(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
2014 年 3 月 27 日(27.03.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/046244 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 211/40 (2006.01) *C07D 265/32* (2006.01)
C07D 265/10 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/075511

(22) 国際出願日: 2013 年 9 月 20 日(20.09.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-207432 2012 年 9 月 20 日(20.09.2012) JP

(71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町３丁目７番地１ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 工藤 隆生(KUDOU, Takao); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目１０番１号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 宇都宮 朋久(UTSUNOMIYA, Tomohisa); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目１０番１号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 楠岡 義之(KUSUOKA, Yoshiyuki); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目１０番１号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 泉名 謙治, 外(SENMYO, Kenji et al.); 〒1010035 東京都千代田区神田紺屋町１７番地 ＳＩＡ神田スクエア４階 Tokyo (JP).

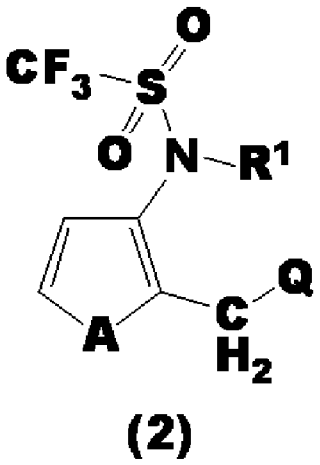
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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, 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).

[続葉有]

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING TRIFLUOROMETHANESULFONANILIDE COMPOUND

(54) 発明の名称 : トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法



(2)

(57) **Abstract**: Provided are a novel production method and production intermediate for an herbicide. Provided are the following: with respect to a trifluoromethanesulfonanilide-type herbicide represented by formula (2): [in the formula, A denotes -CH=CH- or a sulfur atom, R^1 denotes a hydrogen atom or a C_1-C_{12} alkoxycarbonyl, and Q denotes a cyclic compound such as a lactam or morpholin-3-one], an industrially useful production method that uses an oxidizing agent; a trifluoromethanesulfinyl compound that is useful as an intermediate in the production method; and a method for producing the trifluoromethanesulfinyl compound.

(57) 要約: 除草剤の新規な製造方法および製造中間体を提供する。 式（２）： ［式中、Ａは－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、Ｒ１は水素原子又はＣ１～Ｃ１２アルコキシカルボニルを表し、Ｑはラクタム、モルホリン－３－オン等の環状化合物を表す。］で表されるトリフルオロメタンスルホンアニリド型除草剤に関して、酸化剤を利用した工業的に有用な製造方法並びにその中間体として有用なトリフルオロメタンスルフィニル化合物及びその製造方法。

WO 2014/046244 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、イネ用、トウモロコシ用、ムギ用、ビート用、大豆用選択性除草剤として有用なトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法、及びその中間体として有用であるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物及びその製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] ある種のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物は、除草活性を有することが知られており（例えば、特許文献１～特許文献２参照）、トリフルオロメタンスルホンアニリドの製造法に関してもいくつか知られている（例えば、特許文献１～特許文献６参照）。一方、トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造法に関してもいくつか知られている（例えば、特許文献３、非特許文献１～非特許文献２参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第１０／０２６９８９号

特許文献2：国際公開第１０／１１９０６号

特許文献3：特開平１０－２１８８５７号公報

特許文献4：特開平９－２８６７７１号公報

特許文献5：米国特許第４３８０４６４号明細書

特許文献6：米国特許第４３２１６６３号明細書

非特許文献

[0004] 非特許文献1：テトラヘドロン　１９９９年，５５巻，７２４３頁

非特許文献2：ジャーナル　オブ　ザ　アメリカン　ケミカル　ソサイエティ　２００５年，１２１巻，３８号，１３１１２頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造法に関しては、特許文献１、特許文献２、特許文献５及び特許文献６では、トリフルオロメタンスルホニル化剤による製造法が開示されているが、高価なトリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド等をトリフルオロメタンスルホニル化剤とする製造法しか開示されていない。また、特許文献３には、モノペルオキシフタル酸マグネシウムやｍ－クロロ過安息香酸を酸化剤として使用し、ある種のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物から対応するトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物を製造することが記載されているが、本発明に係るトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物に関しては、何ら開示が無い。

また、トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造法に関しては、非特許文献１、非特許文献２に記載されているが、出発原料であるアニリン化合物１当量に対してトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムを２当量使用しており、出発原料であるアニリン化合物に対してトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムを大過剰使用している例しか知られておらず、本発明に係るトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物に関しては、何ら開示が無い。

課題を解決するための手段

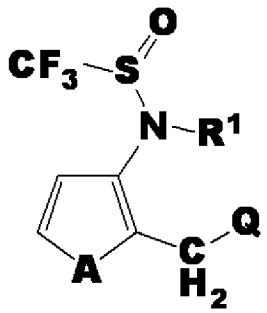
[0006] 本願発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の工業的な製造中間体として有利なトリフルオロメタンスルフィニル化合物及びその製造方法、さらにトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物に関する工業的に有用な製造方法を見いだし、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は下記〔１〕～〔１９〕の記載に関するものである。

[0007] 〔１〕

式（１）：

[化1]



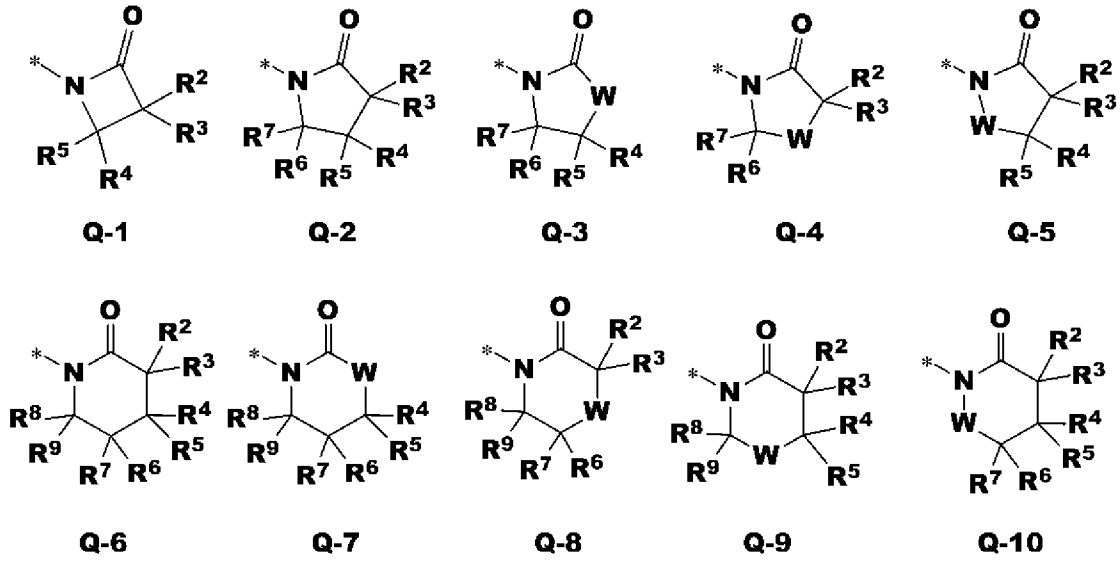
(1)

［式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ[1]～Ｃ[12]アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化2]



Q-1 Q-2 Q-3 Q-4 Q-5

Q-6 Q-7 Q-8 Q-9 Q-10

Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

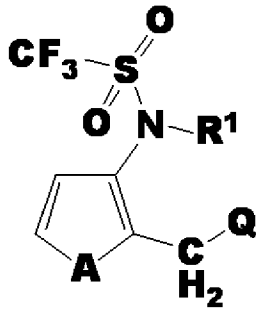
Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]及びＲ[9]は、各々独立して水素原子、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、ハロ（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル、Ｃ[3]～Ｃ[6]シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシ（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキルを表し、

Ｒ[2]とＲ[3]、Ｒ[4]とＲ[5]、Ｒ[6]とＲ[7]及びＲ[8]とＲ[9]は、お互いに結合して任意に

置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す。］で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物を、酸化剤と反応させて、式(２)：

[化3]



(2)

［式中、Ａ、Ｒ[1]及びＱは前記と同じ意味を表す］で表されるトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物を製造することを特徴とするトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

[0008] 〔２〕

Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

Ｒ[2]及びＲ[3]は、各々独立して水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルを表し、

Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立して水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルを表し、

Ｒ[6]及びＲ[7]は、各々独立して水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルを表し、

Ｒ[8]及びＲ[9]は、水素原子を表す、上記〔１〕に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

[0009] 〔３〕

酸化剤が、過酸、ヨウ素過酸化物及びヒドロペルオキシドからなる群から選ばれる１種である、上記〔１〕又は〔２〕に記載のトリフルオロメタンス

ルホンアニリド化合物の製造方法。

〔４〕

酸化剤が、ｍ－クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、過ヨウ素酸ナトリウム及び過酸化水素水からなる群から選ばれる１種である、上記〔３〕に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

〔５〕

酸化剤が過ヨウ素酸ナトリウムであり、３塩化ルテニウムの存在下で反応を行う、上記〔４〕に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

〔６〕

酸化剤が過酸化水素水であり、タングステン酸ナトリウム及び／又は相間移動触媒の存在下で反応を行う、上記〔４〕に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

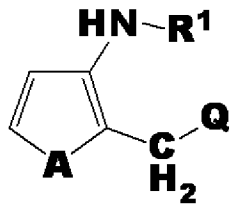
〔７〕

相間移動触媒が４級アンモニウム塩である、上記〔６〕に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

[0010] 〔８〕

式（３）：

[化4]



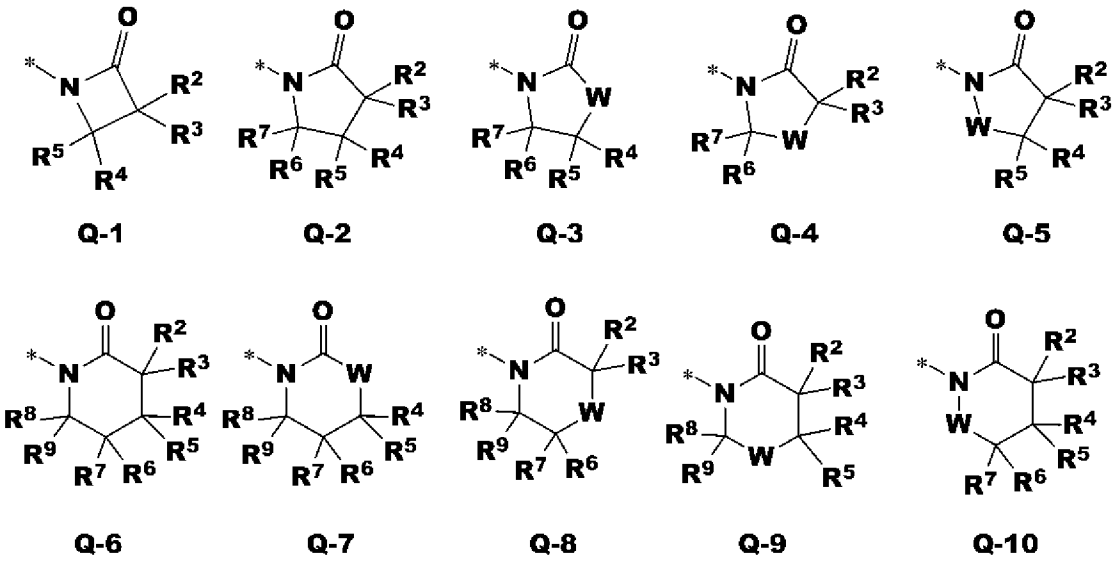
(3)

[式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

R^1は、水素原子又はC_1～C_{12}アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化5]



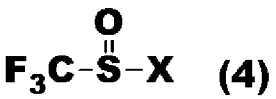
Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びR^9は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す］で表されるアミン化合物を、式（４）：

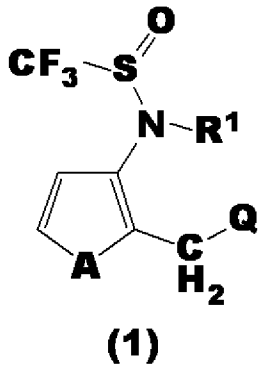
[化6]



(4)

［式中、Ｘは、ハロゲン原子を表す。］で表される化合物と反応させて、式（１）：

[化7]



(1)

[式中、A、R[1]及びQは、前記と同じ意味を表す]で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物を製造することを特徴とするトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[0011] 〔９〕

Aは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

R[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルボニルを表し、

Qは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Wは、酸素原子を表し、

R[2]及びR[3]は、各々独立して水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルを表し、

R[4]及びR[5]は、各々独立して水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルを表し、

R[6]及びR[7]は、各々独立して水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルを表し、

R[8]及びR[9]は、水素原子を表す、上記〔８〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

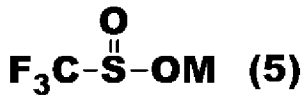
[0012] 〔１０〕

塩基の存在下で反応を行う、上記〔８〕又は〔９〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

〔１１〕

式（５）：

[化8]



(5)

[式中、Mは、ナトリウム又はカリウムを表す。]で表される化合物を、ハロゲン化剤と反応させて式（４）で表される化合物を製造し、製造した式（４）で表される化合物を用いる、上記〔８〕、〔９〕又は〔１０〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

〔１２〕

式（５）で表される化合物とハロゲン化剤との反応を、塩基の存在下で行う、上記〔１１〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

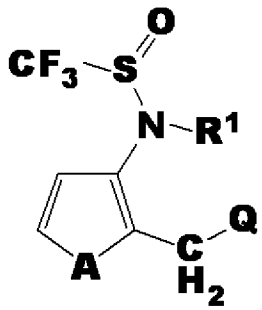
〔１３〕

ハロゲン化剤が塩化チオニルである、上記〔１１〕又は〔１２〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[0013] 〔１４〕

式（１）：

[化9]



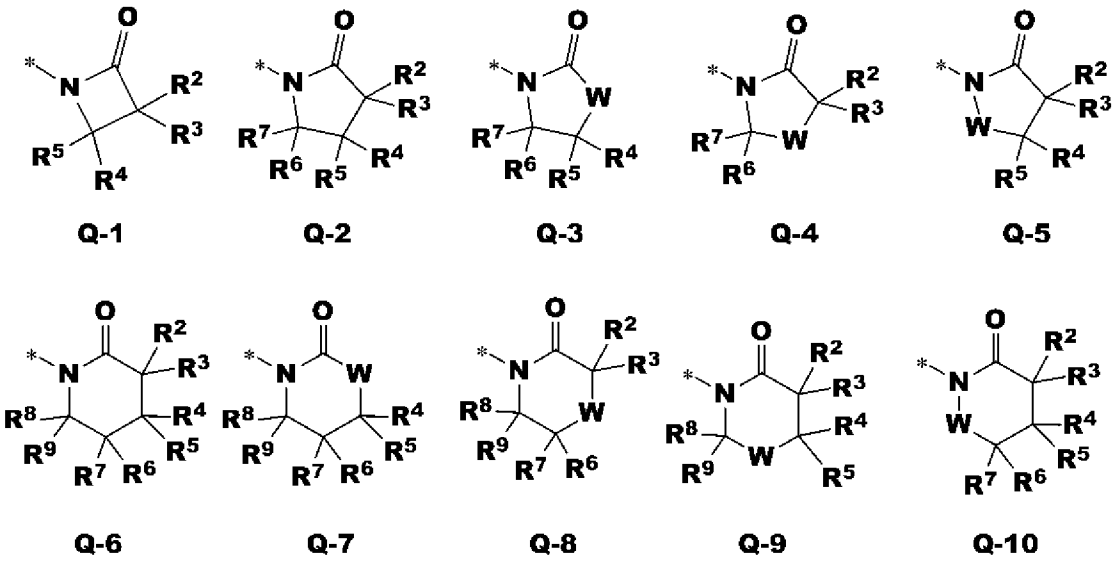
(1)

[式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化10]



Q-1 Q-2 Q-3 Q-4 Q-5

Q-6 Q-7 Q-8 Q-9 Q-10

Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びR^9は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す］で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物又はその塩。

[0014] 〔１５〕

Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

R^1は、水素原子又はC_1～C_6アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

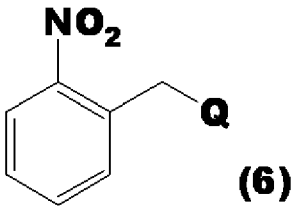
R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す、上記〔１４〕に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物又はその塩。

[0015] 〔１６〕

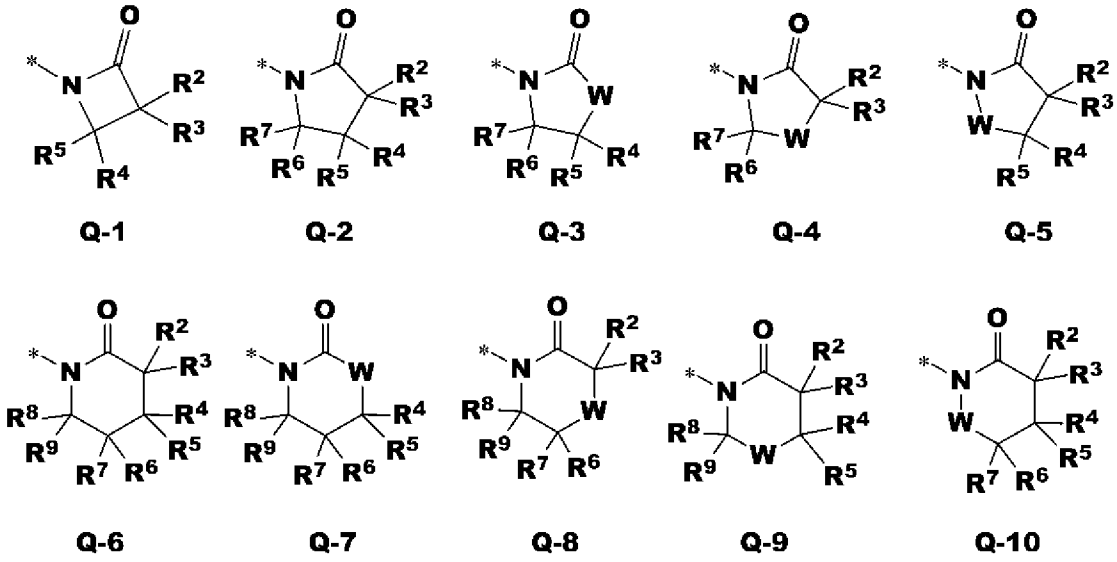
式（６）：

[化11]



［Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化12]



Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びR^9は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲンを表し、

但し、Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、同時に水素原子ではない］で表されるニトロベンジルアミド化合物。

[0016] 〔１７〕

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表し、

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、各々独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルを表し、

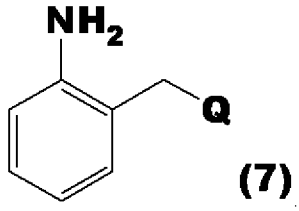
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表し、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、水素原子を表す、上記〔１６〕に記載のニトロベンジルアミド化合物。

[0017] 〔１８〕

式（７）：

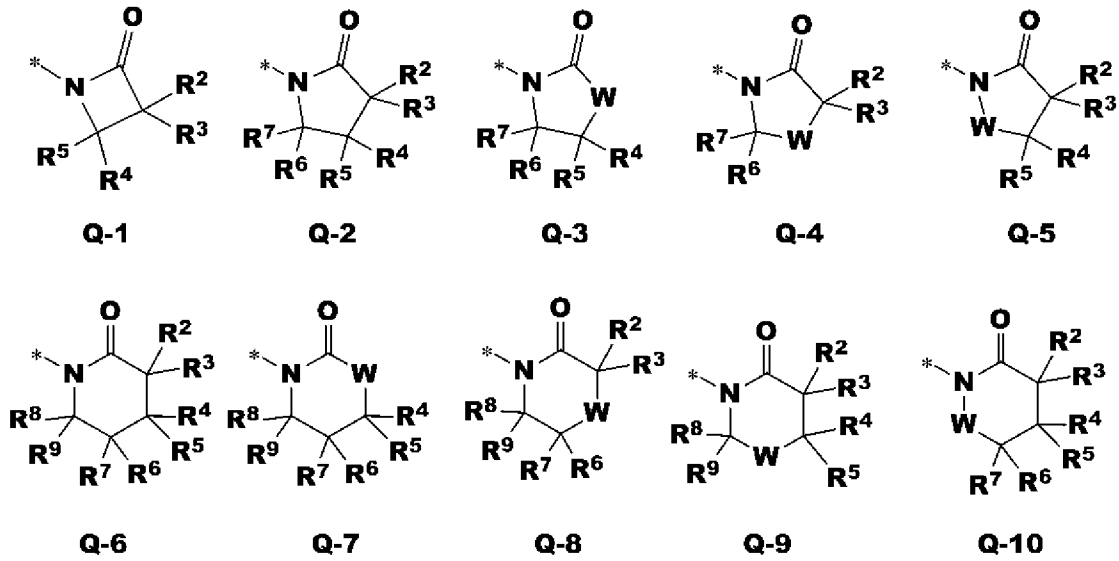
[化13]



(7)

［Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化14]



Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びR^9は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲンを表し、

但し、Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及びR^7は、同時に水素原子ではなく、

Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合であって、かつ、R^2、R^3、R^4、R^6及びR^7が同時に水素原子を表す場合は、R^5は、メチル基ではなく、

Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合であって、かつ、R^2、R^3、R^5、R^6及びR^7が同時に水素原子を表す場合は、R^4は、メチル基ではない］で表されるアミノベンジルアミド化合物又はその塩。

[0018] 〔１９〕

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Wは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す、上記〔１８〕に記載のアミノベンジルアミド化合物又はその塩。

発明の効果

[0019] 本発明は、イネ、トウモロコシ、ムギ、ビート及び大豆に高い選択性を持ち、優れた除草効果を有するトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の工業的に有用な製造方法並びにその中間体として有用なトリフルオロメタンスルフィニル化合物及びその製造方法を提供する。

発明を実施するための形態

[0020] 本発明の製造方法に用いる原材料となる化合物が１個又は２個以上の不斉炭素原子を有する場合には、本発明は全ての光学活性体、ラセミ体又はジアステレオマーを包含する。

[0021] 次に本明細書において示した各置換基の具体例を以下に示す。ここでは、ｎーはノルマル、ｉーはイソ、ｓーはセカンダリー及びｔーはターシャリーを各々意味し、ｏーはオルトを、ｍーはメタを各々意味する。

本発明におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。尚、本明細書中「ハロ」の表記もこれらのハロゲン原子を表す。

本発明に包含される化合物のうちで、常法に従って塩にすることができるものは、例えば、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素の塩、硝酸、硫酸、燐酸、塩素酸、過塩素酸等の無機酸の塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸の塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、酒石酸、蓚酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、

アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸等のカルボン酸の塩、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸の塩、リチウム、ナトリウム、カリウムといったアルカリ金属の塩、カルシウム、バリウム、マグネシウムといったアルカリ土類金属の塩、アルミニウムの塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩とすることでき、本発明書中におけるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の塩及びアミノベンジルアミド化合物の塩とは、これらの塩を表す。

[0022] 本明細書中におけるC_a～C_bアルキルの表記は、炭素原子数がa～b個よりなる直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を表し、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｓ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、１－エチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、１，２－ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、１－エチル－２－メチルプロピル基、１－ヘプチル基、１－オクチル基、１－ノニル基、１－デカニル基、１－ウンデカニル基、１－ドデカニル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

[0023] 本明細書中におけるC_a～C_bアルコキシの表記は、前記の意味であるC_a～C_bアルキル－Ｏ-基を表し、例えば、メチル－Ｏ-基、エチル－Ｏ-基、ｎ－プロピル－Ｏ-基、ｉ－プロピル－Ｏ-基、ｎ－ブチル－Ｏ-基、ｉ－ブチル－Ｏ-基、ｔ－ブチル－Ｏ-基、ｓ－ブチル－Ｏ-基、ペンチル－Ｏ-基、１－メチルブチル－Ｏ-基、２－メチルブチル－Ｏ-基、３－メチルブチル－Ｏ-基、１－エチルプロピル－Ｏ-基、１，１－ジメチルプロピル－Ｏ-基、１，２－ジメチルプロピル－Ｏ-基、

ネオペンチルー0-基、nーヘキシルー0-基、１ーメチルペンチルー0-基、２ーメチルペンチルー0-基、３ーメチルペンチルー0-基、４ーメチルペンチルー0-基、１ーエチルブチルー0-基、２ーエチルブチルー0-基、１，１ージメチルブチルー0-基、１，２ージメチルブチルー0-基、１，３ージメチルブチルー0-基、２，２ージメチルブチルー0-基、２，３ージメチルブチルー0-基、３，３ージメチルブチルー0-基、１，１，２ートリメチルプロピルー0-基、１ーエチルー１ーメチルプロピルー0-基、１ーエチルー２ーメチルプロピルー0-基、１ーヘプチルー0-基、１ーオクチルー0-基、１ーノニルー0-基、１ーデカニルー0-基、１ーウンデカニルー0-基、１ードデカニルー0-基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

本明細書中におけるC_a～C_bアルコキシ(C_a～C_b)アルキルの表記は、前記の意味であるC_a～C_bアルコキシによって炭素原子に結合した水素原子が任意に置換された前記の意味であるC_a～C_bアルキルを表し、例えば、メチルー0-メチル基、エチルー0-メチル基、nープロピルー0-メチル基、iープロピルー0-メチル基、nーブチルー0-メチル基、iーブチルー0-メチル基、tーブチルー0-メチル基、sーブチルー0-メチル基、ペンチルー0-メチル基、１ーメチルブチルー0-メチル基、２ーメチルブチルー0-メチル基、３ーメチルブチルー0-メチル基、１ーエチルプロピルー0-メチル基、１，１ージメチルプロピルー0-メチル基、１，２ージメチルプロピルー0-メチル基、ネオペンチルー0-メチル基、n-ヘキシルー0-メチル基、１ーメチルペンチルー0-メチル基、２ーメチルペンチルー0-メチル基、３ーメチルペンチルー0-メチル基、４ーメチルペンチルー0-メチル基、１ーエチルブチルー0-メチル基、１ー（メチルー0-）エチル基、２ー（メチルー0ー）エチル基、

３ー（メチルー0ー）プロピル基、４ー（メチルー0ー）ブチル基、５ー（メチルー0ー）ペンチル基、６ー（メチルー0ー）ヘキシル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

[0024] 本明細書中におけるC_a～C_bアルコキシカルボニルの表記は、前記の意味であるC_a～C_bアルキルー0ーC(0)ー基を表し、例えば、メチルー0ーC(0)ー基、

エチルー0ーC(0)ー基、nープロピルー0ーC(0)ー基、iープロピルー0ーC(0)ー基、nーブチルー0ーC(0)ー基、iーブチルー0ーC(0)ー基、tーブチルー0ーC(0)ー基、sーブチルー0ーC(0)ー基、nーペンチルー0ーC(0)ー基、1ーメチルブチルー0ーC(0)ー基、2ーメチルブチルー0ーC(0)ー基、3ーメチルブチルー0ーC(0)ー基、1ーエチルプロピルー0ーC(0)ー基、1，1ージメチルプロピルー0ーC(0)ー基、1，2ージメチルプロピルー0ーC(0)ー基、ネオペンチルー0ーC(0)ー基、n-ヘキシルー0ーC(0)ー基、1ーメチルペンチルー0ーC(0)ー基、2ーメチルペンチルー0ーC(0)ー基、3ーメチルペンチルー0ーC(0)ー基、4ーメチルペンチルー0ーC(0)ー基、1ーエチルブチルー0ーC(0)ー基、2ーエチルブチルー0ーC(0)ー基、1，1ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、1，2ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、1，3ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、2，2ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、2，3ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、3，3ージメチルブチルー0ーC(0)ー基、1，1，2ートリメチルプロピルー0ーC(0)ー基、1ーエチルー1ーメチルプロピルー0ーC(0)ー基、1ーエチルー2ーメチルプロピルー0ーC(0)ー基、1ーヘプチルー0ーC(0)ー基、1ーオクチルー0ーC(0)ー基、1ーノニルー0ーC(0)ー基、1ーデカニルー0ーC(0)ー基、1ーウンデカニルー0ーC(0)ー基、1ードデカニルー0ーC(0)ー基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

[0025] 本明細書中におけるハロ（C_a～C_b）アルキルの表記は、前記の意味であるハロゲン原子によって炭素原子に結合した水素原子が任意に置換された前記の意味であるC_a～C_bアルキルを表し、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、2ーフルオロエチル基、2ークロロエチル基、2ーブロモエチル基、3ーフルオロプロピル基、3ークロロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2，2ージフルオロエチル基、2，2，2ートリフルオロエチル基、2，2，2ートリクロロエチル基、クロロジフルオロメチル基、ブロモジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフル

オロプロピル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、４－クロロブチル基、４－フルオロブチル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

[0026] 本明細書中におけるシクロC_a～C_bアルキルの表記は、炭素原子数がa～b個よりなる環状の炭化水素基を表し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素数の範囲で選択される。

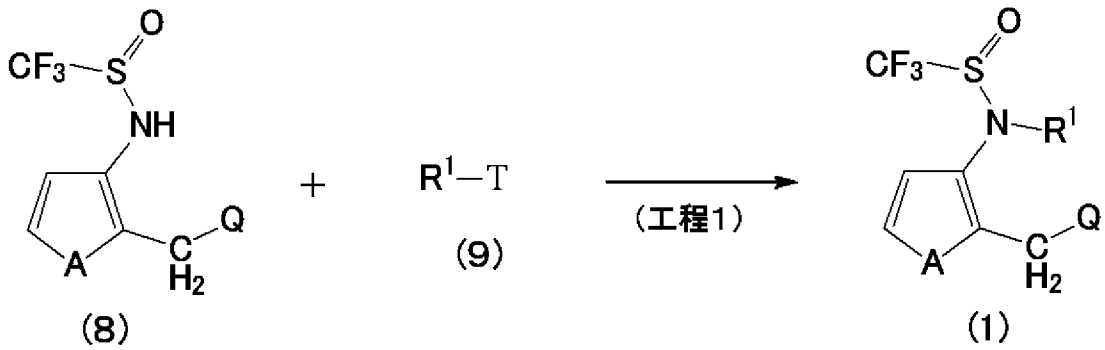
本明細書中における「R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ」の表記は、R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7又はR^8とR^9が、各々が結合した炭素原子を含むシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル環を形成することができることを表す。

[0027] 次に本発明の、式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法について説明する。

R^1が水素原子以外の置換基を表す場合、式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

反応式１

[化15]



つまり、式（８）[式中、Ａ及びＱは前記と同じ意味を表す。]で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物と、式（９）[式中、R^1はC_1～C_{12}アルコキシカルボニルを表し、Ｔはハロゲン原子を表す。]で表され

る化合物とを、塩基の存在下で反応させることにより、式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィニル化合物を製造することができる。

反応基質の量は、式（８）で表される化合物１当量に対して１～５当量の式（９）で表される化合物を用いることができる。

[0028] 用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセンなどの有機塩基等を、式（８）で表される化合物に対して１～５当量用いることができる。

溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合しても使用することができる。

反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１０分～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。

[0029] 本発明のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法において、式(１)で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物及びそれを酸化して得られる式(２)で表されるトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物としては、各置換基が以下のものである、トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物とトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物が好ましい。

Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

R^1は、水素原子又はC_1～C_6アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す。

[0030] 上記トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法に関しては、必要に応じて溶媒を使用できる。用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸等の酸類、水等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、水を用いることが

できる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

[0031] 上記トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法に関しては、必要に応じて酸を添加して行うことができる。使用される酸に特に制限はないが、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の脂肪酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、４－メチルベンゼンスルホン酸等のスルホン酸類、安息香酸等のカルボン酸類、アミノメチルホスホン酸、フェニルホスホン酸等のホスホン酸類、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸類が挙げられる。好ましくは、酢酸、塩酸、硫酸、リン酸、フェニルホスホン酸等が使用される。酸は式（１）又は式（３）で表される化合物１当量に対して通常１００当量以下、好ましくは２当量以下、より好ましくは０．０１乃至２当量使用される。

[0032] 上記トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法における酸化剤の具体例として、m-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、過酢酸等の過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、ヨードソベンゼン等のヨウ素過酸化物、過硫酸水素カリウム等の過硫酸塩、過酸化水素、ｔ－ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等のヒドロペルオキシドが挙げられる。

酸化剤としては、過酸、ヨウ素過酸化物及びヒドロペルオキシドからなる群から選ばれる１種であることが好ましく、その具体例としては、ｍ－クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、過ヨウ素酸ナトリウム及び過酸化水素水からなる群から選ばれる１種であることが好ましい。

酸化剤として過酸化水素を使用する場合、好ましくは、１～５０重量%過酸化水素水、過酸化水素尿素等を使用することができ、より好ましくは、３０～３６重量%過酸化水素水を使用することができる。酸化剤は、式（１）で表される化合物１当量に対して通常０．５乃至１００当量、好ましくは１乃至２当量使用される。

[0033] 酸化剤として過ヨウ素酸ナトリウムを使用する場合、３塩化ルテニウムの存在下で反応を行うことが好ましい。３塩化ルテニウムは、式（１）で表さ

れる化合物１当量に対して通常０．００１乃至１００当量、好ましくは０．０１乃至２当量使用される。

酸化剤として過酸化水素水を使用する場合、タングステン酸ナトリウム及び／又は相間移動触媒の存在下で反応を行うことが好ましい。

タングステン酸ナトリウムの存在下で反応を行う場合、タングステン酸ナトリウムは、式（１）で表される化合物１当量に対して通常０．００１乃至１００当量、好ましくは０．０１乃至２当量使用される。

[0034] 上記相間移動触媒の存在下で反応を行う場合、相間移動触媒の具体例として、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、テトラメチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラエチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラプロピルアンモニウム硫酸水素塩、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラヘキシルアンモニウム硫酸水素塩、メチルトリオクチルアンモニウム硫酸水素塩、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド等の４級アンモニウム塩、塩化セチルピリジニウム等のピリジニウム塩、テトラブチルホスホニウムブロミド、トリブチルヘキサデシルホスホニウムクロリド、テトラフェニルホスホニウムクロリド等のホスホニウム塩等が挙げられる。テトラメチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラエチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラプロピルアンモニウム硫酸水素塩、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラヘキシルアンモニウム硫酸水素塩、メチルトリオクチルアンモニウム硫酸水素塩等の４級アンモニウム塩を使用することが好ましく、より好ましくはテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩を使用する。相間移動触媒は、式（１）で表される化合物１当量に対して通常１００当量以下、好ましくは２当量以下、より好ましくは、０．０１乃至１当量使用される。

[0035] 上記トリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法における反応は、０．００１～１００ＭＰａ、好ましくは０．１～１０ＭＰａの圧力の範囲で実施することができる。反応温度は、通常－２０～１００℃、好ましくは０～８０℃である。反応時間は、通常１０分～１００時間、好ましくは１

０分～２４時間である。必要であれば窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施できる。

反応後の処理方法は特に制限はないが、反応終了後の反応混合物は、直接濃縮、又は有機溶媒に溶解した後、水投入、分液、必要に応じて濃縮、又は水に投入、有機溶媒抽出、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、製造化合物を得ることができる。また、必要に応じて、還元剤、酸、塩基等で反応混合物、反応処理にて得た溶液を処理することもできる。また、反応終了後の反応混合物は、そのまま次工程に使用することができる。また、製造した化合物は後処理によって得た溶液のまま、次工程に使用することもできる。精製の必要が生じたときには、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、液体クロマトグラフ分取等の任意の精製方法によって分離、精製することができる。

[0036] 次に本発明の、式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法について説明する。

上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法で使用される式（３）で表されるアミン化合物としては、各置換基が以下のものであるアミン化合物が好ましい。なお、この製造方法は、下記Ａが－ＣＨ＝ＣＨ－であるベンゼン環上のアミノ基だけではなく、Ａが硫黄原子であるヘテロ環上のアミノ基にも適用可能である。

Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

R^1は、水素原子又はC_1～C_6アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す。

[0037] 上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法で使用される式（４）で表される化合物としては、トリフルオロメタンスルフィニルフルオリド、トリフルオロメタンスルフィニルクロリド、トリフルオロメタンスルフィニルブロミド、トリフルオロメタンスルフィニルヨージドが挙げられる。トリフルオロメタンスルフィニルクロリドは、文献記載の一般的な合成方法に準じて合成することができる。例えば、特開平１０-２１８８５７号公報記載、ケミッシェ　ベリヒテ　１９７４年、１０７巻、５０８頁、テトラヘドロン　１９９９年，５５巻，７２４３頁又はテトラヘドロン　１９７６年，３２巻，１６２７頁記載の方法により製造可能である。式（４）で表される化合物は、式（３）で表される化合物１当量に対して通常０．５乃至２当量使用される。

[0038] 上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法における、式（５）で表されるトリフルオロメタンスルフィン酸の塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウムといったアルカリ金属の塩が挙げられる。これらのうち、トリフルオロメタンスルフィン酸のナトリウムの塩であるトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムは、市販品として入手可能であり、トリフルオロメタンスルフィン酸のカリウムの塩であるトリフルオロメタンスルフィン酸カリウムは、文献記載の一般的な合成方法に準じて合成することができる。例えば、ジャーナル　オブ　ザ　アメリカン　ケミカル　ソサイエティ　１９７４年，９６巻，　２２７５頁記載の方法により製造可能である。式（５）で表されるトリフルオロメタンスルフィン酸の塩は、式（３）で表される化合物１当量に対して通常０．５乃至２当量使用される。

[0039] 上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法に関しては、必要に応じて溶媒を使用できる。用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、ク

ロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

[0040] 上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法において、式（３）で表されるアミン化合物と式（４）で表される化合物との反応は塩基の存在下で行われることが好ましい。

使用される塩基に特に制限はないが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム等の無機塩基類、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、５－エチル－２－メチルピリジン、２－メチルピリジン、４－メチルピリジン、２，６－ジメチルピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン等の有機塩基類、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム等の有機リチウム化合物類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド等のリチウムアミド類、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i-プロポキシド、カリウムｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。好ましくは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、５－エチル－２－メチルピリジン、２－メチルピリジン、４－メチルピリジン

、２，６－ジメチルピリジン、ピリジンが使用される。塩基は式（１）又は式（３）で表される化合物１当量に対して通常１０当量以下、好ましくは４当量以下、より好ましくは０．０１乃至２当量使用される。

[0041] 上記式（４）で表される化合物は、前記式（５）で表される化合物をハロゲン化剤と反応させて製造された化合物であることが好ましい。また、この反応は塩基の存在下で行うこともできる。使用される塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、５－エチル－２－メチルピリジン、２－メチルピリジン、４－メチルピリジン、２，６－ジメチルピリジン等の有機塩基類が挙げられる。塩基は式（５）で表される化合物１当量に対して通常１０当量以下使用される。

使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン等が挙げられる。好ましくは、塩化チオニルが挙げられる。ハロゲン化剤は、式（３）で表される化合物に対して、通常０．５乃至１００当量、好ましくは１乃至１０当量使用される。

[0042] 上記式（５）で表される化合物から製造された上記式（４）で表される化合物を使用する上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法において、添加物としてアミド化合物を添加することができる。添加物としては、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが使用される。添加物は、式（３）で表される化合物に対し、通常１００当量以下、好ましくは１０当量以下、特に好ましくは、０．００１乃至１当量使用される。

[0043] 上記トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法における反応は、０．００１～１００ＭＰａ、好ましくは０．１～１０ＭＰａの圧力の範囲で実施することができる。反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。反応時間は、通常１０分～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。必要であれば窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施できる。

反応後の処理方法は特に制限はないが、反応終了後の反応混合物は、直接

濃縮、又は有機溶媒に溶解した後、水投入、分液、必要に応じて濃縮、又は水に投入、有機溶媒抽出、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、製造化合物を得ることができる。また、必要に応じて、還元剤、酸、塩基等で反応混合物、反応処理にて得た溶液を処理することもできる。また、反応終了後の反応混合物は、そのまま次工程に使用することができる。また、製造した化合物は後処理によって得た溶液のまま、次工程に使用することもできる。精製の必要が生じたときには、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、液体クロマトグラフ分取等の任意の精製方法によって分離、精製することができる。

[0044] なお、上記した本発明の製造方法にかかわる酸、塩基、添加物、酸化剤、ハロゲン化剤、タングステン酸ナトリウム、３塩化ルテニウム及び相間移動触媒については、水和物等の溶媒和物、溶媒に希釈したものも使用できる。

[0045] 本発明はまた前記式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物又はその塩である。式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物における置換基の好ましいものについても前記の通りである。

前記式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の塩についても前記の通りである。

[0046] 本発明はまた前記式（１）で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物のうちＡがーＣＨ＝ＣＨーである化合物の合成中間体である。すなわち、本発明は、また、式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物、及び、式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物又はその塩である。

前記式（１）で表される（ただし、ＡはーＣＨ＝ＣＨーである）トリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物は式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物から製造されることが好ましく、式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物は式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物から製造されることが好ましい。

[0047] 式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物としては、各置換基が以下のものであるニトロベンジルアミド化合物が好ましい。

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

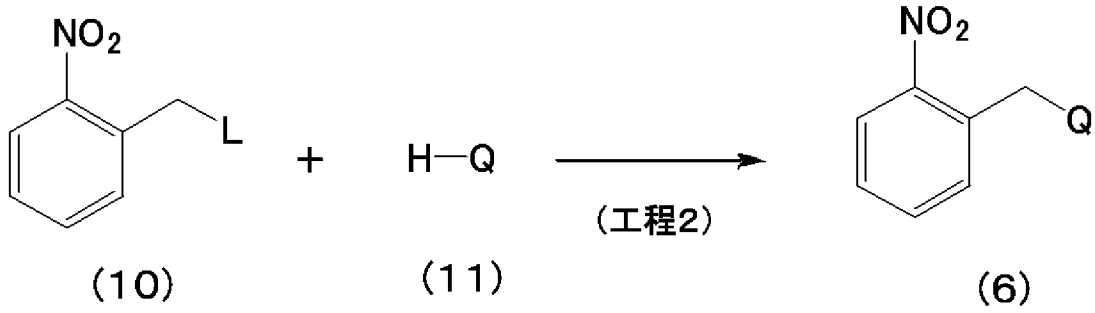
R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す。

[0048] 上記式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物は、例えば、以下の反応式２で示される方法により製造される。

反応式２



(10) (11) (6)

つまり、式（１０）［式中、Ｌはハロゲン原子等の脱離基を表す。］で表されるニトロベンジル化合物と、式（１１）［式中、Ｑは前記と同じ意味を表す。］で表されるラクタム化合物を、塩基の存在下で反応させることにより、式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物を製造出来る。

反応基質の量は、式（１０）で表される化合物１当量に対して０．５～５当量の式（１１）で表される化合物を用いることができる。

[0049] 工程２で用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のア

ルカリ金属重炭酸塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセンなどの有機塩基等を、式（１０）で表される化合物に対して１～５当量用いることができる。

[0050] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル類、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

[0051] 反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

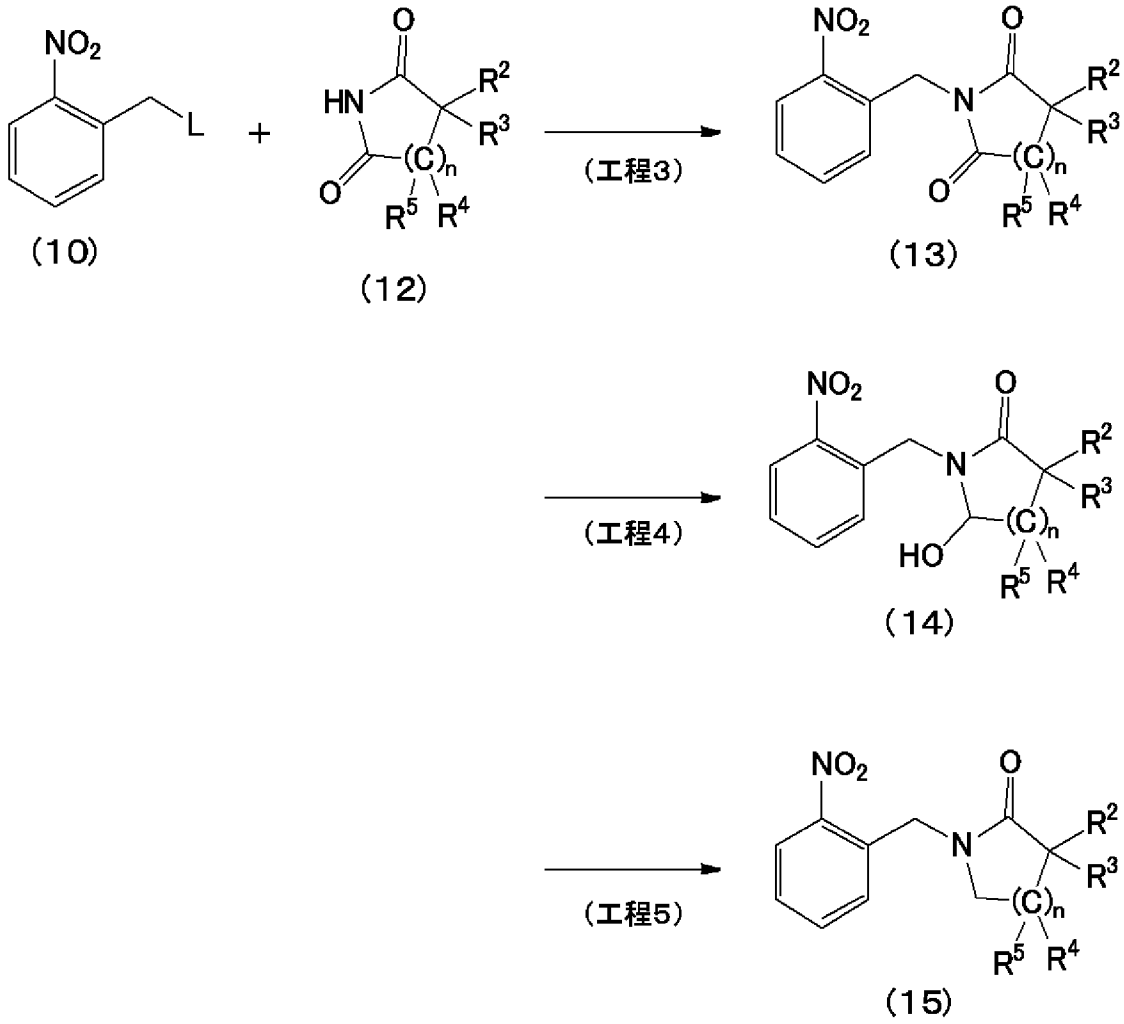
反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１０分～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。

ここで用いられる、式（１０）で表される化合物は公知化合物であり、一部は市販品としても入手できる。また、それ以外のものも公知化合物に関する文献記載の一般的な合成方法に準じて合成することができる。

[0052] また、上記式（６）で表されるニトロベンジルアミド化合物のうち、ＱがＱ－１、Ｑ－２又はＱ－６で示される化合物は、例えば、以下の反応式３で

示される方法、又は反応式４で示される方法により製造される。

[0053] 反応式３



つまり、式（１０）[式中、Ｌは前記と同じ意味を表す。]で表されるニトロベンジル化合物と、式（１２）［式中、ｎは０、１又は２を表し、R^2，R^3，R^4及びR^5は前記と同じ意味を表す]で表されるイミド化合物とを、塩基の存在下で反応させることにより、式（１３）で表されるニトロベンジルイミド化合物を製造することができる。ついで、式（１３）で表される化合物のカルボニル基を還元することにより、式（１４）で表されるニトロベンジルアミド化合物を製造することが出来る。更に、式（１４）で表される化合物のヒドロキシル基を還元することにより、式（１５）で表されるベンジルアミド化合物を製造することが出来る。

反応基質の量は、式（１０）で表される化合物１当量に対して１～５当量の式（１２）で表される化合物を用いることができる。

[0054] 工程３で用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセンなどの有機塩基等を、式（１０）で表される化合物に対して１～５当量用いることができる。

工程４で用いる還元方法としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属ヒドリドによる方法などを用いることが出来る。

工程５で用いる還元方法としては、例えばトリエチルシラン／トリフルオロ酢酸による方法、酸触媒による脱水とそれに続くパラジウム等の金属触媒存在下での水素添加による方法等を用いることが出来る。

[0055] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル類、水等が挙げられ、好ましくは、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

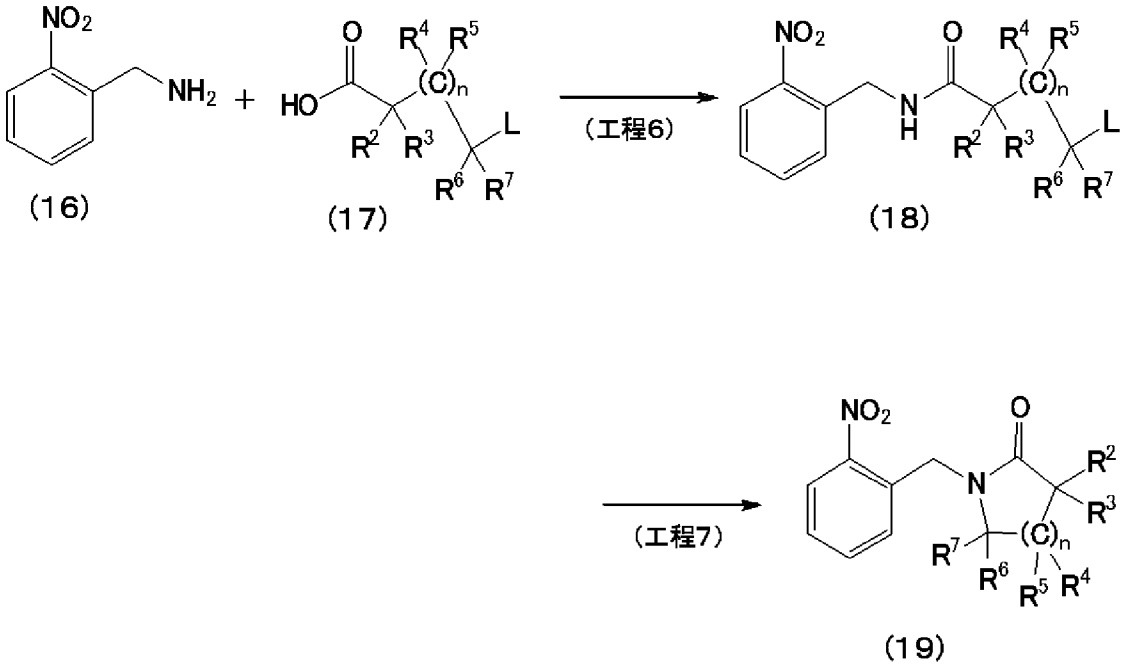
[0056] 反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１０分

～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。

ここで用いられる、式（１２）で表される化合物は公知化合物であり、一部は市販品としても入手できる。また、それ以外のものも公知化合物に関する文献記載の一般的な合成方法に準じて合成することができる。

[0057] 反応式４



つまり、式（１６）で表されるニトロベンジルアミンと、式（１７）［式中、ｎは０又は１を表し、Ｌ、Ｒ[2]，Ｒ[3]，Ｒ[4]，Ｒ[5]，Ｒ[6]及びＲ[7]は前記と同じ意味を表す。］で表されるカルボン酸化合物を縮合剤等を用いて反応させることにより、式（１８）［式中、ｎは０または１を表し、Ｌ、Ｒ[2]，Ｒ[3]，Ｒ[4]，Ｒ[5]，Ｒ[6]及びＲ[7]は前記と同じ意味を表す。］で表されるニトロベンジルアミド化合物を製造でき、更に式（１８）で表される化合物を塩基等を用いて環化反応させることにより、式（１９）で表されるニトロベンジルアミド化合物を製造することが出来る。

[0058] 工程６で用いる試剤としては、例えばＷＳＣ（Ｗａｔｅｒ Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｃａｒｂｏｄｉｉｍｉｄｅ）、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水縮合剤、塩化オキサリル、塩化チオニル等の酸クロライド化合物等を用いることが出来る。

反応基質の量は、式（１６）で表される化合物１当量に対して０．５～５当量の式（１７）で表される化合物を用いることができる。

工程７で用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセンなどの有機塩基等を、式（１７）で表される化合物に対して１～５当量用いることができる。

[0059] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル類、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

[0060] 反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１０分～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。

ここで用いられる、式（１７）で表される化合物は公知化合物であり、一部は市販品としても入手できる。また、それ以外のものも公知化合物に関する文献記載の一般的な合成方法に準じて合成することができる。

[0061] 式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物としては、各置換基が以下のものであるアミノベンジルアミド化合物が好ましい。

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

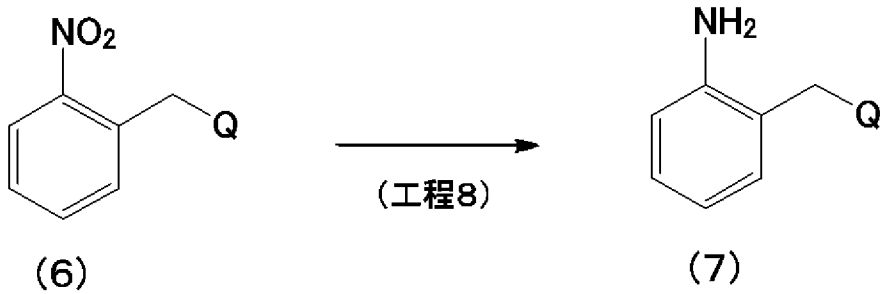
R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す。

また、式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物の塩については前記の通りである。

[0062] 上記式（７）で表されるアミノベンジルアミド化合物は、例えば、以下の反応式５で示される方法により製造される。

反応式５



(6) (7)

つまり、式（６）[式中、Ｑは前記と同じ意味を表す。]で表されるニトロベンジルアミド化合物を還元することにより、式（７）[式中、Ｑは前記と同じ意味を表す。]で表されるアミノベンジルアミド化合物を製造することが出来る。

工程８で用いる還元方法としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素

化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属ヒドリドによる方法、パラジウム触媒存在下での水素添加による方法、鉄、塩化亜鉛、塩化スズ等の金属還元による方法を用いることが出来る。

用いる還元剤の量は、式（６）で表される化合物１当量に対して０．０１～５当量を用いることができる。

[0063] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル類、水等が挙げられ、好ましくは、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類、水を用いることができる。これらの溶媒は２種以上を混合して使用することもできる。

[0064] 反応温度は、通常－９０～２００℃、好ましくは０～１５０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１０分～１００時間、好ましくは１０分～２４時間である。

実施例

[0065] 以下に本発明の合成例を実施例として具体的に述べることで、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例のプロトン核磁気共鳴ケミカルシフト値は、基準物質としてMe_4Si（テトラメチルシラン）を用い、重クロロホルム溶媒中で、３００ＭＨｚにて測定した。

[0066] ［合成例］

合成例１－１

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベ

ンジル）ピペリジン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム３６９ｍｇのオルトキシレン５ｇスラリーに、塩化チオニル３７０ｍｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｇを氷冷下で滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、３時間攪拌した。再度氷冷し、１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン５００ｍｇ次いでトリエチルアミン３２６ｍｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー｛ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１（体積比、以下同じである）｝で精製し、目的物４６０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ10.30(s,1H), 7.23-7.37(m,3H), 7.07-7.13(m,1H), 4.51(s,2H), 3.32-3.48(m,2H), 2.17-2.28(m,2H), 1.47-1.72(m,2H), 0.97(s,3H), 0.95(s,3H)

[0067] 合成例１－２

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸カリウム２４４ｍｇのクロロホルム５ｍｌスラリーに、塩化チオニル１８４ｍｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｇを滴下し、室温下で３時間攪拌した。さらに１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン３００ｍｇ次いでトリエチルアミン１９５ｍｇを添加し、２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物にクロロホルム及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物４０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

[0068] 合成例２

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン３００ｍｇのトルエン３ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水２９２ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２８ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２９ｍｇを添加し、５０℃で７時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物２５３ｍｇを黄色油状物として得た。

^{1}H NMR：δ12.05-11.80(brs,1H), 7.60(d,J=8.4Hz,1H), 7.40-7.20(m,2H), 7.18(d,J=7.8Hz,1H), 4.48(s,2H), 3.48(t,J=6.3Hz,2H), 2.20(s,2H), 1.62(t,J=6.3Hz,2H), 1.02(s,6H)

[0069] 合成例３

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン３００ｍｇのクロロホルム３ｇスラリーに、ｍ－クロロ過安息香酸３４０ｍｇを加え、８０℃で５時間撹拌した。撹拌終了後、反応液を、高速液体クロマトグラフィー（以下、ＨＰＬＣともいう）を用いた内部標準分析法により分析したところ、目的物が７７．０％の収率で含まれていることが判明した。

また、ＨＰＬＣを用いた内部標準分析法の分析条件を以下に示す。

カラム：Ｃｏｓｍｏｓｉｌ　πＮＡＰ，４．６×２５０ｍｍ，粒子径５μｍ、

溶離液：アセトニトリル／水／酢酸＝５０／５０／０．１（体積比）、

カラム温度：４０℃、

流速：１．００ｍＬ／ｍｉｎ．、

観測波長：２２５ｎｍ、

内部標準物質：ｏ－ターフェニル

[0070] 合成例４

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン３００ｍｇをアセトニトリル／水＝１／１の混合溶媒３ｇに溶解し、塩化ルテニウム（III）水和物２９ｍｇ及び過ヨウ素酸ナトリウム４１４ｍｇを加え、室温で１０時間撹拌した。撹拌終了後、反応液を合成例３と同じ分析条件を用いて内部標準分析法により分析したところ、目的物が６３．６％の収率で含まれていることが判明した。

[0071] 合成例５

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン２００ｍｇのメタノール３ｇに、モノペルオキシフタル酸マグネシウム６水和物４４４ｍｇを加え、室温で３時間攪拌した。撹拌終了後、反応液を合成例３と同じ分析条件を用いて内部標準分析法により分析したところ、目的物が５８．０％の収率で含まれていることが判明した。

[0072] 合成例６

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルフィニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム１１２８ｍｇのオルトキシレン２０gスラリーに、塩化チオニル９４０ｍｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１２０ｍｇを氷冷下で滴下した。室温まで昇温後、３時間攪拌した。再

度氷冷し、４，４－ジメチル－１－（Ｎ－エトキシカルボニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン２０００ｍｇ次いでトリエチルアミン９９７ｍｇを添加し、２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物８０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.48-7.24(m,4H),4.84-4.22(m,4H),3.23-3.09(m,2H),2.34-2.14(m,2H),1.67-1.48(m,2H),1.37-1.28(m,3H),1.06-0.95(m,6H)

[0073] 合成例７

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルフィニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン３００ｍｇのトルエン３ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水２９２ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２８ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２９ｍｇを添加し、５０℃で７時間攪拌した。さらに反応液に３０重量％過酸化水素水２９２ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２８ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２９ｍｇを滴下し、５０℃で7時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、純度１２％の目的物を含む粗物２７０ｍｇを得た。目的物の純度はＨＰＬＣのピーク面積の相対百分率より算出し、分析条件を以下に示す。

カラム：Unison UK-Phenyl, 4.6 mm x 250 mm, 3 μm（インタクト株式会社

製）

溶離液：A液; 10mM Na_2HPO_4-NaH_2PO_4／B液； CH_3CN

A ： B = 50 ： 50（体積比）

オーブン：40℃、流速：0.70 ml/min.、検出波長：225 nm

リテンションタイム：19.5 min.

[0074] 合成例８

３，３－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピロリジン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム４００ｍｇのトルエン１．５ｇ及びジクロロメタン１．０ｇ混合スラリーに、塩化チオニル３３０ｍｇ及びN,N-ジメチルホルムアミド５０ｍｇを氷冷下で滴下した。反応混合物を室温まで昇温後、１時間攪拌した。反応混合物を再度氷冷し、３，３－ジメチル－１－（２－アミノベンジル）ピロリジン－２－オン５００ｍｇ、トルエン６００ｍｇ及びジクロロメタン４００ｍｇの混合溶液、次いでトリエチルアミン３５０ｍｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製し、目的物５８０ｍｇを白色結晶として得た。

融点：４６－４７℃

[0075] 合成例９

３，３－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピロリジン－２－オンの合成

３，３－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピロリジン－２－オン５５０ｍｇのトルエン５．５ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水５６０ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物５４ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩５６ｍｇを添加した。得られた反

応混合物を、５０℃で４時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、目的物５２０ｍｇを薄赤色固体として得た。

融点：９２－９５℃

[0076] 合成例１０

４，４－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピロリジン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム８６０ｍｇのトルエン３．２７ｇ／ジクロロメタン２．１８ｇ混合スラリーに、塩化チオニル７１４ｍｇ及びＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミド１１０ｍｇを氷冷下で滴下した。反応混合物を室温まで昇温後、１時間攪拌した。反応混合物を再度氷冷し、４，４－ジメチル－１－（２－アミノベンジル）ピロリジン－２－オン１０９０ｍｇ、トルエン１３１０ｍｇ及びジクロロメタン８７０ｍｇの混合溶液、次いでトリエチルアミン７６０ｍｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製し、目的物１．２０ｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ9.78(brs,1H), 7.39-7.30(m,2H), 7.26-7.22(m,1H), 7.15-7.08(m,1H), 4.49(d,J=14.9Hz,1H), 4.19(d,J=14.9,1H), 3.28(t,J=6.9,2H), 1.87(m,2H), 1.15(s,3H), 1.10(s,3H)

[0077] 合成例１１

４，４－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）ピロリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベン

ジル）ピロリジンー２ーオン１．１ｇのトルエン１１ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水１．１２ｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物１０９ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩１１２ｍｇを添加した。得られた反応混合物を、５０℃で３．５時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、目的物１．０６ｇを黄色固体として得た。

融点：８２－８３℃

[0078] 合成例１２

３，３ージメチルー1ー（２ートリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）アゼチジンー２ーオンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム５１５ｍｇのトルエン１．８４ｇ／ジクロロメタン１．２３ｇ混合スラリーに、塩化チオニル４３０ｍｇ及びＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミド６０ｍｇを氷冷下で滴下した。反応混合物を室温まで昇温後、１時間攪拌した。反応混合物を再度氷冷し、３，３ージメチルー１ー（２ーアミノベンジル）アゼチジンー２ーオン６１３ｍｇ、トルエン７４０ｍｇ及びジクロロメタン４９０ｍｇの混合溶液、次いでトリエチルアミン４５５ｍｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物にトルエン及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎーヘキサン／酢酸エチル＝９５／５～７５／２５）で精製し、目的物３６０ｍｇを白色結晶として得た。

融点：９２－９４℃

[0079] 合成例１３

３，３ージメチルー1ー（２ートリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）アゼチジンー２ーオンの合成

３，３－ジメチル－1－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）アゼチジン－２－オン２００ｍｇのトルエン２ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水２１５ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２１ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２１ｍｇを添加した。得られた反応混合物を、５０℃で４時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、目的物２００ｍｇを薄黄色固体として得た。

融点：１１４－１１６℃

[0080] 合成例１４

６－メチル－４－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，４－オキサジナン－３－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム７８３ｍｇのオルトキシレン１０ｇスラリーに、塩化チオニル６５２ｍｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド６０ｍｇを氷冷下で滴下した。室温まで昇温後、３時間攪拌した。再度氷冷し、４－（２－アミノベンジル）－６－メチル－１，４－オキサジナン－３－オン１０００ｍｇ次いでトリエチルアミン６９３ｍｇを添加し、２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物７１９ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ10.10-9.95(brs,0.5H), 9.73-9.58(brs,0.5H), 7.32-7.15(m,3H), 7.08-7.01(m,1H), 4.77-4.65(m,1H), 4.23-3.99(m,3H), 3.82-3.62(m,1H), 3.28-3.09(m,2H), 1.20-1.11(m,3H)

[0081] 合成例１５

６－メチル－４－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）

－１，４－オキサジナン－３－オンの合成

６－メチル－４－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，４－オキサジナン－３－オン２００ｍｇのトルエン２ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水２０２ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２０ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２０ｍｇを添加し、５０℃で３時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１８８ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ11.00-10.05(brs,1H), 7.60(d,J=7.2Hz,1H), 7.40-7.20(m,3H), 4.68(d,J=14.4Hz,1H), 4.38-4.10(m,3H), 3.88-3.75(m,1H), 3.43-3.29(m,2H), 1.27(d,J=6.0Hz,3H)

[0082] 合成例１６

６－メトキシメチル－６－メチル－３－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－４－オンの合成

３－（２－アミノベンジル）－６－メトキシメチル－６－メチル－１，３－オキサジナン－４－オン５１０ｍｇのオルトキシレン５ｇ溶液に、トリフルオロメタンスルフィニルクロライド３５３ｍｇ及びトリエチルアミン３９２ｍｇを氷冷下で滴下し、２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物４２１ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ10.02(d,J=5.0Hz,1H), 7.38-7.25(m,2H), 7.23-7.08(m,2H), 4.95-4.83(m,2H), 4.72-4.27(m,2H), 3.36-3.23(m,5H), 2.73-2.62(m,1H), 2.37-

2.27(m,1H), 1.21-1.20(d,J=5.4Hz,3H)

[0083] 合成例１７

６－メトキシメチル－６－メチル－３－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－４－オンの合成

６－メトキシメチル－６－メチル－３－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－４－オン２０７ｍｇのトルエン２ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水１８５ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物１８ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩１９ｍｇを添加し、５０℃で３時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１８８ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ10.67-9.70(brs,1H), 7.58(d,J=8.1Hz,1H), 7.41-7.17(m,3H), 4.94(q,J=8.4Hz,2H), 4.61(d,J=14.7Hz,1H), 4.33(d,J=14.7Hz,1H), 3.31(q,J=10.2Hz,2H), 3.25(s,3H), 2.67(d,J=17.0Hz,1H), 2.32(d,J=17.0Hz,1H), 1.22(s,3H)

[0084] 合成例１８

６，６－ジメチル－３－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－２－オンの合成

トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム２３５ｍｇのオルトキシレン９００ｍｇ／ジクロロメタン６００ｍｇ混合スラリーに、塩化チオニル１９６ｍｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｇを氷冷下で滴下した。室温まで昇温後、１時間攪拌した。再度氷冷し、国際公開第２００８／０５９９４８号に記載の方法に準じて合成した３－（２－アミノベンジル）－６，６－ジメチル－１，３－オキサジナン－２－オン３２０ｍｇ次いでトリエチルアミン２０８ｍｇを添加し、２時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混

合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物２６０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ10.15-10.00(brs,1H), 7.36-7.32(m,2H), 7.26-7.21(m,1H), 7.15-7.07(m,1H), 4.64(d,J=15.3Hz,1H), 4.35(d,J=15.3Hz,1H), 3.50-3.30(m,2H), 1.95-1.78(m,2H), 1.38(s,3H), 1.35(m,3H)

[0085] 合成例１９

６，６－ジメチル－３－（２－トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－２－オンの合成

６，６－ジメチル－３－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）－１，３－オキサジナン－２－オン２２０ｍｇのオルトキシレン２ｇ溶液に、３０重量％過酸化水素水２１４ｍｇ、タングステン酸ナトリウム二水和物２１ｍｇ及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩２１ｍｇを添加し、６０℃で４時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物２３０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ11.00-10.05(brs,1H), 7.61(d,J=8.4Hz,1H), 7.42-7.30(m,1H), 7.28-7.12(m,2H), 4.48(s,1H), 3.46(t,J=6.6Hz,2H), 1.88(t,J=6.6Hz,2H), 1.36(s,6H)

[0086] ［参考例］

参考例１

１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

２－アミノベンジルアミン２００ｍｇのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍｌ溶液に、５－ブロモ－３，３－ジメチル－４－ペンテン酸メチル４３７ｍｇ及び炭酸カリウム２７０ｍｇを添加し、５０℃で４時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１９０ｍｇを黄色油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.11(t,J=7.8Hz,1H), 7.03(d,J=7.8Hz,1H), 6.70-6.55(m,2H), 4.53(s,2H), 3.21(t,J=6.6Hz,2H), 2.20(s,2H), 1.56(t,J=6.6Hz,2H), 0.97(s,6H)

[0087] 参考例２

４，４－ジメチル－１－（Ｎ－エトキシカルボニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オンの合成

１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン３００ｍｇにトルエン１．２ｇ及び水１．２ｇを添加した。次いでクロロ蟻酸エチル１５４ｍｇ及び炭酸カリウム１９６ｍｇを添加し、室温で１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物３５７ｍｇを白色結晶として得た。

^{1}H NMR：δ9.62(s,1H), 8.08(d,J=8.1Hz,1H), 7.37-7.28(m,1H), 7.22-7.15(m,1H), 7.02-6.95(m,1H), 4.50(s,2H), 4.24(q,J=7.2Hz,2H), 3.36(t,J=6.3Hz,2H), 2.22(s,2H), 1.58(t,J=6.3Hz,2H), 1.33(t,J=7.2Hz,3H), 0.95(s,6H)

[0088] 参考例３

１－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

工程１：３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２，５－ジオンの製造

２－ニトロベンジルアミン塩酸塩５．６７ｇを４％水酸化ナトリウム水溶液１０ｇとメタノール１０ｇの混合溶媒に溶解し、室温で３０分攪拌した。得られた反応混合物の溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムと水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、２－ニトロベンジルアミン４．１１ｇを黄色の油状物として得た。得られた油状物を水５ｇ及びメタノール１０ｇの混合溶媒に溶解し、２，２－ジメチルスクシン酸３．９３ｇを添加して、室温で１時間攪拌した。得られた反応混合物の溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｏ－キシレン８０ｇを加えた後、ディーンシュタルク管を反応容器に取り付けて、生成する水を除去しながら、９時間還流加熱した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、目的物４．６７ｇを黄色結晶として得た。

融点：１００－１０２℃

[0089] 工程２：５－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン及び５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オンの製造

３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２，５－ジオン２．６２ｇをテトラヒドロフラン４０ｇに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム１．９ｇおよび水４．５ｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水と酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）で精製し、目的物として５－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピ

ロリジン－２－オン０．７３ｇ及び５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン１．４４ｇをそれぞれ白色結晶として得た。

融点：５－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン；９３－９５℃、５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン；１０６－１０７℃

[0090] 工程３：３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オンの製造

５－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン０．７３ｇをトリフルオロ酢酸２ｇに溶解し、氷冷下でトリエチルシラン０．３９ｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、さらに酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）で精製し、目的物０．５５ｇを黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ8.02(d,J=8.0Hz,1H), 7.60(t,J=8.0Hz,1H), 8.48-8.35(m,2H), 4.81(s,2H), 3.26(t,J=6.8Hz,2H), 1.93(t,J=6.8Hz,2H), 1.21(s,6H)

[0091] 工程４：１－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルピロリジン－２－オンの製造

３，３－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン１．２８ｇをエタノール２０ｇ及び水１０ｇの混合溶媒に溶解し、還元鉄１．２８ｇ及び塩化アンモニウム０．１４ｇを添加し、加熱還流下１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣に水及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、目的物０．９３ｇを黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.15-7.02 (m,2H), 7.68-7.62(m,2H), 4.90-4.40(br,2H), 4.34(s

,2H), 3.18(t,J=6.6Hz,2H), 1.82(t,J=6.6Hz,2H), 1.14(s,6H)

[0092] 参考例４

１－（２－ニトロベンジル）－４，４－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

工程１：４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オンの製造

５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン２．５ｇをトリフルオロ酢酸７ｇに溶解し、氷冷下でトリエチルシラン１．３２ｇを添加し、氷冷下で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、さらに酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～３／２）で精製し、目的物２．１２ｇを黄色結晶として得た。

融点：７８－７９℃

[0093] 工程２：１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピロリジン－２－オンの製造

４，４－ジメチル－１－（２－ニトロベンジル）ピロリジン－２－オン２．１ｇをエタノール４０ｇ及び水２０ｇの混合溶媒に溶解し、還元鉄２．１ｇ及び塩化アンモニウム０．２３ｇを添加し、加熱還流下１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣に水及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、目的物１．９９ｇを赤色の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.14-7.09(m,1H),7.03-6.98(m,2H), 6.67-6.62(m,2H), 4.34(s,2H), 2.99(s,2H), 2.34(s,2H), 1.08(s,6H)

[0094] 参考例５

1－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オンの合

成

工程１：３－クロロ－２，２－ジメチル－Ｎ－（２－ニトロベンジル）プロパンアミドの製造

２－ニトロベンジルアミン塩酸塩１．１ｇをジクロロメタン１０ｇに溶解し、クロロピバロイルクロライド１．１ｇ及びトリエチルアミン１．４８ｇを添加し、室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルム及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、目的物１．４５ｇを白色結晶として得た。

融点：８１－８３℃

[0095] 工程２：３，３－ジメチル－1－（２－ニトロベンジル）アゼチジン－２－オンの製造

３－クロロ－２，２－ジメチル－Ｎ－（２－ニトロベンジル）プロパンアミド１．４ｇをアセトン１５ｇに溶解し、炭酸カリウム１．４３ｇを添加し、８０℃で３日間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５～３５／６５）で精製し、目的物０．７５ｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ8.03(d,J=8.3Hz,1H), 7.63-7.69(m,1H), 7.53-7.47(m,2H), 4.72(s,2H), 3.10(s,2H), 1.33(s,6H)

[0096] 工程３：1－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オンの製造

３，３－ジメチル－1－（２－ニトロベンジル）アゼチジン－２－オン０．７３ｇをエタノール１０ｇ及び水５ｇの混合溶媒に溶解し、還元鉄０．７５ｇ及び塩化アンモニウム８０ｍｇを添加し、８０℃で１時間攪拌した。反応

終了後、反応混合物中の不溶物をセライトろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、目的物０．５２ｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.26(s,1H), 7.14(m,1H), 6.99(m,1H), 6.67(m,1H), 4.25(s,2H), 4.13(br,2H), 2.91(s,2H), 1.28(s,6H)

[0097] 参考例６

４－（２－アミノベンジル）－６－メチル－１，４－オキサジナン－３－オンの合成

工程１：１－（２－ニトロベンジルアミノ）プロパン－２－オールの製造

２－ニトロベンジルブロミド２．０ｇのテトラヒドロフラン２５ｍｌ溶液に１－アミノ－２－プロパノール１．４ｇを添加し、室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、目的物１．９３ｇを黄色結晶として得た。

融点：３９－４１℃

[0098] 工程２：２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－（２－ニトロベンジル）アセトアミドの製造

１－（２－ニトロベンジルアミノ）プロパン－２－オール１．００ｇ及びトリエチルアミン４８０ｍｇのテトラヒドロフラン１５ｍｌ溶液に、クロロアセチルクロライド５４０ｍｇを氷冷下で滴下し、２時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離した。得られた有機層を希塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、目的物１．１５ｇを黄色油状物として得た。

^{1}H NMR：δ8.25-8.02(m,1H), 7.75-7.30(m,3H), 5.26(d,J=17.1Hz,0.5H), 5.16(s,1H), 4.74(d,J=17.4Hz,0.5H), 4.56(d,J=12.3Hz,0.5H), 4.27-3.97(m,3.5H), 3.67-3.50(m,0.5H), 3.47-3.34(m,1H), 3.23-3.12(m,0.5H), 1.35-1.15(m,3H)

[0099] 工程３：４－（２－ニトロベンジル）－６－メチル－１，４－オキサジナン－３－オンの製造

６３重量％水素化ナトリウム（鉱油中に分散）３００ｍｇのテトラヒドロフラン２０ｍｌ溶液を氷冷し、２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－（２－ニトロベンジル）アセトアミド１．１５ｇをテトラヒドロフラン１５ｍｌに溶解した溶液を３０分かけて滴下し、３時間３０分攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～３／２）で精製し、目的物４００ｍｇを白色結晶として得た。

融点：９９－１０１℃

[0100] 工程４：４－（２－アミノベンジル）－６－メチル－１，４－オキサジナン－３－オンの製造

４－（２－ニトロベンジル）－６－メチル－１，４－オキサジナン－３－オン３８０ｍｇをエタノール１５ｍｌ及び水８ｍｌに溶解し、還元鉄４２０ｍｇ及び塩化アンモニウム４０ｍｇを添加し、８０℃で１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物中の不溶物をセライトろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で溶媒を留去し、目的物３６０ｍｇを黄色油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.17-7.10(m,1H), 7.05-6.97(m,1H), 6.69-6.60(m,2H), 4.79(d,J=14.4Hz,1H), 4.62-4.40(brs,2H), 4.32-4.12(m,3H), 3.87-3.70(m,1H), 3.18-3.03(m,2H), 1.22(d,J=6.3Hz,3H)

[0101] 参考例７

３－（２－アミノベンジル）－６－メトキシメチル－６－メチル－１，３－オキサジナン－４－オンの合成

工程１：３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル酪酸エチルの製造

酢酸エチル１．０ｇのテトラヒドロフラン２０ｍｌ溶液に、リチウムジイソプロピルアミド（１．１４Ｍのテトラヒドロフラン溶液）８．８ｍｌを－７８℃で滴下し、同温度で一時間攪拌した。その後、１－メトキシプロパン－２－オンを－７８℃で滴下した。滴下終了後、室温まで昇温した後に、２時間攪拌を継続した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を添加することで反応を終了させた、更に反応混合物に酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で溶媒を留去し、目的物１．６０ｇを無色透明の液体として得た。

^{1}H NMR：δ4.14(q,J=7.2Hz,2H), 3.61(s,1H), 3.38(s,3H), 3.31(s,2H), 2.62(d,J=15.5Hz,1H), 2.45(d,J=15.5Hz,1H), 1.28(t,J=7.2Hz,3H), 1.25(s,3H)

[0102] 工程２：３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル酪酸の製造

３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチルブタン酸エチル１．６０ｇのエタノール１０ｍｌ溶液に、水酸化ナトリウム０．４４ｇを水１０ｍｌに溶解した溶液を０℃で滴下した。室温まで昇温後、一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び希塩酸を加え、有機層を分離した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で溶媒を留去し、目的物１．３ｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ6.00-4.60(brs,1H), 3.41(s,3H), 3.37(s,2H), 2.70(d,J=15.8Hz,1H), 2.52(d,J=15.8Hz,1H), 1.30(s, 3H)

[0103] 工程３：３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル－Ｎ－（２－ニトロベンジル）ブタンアミドの製造

３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル酪酸０．５ｇのテトラヒドロフラン１０ｍｌ溶液に、２－ニトロベンジルアミン塩酸塩０．６３ｇ、トリエチルアミン０．４１ｇ及び４－（４，６-ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド１．１２ｇを添加し、室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び希塩酸を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物０．８３ｇを油状物として得た。

^{1}H NMR：δ8.07(d,J=8.0Hz,1H), 7.72-7.58(m,2H), 7.52-7.42(m,1H), 7.03-6.88(brs,1H), 4.80-4.62(m, 2H), 3.95(s,1H), 3.28(s,3H), 3.18(s,2H), 2.51(d,J=14.6Hz,1H), 2.31(d,J=14.6Hz,1H), 1.19(s, 3H)

[0104] 工程４：３－（２－ニトロベンジル）－６－メトキシメチル－６－メチル－１，３－オキサジナン－４－オンの製造

３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル－Ｎ－（２－ニトロベンジル）ブタンアミド０．７８ｇのオルトキシレン１０ｍｌ溶液に、パラホルムアルデヒド０．４４ｇ及びパラトルエンスルホン酸一水和物０．３０ｇを添加し、加熱還流下３時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物０．６２ｇを白色結晶として得た。

融点：６９-７０℃

[0105] 工程５：３－（２－アミノベンジル）－６－メトキシメチル－６－メチル－１，３－オキサジナン－４－オンの製造

３－（２－ニトロベンジル）－６－メトキシメチル－６－メチル－１，３－オキサジナン－４－オン０．６０ｇをエタノール１０ｍｌ及び水５ｍｌに溶解し、還元鉄０．６０ｇ及び塩化アンモニウム６０ｍｇを添加し、８０℃で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物中の不溶物をセライトろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物０．２９ｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.15-7.05(m,1H), 7.02-6.95(m,1H), 6.70-6.58(m,2H), 4.72(q,J=7.7Hz,2H), 4.50(s,4H), 3.34(s,3H), 3.35-3.22(m,2H), 2.69(d,J=16.5Hz,1H), 2.30(d,J=16.5Hz,1H), 1.23(s,3H)

[0106] 参考例８

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルフィニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

４，４－ジメチル－１－（２－トリフルオロメタンスルフィニルアミノベンジル）ピペリジン－２－オン５００ｍｇをトルエン５ｇに溶解し、クロロギ酸エチル３１０ｍｇ及びピリジン２２６ｍｇを添加し、室温で２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物６００ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.48-7.24(m,4H),4.84-4.22(m,4H), 3.23-3.09(m,2H), 2.34-2.14(m,2H), 1.67-1.48(m,2H), 1.37-1.28(m,3H), 1.06-0.95(m,6H)

[0107] 参考例９

１－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン１．３５ｇをジクロロメタン１５ｇに溶解し、トリエチルアミン１．７６ｇ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物２．４６ｇを－７８℃で添加した。得られた反応混合物を、－６０～－７０℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１．１３ｇを白色結晶として得た。

融点：５２-５３℃

[0108] 参考例１０

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン１００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１２０ｍｇ及びクロロギ酸エチル１４０ｍｇを添加し、加熱還流下２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物９０ｍｇを白色固体として得た。

融点：８６-８７℃

[0109] 参考例１１

１－［２－（Ｎ－ｎ－プロピルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン１２０ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１２０ｍｇ及びクロロギ酸ｎ－プロピル１００ｍｇを添加し、加熱還流下６時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１２０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

融点：１０６-１０７℃

[0110] 参考例１２

１－［２－（Ｎ－イソブチルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピペリジン－２－オン３００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム３４０ｍｇ及びクロロギ酸イソブチル３４０ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～１／１）で精製し、目的物１８０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.40-7.30(m,2H), 7.21(d,J=7.8Hz,1H) , 4.78(d,J=15.6Hz,1H), 4.66(d,J=15.6Hz,1H), 4.20-4.00(m,2H), 3.20(t,J=6.3Hz,2H), 2.30(s,2H), 2.05-1.85(m,1H), 1.70-1.50(m,2H), 1.02(s,6H), 0.87(d,J=6.9Hz,6H)

[0111] 参考例１３

１－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

１－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルピロリジン－２－オン４３０ｍｇをジクロロメタン１０ｇに溶解し、トリエチルアミン２４０ｍｇ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物５２０ｍｇを氷冷下で添加し、1時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水及びジクロロメタンを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製し、目的物１００ｍｇを白色結晶として得た。

融点：９２－９４℃

[0112] 参考例１４

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルピロリジン－２－オン２００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１４３ｍｇ及びクロロギ酸エチル１８５ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。目的物１１５ｍｇを白色固体として得た。

融点：４５-４６℃

[0113] 参考例１５

１－［２－（Ｎ－イソブチルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルピロリジン－２－オン２００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１４３ｍｇ及びクロロギ酸イソブチル２３０ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、目的物１７０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.40-7.30(m,2H), 7.21(d,J=7.8Hz,1H) , 4.64(d,J=15.4Hz,1H), 4.40(d,J=15.4Hz,1H), 4.18-4.02(m,2H), 3.15(t,J=6.9Hz,2H), 2.00-1.90(m,1H), 1.90-1.84(m,2H), 1.21(s,6H), 0.88(d,J=6.6Hz,6H)

[0114] 参考例１６

１－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

１－（２－アミノベンジル）－４，４－ジメチルピロリジン－２－オン３００ｍｇをジクロロメタン１０ｇに溶解し、トリエチルアミン１６０ｍｇ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物１８０ｍｇを氷冷下で添加し、1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水及びジクロロメタンを添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製し、目的物１４０ｍｇを白色結晶として得た。

融点：８２－８３℃

[0115] 参考例１７

１－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オン２００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１４３ｍｇ及びクロロギ酸エチル１８５ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、目的物１１０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.51-7.46(m,1H),7.41-7.35(m,2H), 7.20-7.23(m,1H), 4.66(d,J=15.6Hz,1H), 4.45-4.30(m,3H), 2.98(s,2H), 2.30(s,2H), 1.28-1.33(m,3H), 1.13(d,J=3.0Hz,6H)

[0116] 参考例１８

１－［２－（Ｎ－ｎ－プロピルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オン

の合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オン２１０ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１４３ｍｇ及びクロロギ酸ｎ－プロピル２００ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、目的物１５０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.51-7.46(m,1H),7.42-7.37(m,2H), 7.20-7.27(m,1H), 4.65(d,J=15.6Hz,1H), 4.40(d,J=15.6Hz,1H), 4.26(t,J=6.6H,2H), 2.98(s,2H), 2.30(s,2H),1.77-1.62(m,2H), 1.12(d,J=3.0Hz,6H), 0.91(t,J=7.5Hz,3H)

[0117] 参考例１９

１－［２－（Ｎ－イソブチルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－４，４－ジメチルピロリジン－２－オン２００ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１４３ｍｇ及びクロロギ酸イソブチル２３０ｍｇを添加し、加熱還流下４時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、目的物１１０ｍｇを無色透明の油状物として得た。

^{1}H NMR：δ7.51-7.46(m,1H),7.42-7.37(m,2H), 7.20-7.27(m,1H), 4.67(d,J=15.4Hz,1H), 4.39(d,J=15.4Hz,1H), 4.18-4.02(m,2H), 2.98(s,2H), 2.30(s,2H), 2.00-1.90(m,1H), 1.30(d,J=3.0Hz,6H) , 0.89(d,J=1.7Hz,6H)

[0118] 参考例２０

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オンの合成

1－（２－アミノベンジル）－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オン０．５ｇをジクロロメタン１０ｇに溶解し、トリエチルアミン０．７４ｇ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物１．７３ｇを添加し、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルム及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５～４０／６０）で精製し、目的物５９０ｍｇを白色結晶として得た。

融点：１１４-１１６℃

[0119] 参考例２１

1－［２－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチルアゼチジン－２－オン１３０ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１００ｍｇ及びクロロギ酸エチル８０ｍｇを添加し、室温で２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～４０／６０）で精製し、目的物９０ｍｇを白色固体として得た。

融点：５０-５１℃

[0120] 参考例２２

1－［２－（Ｎ－イソブチルオキシカルボニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチル－アゼチジン－２－オンの合成

1－［２－（Ｎ－トリフルオロメタンスルホニル）アミノベンジル］－３，３－ジメチル－アゼチジン－２－オン１３０ｍｇをアセトニトリル５ｇに溶解し、炭酸水素ナトリウム１００ｍｇ及びクロロギ酸イソブチル１００ｍｇを添加し、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～４０／６０）で精製し、目的物１０５ｍｇを白色固体として得た。

融点：３９-４０℃

産業上の利用可能性

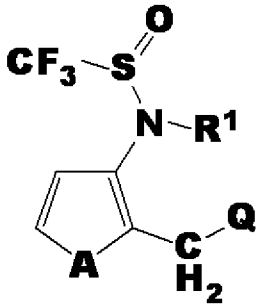
［0121］ 本発明に係るトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物は、イネ、トウモロコシ、ムギ、ビート及び大豆に高い選択性を持ち、優れた除草効果を有するトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の新規な製造中間体として極めて有用な化合物である。

なお、２０１２年９月２０日に出願された日本特許出願２０１２－２０７４３２号の明細書、特許請求の範囲および要約書の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

［請求項1］ 式（１）：

［化1］



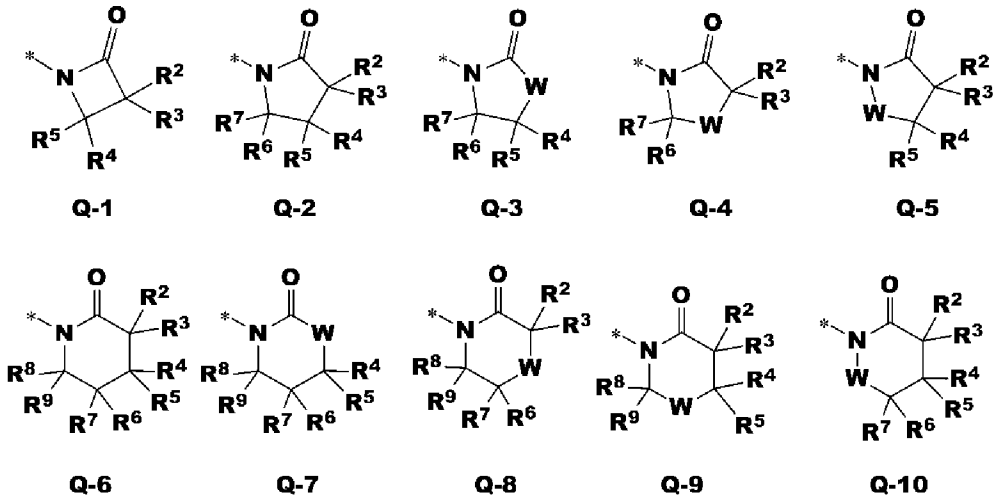
(1)

［式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

［化2］



Q-1 Q-2 Q-3 Q-4 Q-5

Q-6 Q-7 Q-8 Q-9 Q-10

Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

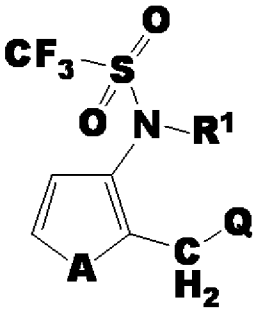
Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]及びＲ[9]は、各々独立して水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルを表し、

Ｒ[2]とＲ[3]、Ｒ[4]とＲ[5]、Ｒ[6]とＲ[7]及びＲ[8]とＲ[9]は、お互いに結合し

て任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す。］で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物を、酸化剤と反応させて、式（２）：

［化3］



(2)

［式中、Ａ、Ｒ[1]及びＱは前記と同じ意味を表す］で表されるトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物を製造することを特徴とするトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

［請求項2］ 酸化剤が、過酸、ヨウ素過酸化物及びヒドロペルオキシドからなる群から選ばれる１種である、請求項１に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

［請求項3］ 酸化剤が、ｍ－クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、過ヨウ素酸ナトリウム及び過酸化水素水からなる群から選ばれる１種である、請求項２に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

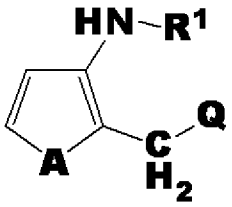
［請求項4］ 酸化剤が過ヨウ素酸ナトリウムであり、３塩化ルテニウムの存在下で反応を行う、請求項３に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

［請求項5］ 酸化剤が過酸化水素水であり、タングステン酸ナトリウム及び／又は相間移動触媒の存在下で反応を行う、請求項３に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

［請求項6］ 相間移動触媒が４級アンモニウム塩である、請求項５に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物の製造方法。

［請求項7］　式（３）：

［化4］



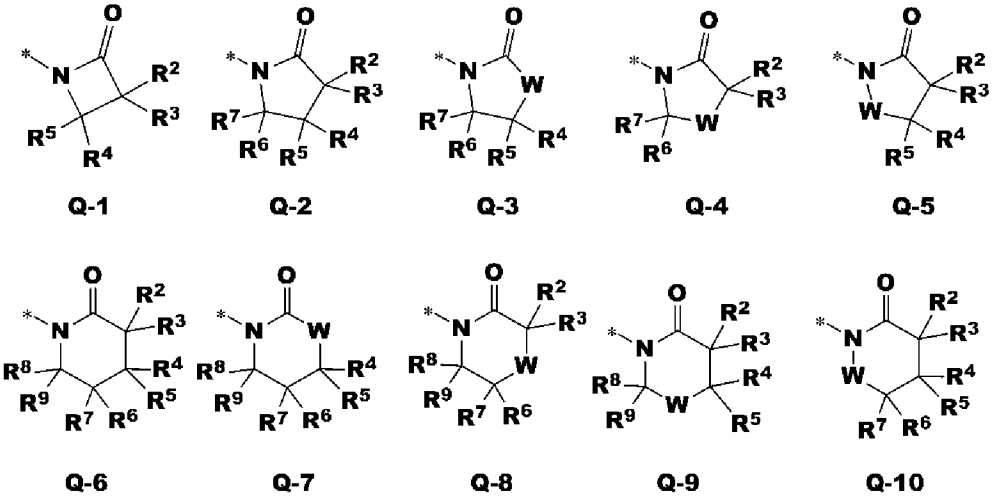
(3)

［式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

［化5］



Q-1　Q-2　Q-3　Q-4　Q-5

Q-6　Q-7　Q-8　Q-9　Q-10

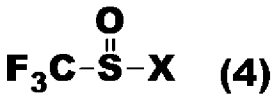
Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]及びＲ[9]は、各々独立して水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルを表し、

Ｒ[2]とＲ[3]、Ｒ[4]とＲ[5]、Ｒ[6]とＲ[7]及びＲ[8]とＲ[9]は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す］で表されるアミン化合物を、式（４）：

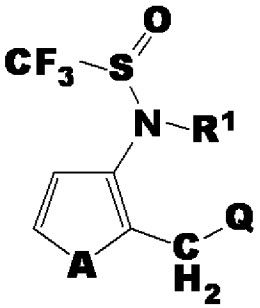
[化6]



(4)

［式中、Ｘは、ハロゲン原子を表す。］で表される化合物と反応させて、式（１）：

[化7]



(1)

［式中、Ａ、Ｒ[1]及びＱは、前記と同じ意味を表す］で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物を製造することを特徴とするトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[請求項8] 塩基の存在下で反応を行う、請求項７に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[請求項9] 式（５）：

[化8]



(5)

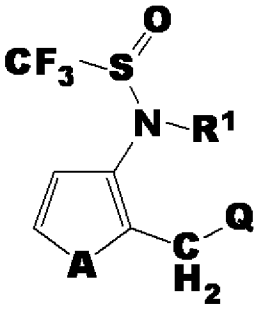
［式中、Ｍは、ナトリウム又はカリウムを表す。］で表される化合物を、ハロゲン化剤と反応させて式（４）で表される化合物を製造し、製造した式（４）で表される化合物を用いる、請求項７又は８に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[請求項10] 式（５）で表される化合物とハロゲン化剤との反応を、塩基の存在下で行う、請求項９に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[請求項11] ハロゲン化剤が塩化チオニルである、請求項９又は１０に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物の製造方法。

[請求項12] 式（１）：

[化9]



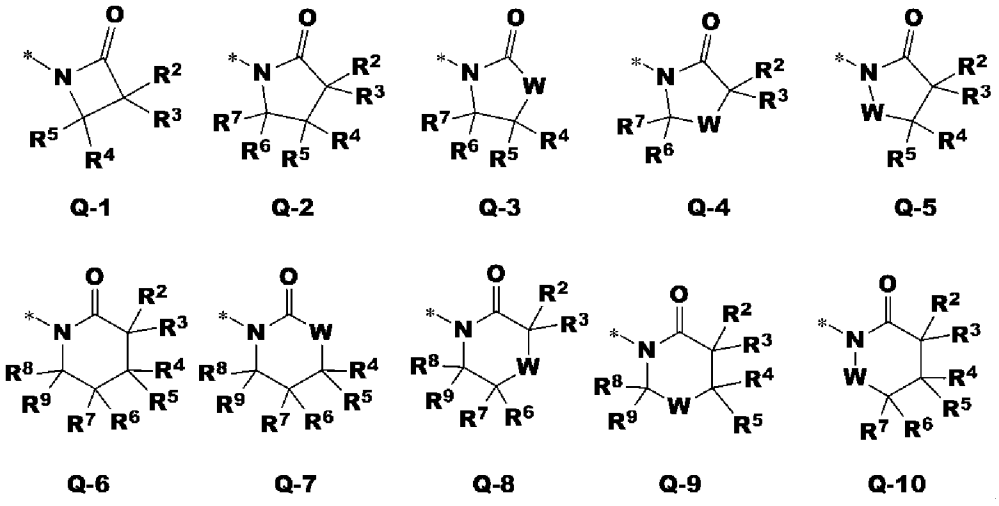
(1)

[式中、Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－又は硫黄原子を表し、

Ｒ[1]は、水素原子又はＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

[化10]



Q-1 Q-2 Q-3 Q-4 Q-5

Q-6 Q-7 Q-8 Q-9 Q-10

Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]及びＲ[9]は、各々独立して水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルを表し、

R^2とR^3、R^4とR^5、R^6とR^7及びR^8とR^9は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲン原子を表す］で表されるトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物又はその塩。

［請求項13］ Ａは、－ＣＨ＝ＣＨ－を表し、

R^1は、水素原子又はC_1～C_6アルコキシカルボニルを表し、

Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

R^2及びR^3は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^4及びR^5は、各々独立して水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシ（C_1～C_6）アルキルを表し、

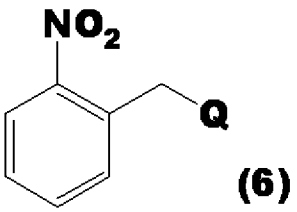
R^6及びR^7は、各々独立して水素原子又はC_1～C_6アルキルを表し、

R^8及びR^9は、水素原子を表す、

請求項１２に記載のトリフルオロメタンスルフィンアニリド化合物又はその塩。

［請求項14］ 式（６）：

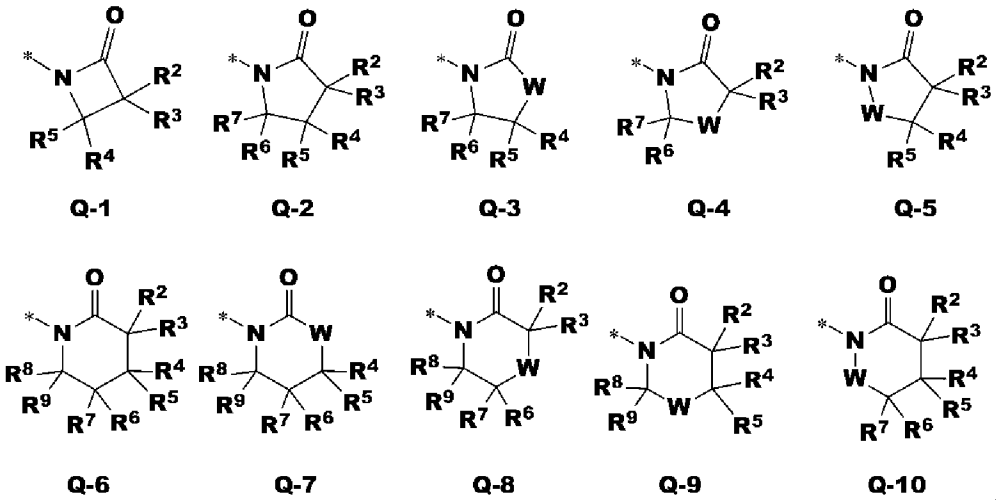
［化11］



(6)

［Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

［化12］



Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、各々独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ハロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルを表し、

Ｒ^{2}とＲ^{3}、Ｒ^{4}とＲ^{5}、Ｒ^{6}とＲ^{7}及びＲ^{8}とＲ^{9}は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲンを表し、

但し、Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、同時に水素原子ではない］で表されるニトロベンジルアミド化合物。

［請求項15］ Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表し、

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、各々独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルを表し、

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表

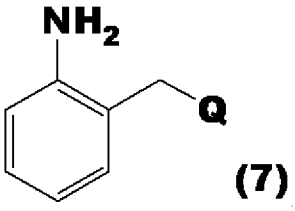
し、

Ｒ[8]及びＲ[9]は、水素原子を表す、

請求項１４に記載のニトロベンジルアミド化合物。

［請求項16］ 式（７）：

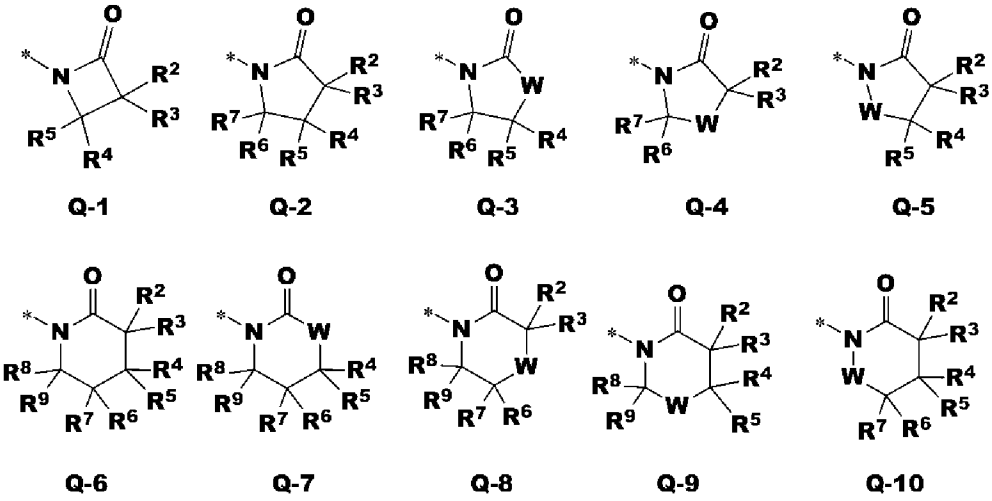
［化13］



(7)

［Ｑは、Ｑ－１乃至Ｑ－１０の何れかで示される環を表し、

［化14］



Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]及びＲ[9]は、各々独立して水素原子、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、ハロ（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル、Ｃ[3]～Ｃ[6]シクロアルキル、１以上のＹによって置換されてもよいフェニル又はＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシ（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキルを表し、

Ｒ[2]とＲ[3]、Ｒ[4]とＲ[5]、Ｒ[6]とＲ[7]及びＲ[8]とＲ[9]は、お互いに結合して任意に置換されていても良い３～７員環を形成することができ、

Ｙは、ハロゲンを表し、

但し、Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ

^{5}、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、同時に水素原子ではなく、

Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合であって、かつ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}及びＲ^{7}が同時に水素原子を表す場合は、Ｒ^{5}は、メチル基ではなく、

Ｑが、Ｑ－２で示される環を表す場合であって、かつ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}及びＲ^{7}が同時に水素原子を表す場合は、Ｒ^{4}は、メチル基ではない］で表されるアミノベンジルアミド化合物又はその塩。

［請求項17］ Ｑは、Ｑ－１、Ｑ－２、Ｑ－６、Ｑ－７、Ｑ－８又はＱ－９の何れかで示される環を表し、

Ｗは、酸素原子を表し、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表し、

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、各々独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルを表し、

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、各々独立して水素原子又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを表し、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、水素原子を表す、

請求項１６に記載のアミノベンジルアミド化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/075511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D211/40(2006.01)i, *C07D265/10*(2006.01)i, *C07D265/32*(2006.01)i, *C07B61/00*(2006.01)n

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)
C07D211/40, C07D265/10, C07D265/32, C07B61/00

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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.
Y	JP 2008-143895 A (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 26 June 2008 (26.06.2008), entire text; particularly, claims; tables 1, 3; examples & WO 2008/059948 A1 & US 2010/0016164 A1 & EP 2085392 A	1-13
Y	WO 2010/026989 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 11 March 2010 (11.03.2010), entire text; particularly, claims; compound list & EP 2336104 A	1-13

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

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

Date of the actual completion of the international search 06 December, 2013 (06.12.13)	Date of mailing of the international search report 24 December, 2013 (24.12.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/075511

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/119906 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 21 October 2010 (21.10.2010), entire text; particularly, claims; compound list & EP 2420493 A & US 2012/29187 A1	1-13
Y	JP 2010-280638 A (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 16 December 2010 (16.12.2010), entire text; particularly, claims; tables 1, 3 (Family: none)	1-13
Y	JP 2011-37746 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 24 February 2011 (24.02.2011), entire text; particularly, claims; table 1 (Family: none)	1-13
Y	JP 10-218857 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 18 August 1998 (18.08.1998), entire text; particularly, claims; paragraph [0003]; preparation examples; reference preparation examples; examples & JP 9-216865 A & US 5698591 A & EP 778268 A	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/075511

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Invention 1) claims 1-13
(Invention 2) claims 14-15
(Invention 3) claims 16-17

Invention 1 has a technical feature "a method for producing a compound represented by formula (2) by reacting a compound represented by formula (1) with an oxidizing agent".

Contrary to this, both of Invention 2 and Invention 3 do not have a special technical feature which is same as or corresponding to that said above.

(Continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-13

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Further, both of Invention 2 and Invention 3 are not relevant to inventions which involve all of the matters to define the invention in claim 1 and which have a same category.

In addition to this, as a result of the search which has been carried out with respect to Invention 1, both of Invention 2 and Invention 3 are not relevant to inventions on which it is substantially possible to carry out a search without an additional prior-art search and judgment, and there is no other reason for that it can be considered that it is efficient to carry out a search on Invention 2 and Invention 3 together with Invention 1.

Subject to be covered by this search:

In formulae (1) to (4) recited in claims 1-13, it is defined that "A" may be a sulfur atom (S).

With respect to "A", in the section "detailed description of the invention", an example in which a compound wherein A is -CH=CH- is produced is mentioned. However, with respect to a compound wherein A is S, no production example for the compound is mentioned and the herbicidal activity of the compound is not confirmed.

When chemical substances have different atoms or groups, it is difficult to predict the activities of the chemical substances or the production of the chemical substances. The variant "A" forms a basic backbone of compounds which are represented by the above-mentioned formulae and are herbicidal agents. Because an example in which A is -CH=CH- is mentioned does not mean that a compound in which A is S can be produced obviously in the same manner.

Furthermore, because a compound in which A is -CH=CH- is known as a herbicidal agent does not mean that it is possible to predict whether or not a compound in which A is S is also useful as a herbicidal agent.

Therefore, parts of the inventions described in claims 1-13 in which "A" is a sulfur atom are not described in the description.

Such being the case, the search was carried out on a part which is disclosed in and supported by the description, i.e., parts of the inventions described in claims 1-13 in which A is -CH=CH-.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０７５５１１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D211/40(2006.01)i, C07D265/10(2006.01)i, C07D265/32(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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.　C07D211/40, C07D265/10, C07D265/32, C07B61/00

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３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
Y	JP 2008-143895 A（日本農薬株式会社）2008.06.26, 全文、とくに特許請求の範囲、第１表、第３表、実施例等　参照 & WO 2008/059948 A1 & US 2010/0016164 A1 & EP 2085392 A	1-13
Y	WO 2010/026989 A1（日産化学工業株式会社）2010.03.11, 全文、とくに特許請求の範囲、化合物表等　参照 & EP 2336104 A	1-13
Y	WO 2010/119906 A1（日産化学工業株式会社）2010.10.21,	1-13

☑　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
「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
「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
「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）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「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
「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
「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
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０６．１２．２０１３	２４．１２．２０１３

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｐ　９７０９
東　裕子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
	全文、とくに特許請求の範囲、化合物表等　参照 & EP 2420493 A & US 2012/29187 A1	
Y	JP 2010-280638 A（日本農薬株式会社）2010.12.16, 全文、とくに特許請求の範囲、第１表、第３表等　参照 （ファミリーなし）	1-13
Y	JP 2011-37746 A（日産化学工業株式会社）2011.02.24, 全文、とくに特許請求の範囲、第１表等　参照 （ファミリーなし）	1-13
Y	JP 10-218857 A（住友化学工業株式会社）1998.08.18, 全文、とくに特許請求の範囲、段落0003、製造例、参考製造例、実施例等　参照 & JP 9-216865 A & US 5698591 A & EP 778268 A	1-13

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０７５５１１

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明１）請求項１－１３，（発明２）請求項１４－１５，（発明３）請求項１６－１７

発明１は、「式（１）の化合物を、酸化剤と反応させて、式（２）の化合物を製造する方法」という技術的特徴を有している。これに対して、発明２及び発明３はいずれも、これと同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しない。また、発明２及び発明３はいずれも、請求項１の発明特定事項を全て含む同一カテゴリーの発明ではない。そして、発明２及び発明３はいずれも、発明１について調査した結果、実質的に追加的な先行技術調査や判断を必要とすることなく調査を行うことが可能である発明ではなく、発明２及び発明３について、発明１とまとめて調査を行うことが効率的であるといえる他の事情もない。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項１－１３

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

＜調査の対象について＞

請求項１－１３の式（１）～（４）には「Ａ」が硫黄原子（Ｓ）であってもよいことが定義されている。このＡについて、発明の詳細な説明にはＡが－ＣＨ＝ＣＨ－である化合物の製造された例が示されているが、ＡがＳである化合物については製造例もなく除草活性についても確認されていない。ここで、化学物質は原子や基が相違することによりその活性や製造について予測が困難なものであるところ、この「Ａ」は上記式で表される除草剤である化合物の基本骨格を形成するものであり、Ａが－ＣＨ＝ＣＨ－である例が示されるからといって、ＡがＳである場合にも同様に製造できるかどうかは明らかであるとはいえない。また、Ａが－ＣＨ＝ＣＨ－である化合物が除草剤として公知であるからといって、ＡがＳである場合であっても同様に除草剤として有用なものであるかについて類推することもできない。よって、請求項１－１３において「Ａ」が硫黄原子である場合の発明は、明細書に記載した発明でない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわちＡが－ＣＨ＝ＣＨ－である請求項１－１３に係る発明について行った。