病を促し、接種から 4 日後に葉に生じた病斑面積率を調査し、以下の式を用いて防除価を算出した。

防除価の算出式: 防除価値 = {1 - 試験薬剤を散布した葉の発病面積率 / 無処理の発病面積率} × 100

[0377] <試験 2 キュウリべと病に対する防除効果試験>

2 葉期のキュウリ (品種: 相模半白) に試験懸濁液を 1 苗当たり 20 ml 散布した。散布の 1 日後に 1.0×10^4 個/ml の濃度に調製した pseudoperonospora cubensis の遊走子懸濁液を噴霧接種し、22℃に調節した温室に 16 時間インキュベートした。その後、室内で発病を促し、接種から 5 日後に葉に生じた病斑面積率を調査し、以下の式を用いて防除価を算出した。

防除価の算出式: 防除価値 = {1 - 試験薬剤を散布した葉の発病面積率 / 無処理の発病面積率} × 100

[0378] <試験 3 ブドウべと病に対する防除効果試験>

ブドウ (品種: ネオマスカット) 実生に試験懸濁液を 1 苗当たり 20 ml 散布した。散布の 1 日後に 1.0×10^4 個/ml の濃度に調製した plasmodiopsis viticola の遊走子懸濁液を噴霧接種し、22℃に調節した温室に 16 時間インキュベートした

。その後、室内で発病を促し、接種から5日後に葉に生じた病斑面積率を調査し、以下の式を用いて防除価を算出した。

防除価の算出式：防除価値 = { 1 - 試験薬剤を散布した葉の発病面積率 / 無処理の発病面積率 } × 100

[0379] <試験4 Pythium菌によるイネ苗立枯病に対する防除効果試験（土壌灌注）>

ベントグラス種子培地で培養したピシウム グラミニコラ（*Pythium graminicola*）の菌叢に蒸留水を加え、ミキサーで攪拌し、土壌1kgに対して菌が5gとなるよう混和し、汚染土を調製した。

[0380] 1セルが31×31mm²のセルトレイに汚染土を各20ml充てんし、催芽したイネ粃（品種：コシヒカリ）をセルあたり3粒播種し、5mlの覆土を加え、試験懸濁液を2.5ml灌注処理し、28℃に調節した温室に72時間インキュベートし出芽処理した。その後、5℃の低温室内で2日間発病を促し、その後、25℃の温室内で14日間育病した。

[0381] 土壌を洗い流し、枯死株、生育抑制株、健全株を計測し、下記の式に従い、発病度を算出した。

発病度 = [Σ（程度別発病株数 × 発病指数） / （調査した株 × 3）] × 100

[発病指数]

0：健全株

1：生育抑制株

3：枯死株

[0382] また、算出した発病度から以下の式を用いて防除価を算出した。

防除価の算出式：防除価値 = { 1 - 試験薬剤を散布した区の発病度 / 無処理区の発病度 } × 100

[0383] （4）植物病害<試験1>から<試験4>に対する防除効果の評価試験の結果

試験1を実施した結果、以下に示す化合物が防除価80以上を示した：

№. 2-1~2-55、3-1~3-7、3-10、3-12~3-15、3-17~3-22。

[0384] 試験2を実施した結果、以下に示す化合物が防除価80以上を示した：

№. 2-1~2-55、3-1~3-20、3-22。

[0385] 試験3を実施した結果、以下に示す化合物が防除価80以上を示した：

№. 2-1~2-53、2-55、3-1~3-22。

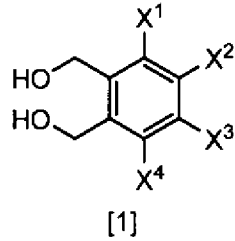
[0386] いくつかの化合物について試験4を実施した結果、いずれの化合物も防除価90以上を示した。以下にその化合物№. を示す：

№. 2-1、2-7、2-8、2-14、2-18、2-19、2-23、2-33、2-34、2-38、2-42、2-46、2-48、2-49、2-54、3-1、3-2、3-4、3-8、3-9、3-19、3-20。

請求の範囲

[請求項1] 式 [1]

[化1]



{式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、 C_1 ～ C_4 アルキル、 C_1 ～ C_4 アルコキシ、 C_1 ～ C_4 ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-OS(O)_2R^1$ であり、

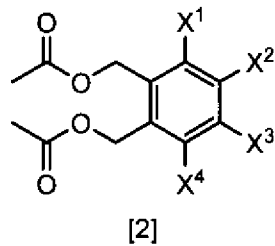
X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-OS(O)_2R^1$ であり、

R^1 は C_1 ～ C_8 アルキル、 C_1 ～ C_8 ハロアルキル又は C_3 ～ C_6 シクロアルキル、である}

で表される化合物の製造方法であって、

式 [2]

[化2]



{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は式 [1] において定義した通りである}

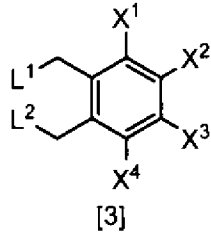
で表される化合物を酸性又は塩基性条件下で加水分解する工程を含む、前記製造方法。

[請求項2] 前記塩基性条件が、金属炭酸塩類により提供される請求項1に記載

の製造方法。

[請求項3] 式 [3]

[化3]



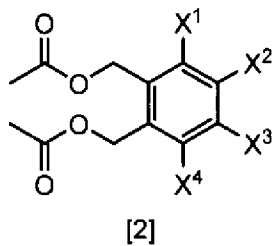
{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、請求項1に記載した通りであり、

L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させて式 [2] で表される化合物を製造する工程をさらに含む、請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4] 式 [2]

[化4]

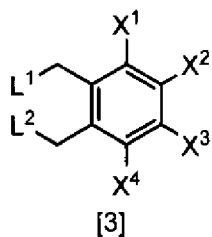


{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は請求項1に記載した通りである}

で表される化合物の製造方法であって、

式 [3]

[化5]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、請求項1に記載した通りであり、

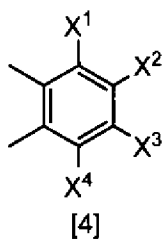
L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させる工程を含む、前記製造方法。

[請求項5]

式 [4]

[化6]



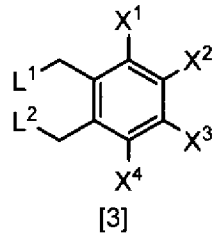
{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、請求項1に記載した通りである}

で表される化合物をハロゲン化させて式 [3] で表される化合物を製造する工程をさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項6]

式 [3]

[化7]



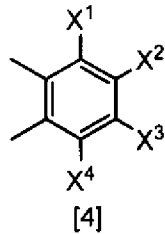
{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、請求項1に記載した通りであり、

L¹及びL²は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物の製造方法であって、

式 [4]

[化8]



{ここで、X¹、X²、X³及びX⁴は、請求項1に記載した通りである}

で表される化合物をハロゲン化させる工程を含む、前記製造方法。

[請求項7]

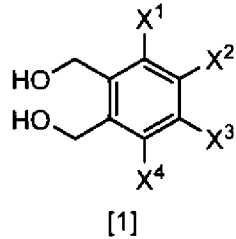
前記ハロゲン化反応のハロゲン化試薬が、塩素、塩化スルフリル、N-クロロスクシンイミドなどの塩素化試薬、あるいは、臭素、N-ブロモスクシンイミドなどの臭素化試薬である、請求項5又は6に記載の製造方法。

[請求項8]

式 [1] で表される化合物の製造方法であって、式 [3] で表される化合物と金属酢酸塩類とを反応させることで式 [2] で表される化合物を得て、この式 [2] で表される化合物を単離することなく、塩基性条件下、加水分解することにより式 [1] で表される化合物を得る工程を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項9] 式 [1]

[化9]

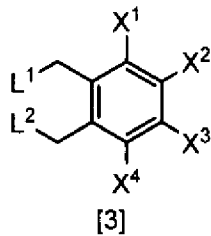


{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、請求項1に記載した通りである}

で表される化合物の製造方法であって、

式 [3]

[化10]



{ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、請求項1に記載した通りであり、

L^1 及び L^2 は、請求項3に記載した通りである}

で表される化合物を塩基、イオン液体及び金属硫酸塩類の存在下又は非存在下、水中又は水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させる工程を含む、前記製造方法。

[請求項10] X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ である、
請求項1～9のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項11] X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Et}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n}$

$-Pr$ 、 $-OS(O)_2i-Pr$ 、 $-OS(O)_2c-Pr$ 、 $-OS(O)_2n-Bu$ 、 $-OS(O)_2n-C_8H_{17}$ 、 $-OS(O)_2CH_2CH_2CF_3$ であり、

X^2 及び X^3 は水素原子であり、

X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ である、

請求項10に記載の製造方法。

[請求項12]

X^1 は $-OS(O)_2R^1$ であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ であり、

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して塩素原子又は臭素原子である、

請求項3～9のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項13]

X^1 は $-OS(O)_2Me$ 、 $-OS(O)_2Et$ 、 $-OS(O)_2n-Pr$ 、 $-OS(O)_2i-Pr$ 、 $-OS(O)_2c-Pr$ 、 $-OS(O)_2n-Bu$ 、 $-OS(O)_2n-C_8H_{17}$ 、 $-OS(O)_2CH_2CH_2CF_3$ であり、

X^2 及び X^3 は水素原子であり、

X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-OS(O)_2Me$ であり、

L^1 及び L^2 は臭素原子である、

請求項12に記載の製造方法。

[請求項14]

X^1 、 X^3 及び X^4 は水素原子であり、

X^2 は $-OS(O)_2R^1$ であり、

R^1 は C_1 ～ C_4 アルキルである、

請求項1～9のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項15]

X^1 、 X^3 及び X^4 は水素原子であり、

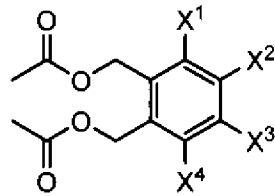
X^2 は $-OS(O)_2R^1$ であり、

R^1 は C_1 ～ C_4 アルキルであり、

L¹及びL²はそれぞれ独立して塩素原子又は臭素原子である、
請求項3～9のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項16] 式 [2]

[化11]



[2]

{式中、X¹、X²、X³及びX⁴はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は-O S (O)₂R¹であり、

X¹、X²、X³及びX⁴のうちいずれか一つは、-O S (O)₂R¹であり、

R¹はC₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル又はC₃～C₆シクロアルキルである}

で表される化合物又はその塩。

[請求項17]

X¹は-O S (O)₂Me、-O S (O)₂Et、-O S (O)₂n-Pr、-O S (O)₂i-Pr、-O S (O)₂c-Pr、-O S (O)₂n-Bu、-O S (O)₂n-C₈H₁₇、-O S (O)₂CH₂CH₂CF₃であり、

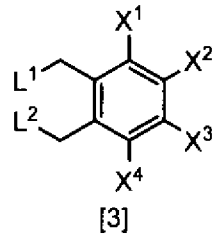
X²及びX³は水素原子であり、

X⁴は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は-O S (O)₂Meである、

請求項16に記載の化合物又はその塩。

[請求項18] 式 [3]

[化12]



{式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちいずれか一つは、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ であり、

R^1 は $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

L^1 及び L^2 は、それぞれ独立してハロゲン原子である}

で表される化合物又はその塩。

[請求項19]

X^1 は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Et}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{i-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{c-Pr}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-Bu}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ であり、

X^2 及び X^3 は水素原子であり、

X^4 は水素原子、ニトロ、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Me}$ であり、

L^1 及び L^2 は臭素原子である、

請求項18に記載の化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/053650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C303/22(2006.01)i, C07C305/22(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C303/22, C07C305/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/0051620 A1 (American Home Products Corp.),	1, 3, 4, 8, 10-19
Y	13 December 2001 (13.12.2001), paragraph [0344]; page 24, Flowsheet1"; examples 110 to 111 (Family: none)	2, 5-7, 9
Y	John E. Anthony et al., Synthesis, optical, thermal, and redox properties of 2,3,9,10-tetrasubstituted-6,13-dialkynyl pentacenes, Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering, 2005, Vol. 5940, 594002/1-594002/12, Scheme2.	1-8, 10-15, 18, 19
A		9, 16, 17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 February 2016 (29.02.16)	Date of mailing of the international search report 15 March 2016 (15.03.16)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/053650

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Masanobu Suzuki et al., Synthesis and Absolute Configuration of Pyriculol, Agricultural and Biological Chemistry, 1987, 51(4), pp. 1121-7, Scheme I.	1-8, 10-15, 18, 19 9, 16, 17
Y A	WO 93/09113 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 13 May 1993 (13.05.1993), page 7, formula(VIII); page 6, the last line (Family: none)	1-15 16-19
Y A	Theodora W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition., 1999, 2. PROTECTION FOR THE HYDROXYL GROUP, INCLUDING 1,2- AND 1,3- DIOLS, page 198	1-15 16-19
Y A	JP 2011-21013 A (Ube Industries, Ltd.), 03 February 2011 (03.02.2011), claims; paragraphs [0034] to [0037] (Family: none)	9-15 1-8, 16-19
Y A	WO 2009/131090 A1 (Asahi Kasei Pharma Corp.), 29 October 2009 (29.10.2009), referential example 102 & US 2009/0298894 A1 Reference Example 102	4-7, 10-19 1-3, 8, 9
A	JP 2001-302658 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 31 October 2001 (31.10.2001), paragraphs [0008] to [0012] (Family: none)	1-19
A	Vishwakarma Singh et al., Oxidative dearomatization and unusual intramolecular Diels-Alder reaction of cyclohexa-2,4-dienone: synthesis and photoreaction of oxa-tricyclo [5.2.2.0 ^{1,5}]undec-10-ene-8-ones, Tetrahedron Letters, 2015, 56(15), pp. 1982-1985, Scheme 1.	1-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C303/22(2006.01)i, C07C305/22(2006.01)i													
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C303/22, C07C305/22													
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年		
日本国実用新案公報	1922-1996年												
日本国公開実用新案公報	1971-2016年												
日本国実用新案登録公報	1996-2016年												
日本国登録実用新案公報	1994-2016年												
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY/CASREACT (STN)													
C. 関連すると認められる文献													
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号											
X	US 2001/0051620 A1 (American Home Products Corporation) 2001.12.13, 【0344】、第24頁 Flowsheet1”、実施例 110-111 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 8, 10-19											
Y		2, 5-7, 9											
☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td style="width: 50%;">の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> </table>				「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	の日の後に公表された文献	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	「&」 同一パテントファミリー文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	の日の後に公表された文献												
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの												
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの												
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの												
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	「&」 同一パテントファミリー文献												
国際調査を完了した日 29.02.2016		国際調査報告の発送日 15.03.2016											
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 千弥子	4H 9356										
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	John E. Anthony et al., Synthesis, optical, thermal, and redox properties of 2,3,9,10-tetrasubstituted-6,13-dialkynyl pentacenes, Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering, 2005, Vol. 5940, 594002/1-594002/12, Scheme2.	1-8, 10-15, 18, 19
A		9, 16, 17
Y	Masanobu Suzuki et al., Synthesis and Absolute Configuration of Pyriculol, Agricultural and Biological Chemistry, 1987, 51(4), pp. 1121-7, Scheme I.	1-8, 10-15, 18, 19
A		9, 16, 17
Y	WO 93/09113 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 1993.05.13, 第7頁式(VIII)、第6頁最下行 (ファミリーなし)	1-15
A		16-19
Y	Theodora W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition., 1999, 2. PROTECTION FOR THE HYDROXYL GROUP, INCLUDING 1,2- AND 1,3- DIOLS, 第198頁	1-15
A		16-19
Y	JP 2011-21013 A (宇部興産株式会社) 2011.02.03, 特許請求の範囲、【0034】 - 【0037】 (ファミリーなし)	9-15
A		1-8, 16-19
Y	WO 2009/131090 A1 (旭化成ファーマ株式会社) 2009.10.29, 参考例 102 & US 2009/0298894 A1, Reference Example 102	4-7, 10-19
A		1-3, 8, 9
A	JP 2001-302658 A (昭和電工株式会社) 2001.10.31, 【0008】 - 【0012】 (ファミリーなし)	1-19
A	Vishwakarma Singh et al., Oxidative dearomatization and unusual intramolecular Diels-Alder reaction of cyclohexa-2,4-dienone: synthesis and photoreaction of oxa-tricyclo[5.2.2.0 ^{1,5}]undec-10-ene-8-ones, Tetrahedron Letters, 2015, 56(15), pp. 1982-1985, Scheme 1.	1-19