

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6220975号
(P6220975)

(45) 発行日 平成29年10月25日 (2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日 (2017.10.6)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 30 (全 225 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-538547 (P2016-538547)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月12日 (2014.12.12)
 (65) 公表番号 特表2017-510544 (P2017-510544A)
 (43) 公表日 平成29年4月13日 (2017.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2014/012261
 (87) 国際公開番号 W02015/088273
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 審査請求日 平成28年8月8日 (2016.8.8)
 (31) 優先権主張番号 61/915,046
 (32) 優先日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/915,047
 (32) 優先日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513001916
 バイオファーム ソリューションズ カ
 ンパニー リミテッド
 大韓民国 キョンギード 443-270
 、スウォンシ、ヨントング、クワンギ
 ヨーロ、145、シーードン
 (74) 代理人 110000729
 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
 (72) 発明者 チェ、ヨン ムン
 大韓民国 ソウル 138-958、カン
 ナムグ、ヨントンデロ 142-ギル
 、16、101 トン-811ホ

審査官 井関 めぐみ

最終頁に続く

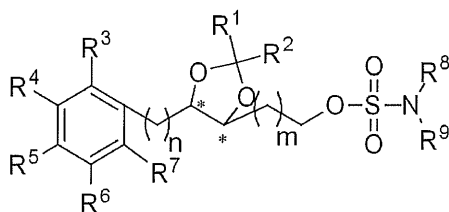
(54) 【発明の名称】 痛症を治療又は緩和するためのスルファメート誘導体化合物。{SULFAMATE DERIVATIVE COMPOUNDS FOR USE IN TREATING OR ALL

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的に有効な量の化学式 1 で示すスルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を含む、痛症を治療又は緩和するための薬学的組成物:

【化 1】



(1)

ここで、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して水素、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル及び C_6-C_{10} アリールからなる群より選ばれるか、 R^1 及び R^2 が炭素原子と結合して C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、 R^1 及び R^2 が酸素原子と結合してカルボニル基を形成し;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及び R^7 はそれぞれ独立的に水素、ヒドロキシル、 C_1-C_5 アルコキシ、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_2-C_5 アシル、 C_1-C_5 アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 C_1-C_5 アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択され; R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又は C_1-C

₃アルキル基であり；n及びmはそれぞれ独立して0-4の整数である。

【請求項2】

R⁸及びR⁹がそれぞれ独立して、水素又はメチルである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

m及びnがそれぞれ独立して0-2の整数である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項4】

化合物が下記の化合物からなる群より選ばれる化合物である、請求項1記載の薬学的組成物：

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

10

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

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

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

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

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

20

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

(8) (5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(9) (5-(2-フルオロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(10) (3-(2-フルオロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート；

(11) (3-(2-フルオロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート；

30

(12) (5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(13) (5-(2-ヨードフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(14) (5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(15) (5-(2-ヨードフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(16) (3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート；

40

(17) (3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート；

(18) (5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(19) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(20) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

(21) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート；

50

(22) (3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(23) (3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(24) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(25) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(26) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(27) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(28) (3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(29) (3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(30) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(31) (5-(2-アミノフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(32) (5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(33) (5-(2-アミノフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(34) (3-(2-アミノフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(35) (3-(2-アミノフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(36) (5-(2-アミノフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(37) (5-(2-ニトロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(38) (5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(39) (5-(2-ニトロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(40) (3-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(41) (3-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(42) (5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(43) (5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(44) (5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(45) (5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

(46) (5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

(47) (3-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(48) (3-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(49) (5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(50) (5-(2-メチルアミノフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルメチルスルファメート;

(51) (5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(52) (5-フェニル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(53) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(54) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(55) 2-(5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(56) 2-(5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(57) 2-(3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート;

(58) 2-(3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート;

(59) (5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(60) (5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(61) (3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(62) (3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(63) (5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(64) (5-フェニル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(65) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート;

(66) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート;

(67) 2-(5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(68) 2-(5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(69) 2-(3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート;

(70) 2-(3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート;

(71) (5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

(72) (5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

(73) (3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メチルスルファメート;

(74) (3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メチルスルファメート;

(75) 2-(5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(76) 2-(5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) エチルスルファメート;

(77) 2-(3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート; 及び

(78) 2-(3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート。

【請求項5】

化合物がラセミ体、光学異性質体、部分立体異性質体、光学異性質体の混合物又は部分立体異性質体の混合物の形態である、請求項1又は4記載の薬学的組成物。

【請求項6】

化合物が下記の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1記載の薬学的組成物：

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

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

(5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート (SS & RR混合物);

(5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート (SR & RS混合物);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

((4R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート;

((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
- 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
- ((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
- ((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
- ((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
- ((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
- 2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
- 2-((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
- 2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
- 2-((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
- 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート;
- 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート;
- 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
- 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
- ((4S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5S)-5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4S, 5R)-5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5S)-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4S, 5R)-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
- ((4R, 5S)-2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

((4S, 5R) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4R, 5S) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4S, 5R) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4S, 5S) - 2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4S, 5R) - 2, 2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート;

10

ナトリウム (((4R, 5R) - 5-(2-アミノフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルホニル) アミド;

ナトリウム (((4S, 5S) - 5-(2-アミノフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルホニル) アミド; 及び

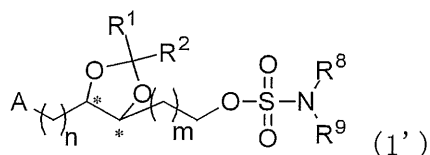
ナトリウム (((4S, 5S) - 5-(2-クロロフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) スルホニル) アミドからなる群から選択される薬学的組成物。

【請求項 7】

下記の化学式1'で示す化合物又はこの薬学的に許容可能な塩:

【化 2】

20



ここで、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_5 アルキル基、 C_2 - C_5 アルケニル及び C_6 - C_{10} アリール基からなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 は、炭素原子と一緒に結合して C_3 - C_{12} シクロアルキル基を形成するか、 R^1 と R^2 は、酸素原子と一緒に結合してカルボニル基を形成し; Aが任意に水素、ヒドロキシル、 C_1 - C_5 アルコキシ、 C_1 - C_5 アルキル、 C_2 - C_5 アルケニル、 C_6 - C_{10} アリール、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_2 - C_5 アシル、 C_1 - C_5 アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 C_1 - C_5 アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されているヘテロサイクリック残基であり; R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又は C_1 - C_3 アルキルであり; n及びmはそれぞれ独立して0-4の整数である。

30

【請求項 8】

Aが C_3 - C_{10} ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である、請求項 7 記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_3 アルキル及びフェニルからなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 が炭素原子と一緒に結合して C_3 - C_6 シクロアルキル基を形成する、請求項 7 記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 10】

R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又はメチルである、請求項 7 記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

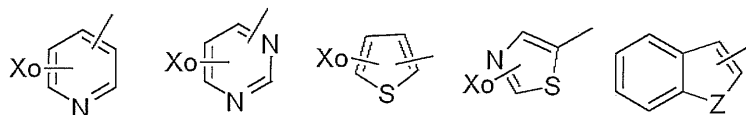
【請求項 11】

n 及び m が、それぞれ独立して0-2の整数である、請求項 7 記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

Aが

【化 3】



からなる群より選択され：

ここで、Xは、それぞれ独立して、ハロゲン、ニトロ、アミン、及びC₁-C₅アルキルからなる群から選択され；oは0～4の整数であり；ZはS、O又はNHから選択される、請求項7記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項13】

oが0～2の整数である、請求項12記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

化合物が下記の化合物からなる群から選択される、請求項7記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

(79) (5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(80) (5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(81) (2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

20

(82) (2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(83) (2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(84) (2, 2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(85) (5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

(86) (5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

30

(87) (2, 2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；及び、

(88) (2, 2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート。

【請求項15】

化合物がラセミ体、光学異性質体、部分立体異性質体、光学異性質体の混合物、又は部分立体異性質体の混合物の形態である、請求項7記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項16】

40

化合物が下記の化合物からなる群から選択される、請求項7記載の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

((4R, 5S)-5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)-5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

((4R, 5S)-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート；

50

((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

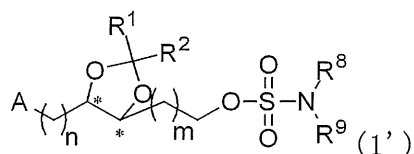
((4 S, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;及び

((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート;

【請求項 17】

痛症の治療又は緩和が必要な個体に薬学的に有効な量の下記の化学式1'で示す、スルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を含んでいる痛症緩和又は治療のための薬学的組成物:

【化 4】



ここで、R¹及びR²はそれぞれ独立して、水素、C₁-C₅アルキル基、C₂-C₅アルケニル及びC₆-C₁₀アリール基からなる群から選択されるか、R¹とR²は、炭素原子と一緒に結合してC₃-C₁₂シクロアルキル基を形成するか、R¹とR²は、酸素原子と一緒に結合してカルボニル基を形成し; Aは任意に水素、ヒドロキシル、C₁-C₅アルコキシ、C₁-C₅アルキル、C₂-C₅アルケニル、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₅アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₂-C₅アシル、C₁-C₅アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、C₁-C₅アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されているヘテロサイクリック残基であり; R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素又はC₁-C₃アルキル基であり; n及びmはそれぞれ独立して0-4の整数である。

【請求項 18】

AがC₃-C₁₀ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

R¹及びR²がそれぞれ独立して、水素、C₁-C₃アルキル及びフェニルからなる群から選択されるか、R¹とR²が炭素原子と一緒に結合してC₃-C₆シクロアルキル基を形成する、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

R⁸及びR⁹がそれぞれ独立して、水素又はメチルである、請求項 17 記載の薬学的組成物。

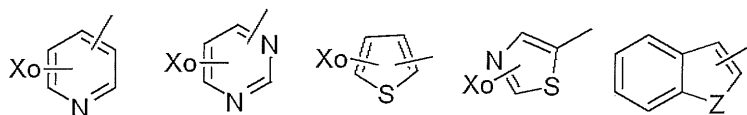
【請求項 21】

n及びmはそれぞれ独立して0-2の整数である、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

Aが

【化 5】



10

20

30

40

50

からなる群より選択され：

ここで、Xはそれぞれ独立してハロゲン、ニトロ、アミン及びC₁－C₅アルキルからなる群より選ばれ；oは0～4の整数であり；ZはS、O又はNHから選択される、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項23】

oが0～2の整数である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項24】

化合物が下記の化合物からなる群から選択される、請求項17記載の薬学的組成物：

(79) (5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(80) (5－(2－クロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(81) (2, 2－ジメチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(82) (2, 2－ジメチル－5－(2－クロロ－4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(83) (2, 2－ジメチル－5－(チオフェン－3－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(84) (2, 2－ジメチル－5－(5－クロロチオフェン－2－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(85) (5－(3－クロロピリジン－4－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(86) (5－(4－クロロピリジン－3－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

(87) (2, 2－ジメチル－5－(ピリミジン－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；及び、

(88) (2, 2－ジメチル－5－(2－クロロピリミジン－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート。

【請求項25】

化合物がラセミ体、光学異性質体、部分立体異性質体、光学異性質体の混合物、又は部分立体異性質体の混合物の形態である、請求項17又は24記載の薬学的組成物。

【請求項26】

化合物が下記の化合物からなる群から選択される、請求項17記載の薬学的組成物：

((4R, 5S)－5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)－5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4R, 5S)－5－(2－クロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)－5－(2－クロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4R, 5S)－2, 2－ジメチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)－2, 2－ジメチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4R, 5S)－2, 2－ジメチル－5－(2－クロロ－4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4S, 5R)－2, 2－ジメチル－5－(2－クロロ－4－メチルチアゾール－5－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メチルスルファメート；

((4S, 5S)－2, 2－ジメチル－5－(チオフェン－3－イル)－1, 3－ジオ

10

20

30

40

50

キソラン-4-イル)メチルスルファメート;

((4S, 5R) - 2, 2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート。

【請求項 27】

痛症は痛覚受容痛症、心因性痛症、炎症性痛症及び病的痛症からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

痛症は神経性痛症、癌痛症、手術後痛症、三叉神経痛痛症、特発性痛症、糖尿病性神経性痛症及び片頭痛からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

10

【請求項 29】

痛症は痛覚受容痛症、心因性痛症、炎症性痛症及び病的痛症からなる群から選択される1つ以上である、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

痛症は神経性痛症、癌痛症、手術後痛症、三叉神経痛痛症、特発性痛症、糖尿病性神経性痛症及び片頭痛からなる群から選択される1つ以上である、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、スルファメート誘導体化合物及びスルファメート誘導体化合物又はそれを薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する痛症を治療又は緩和するための組成物に関するものである。より具体的には、本発明は、スルファメート誘導体化合物又はそれを薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する痛症を治療又は緩和するための薬学的組成物に関するものである。また、本発明は、痛症の治療又は緩和が必要なスルファメート誘導体化合物を薬学的に有効な量で投与することを含んでいるの痛症を治療又は緩和する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

痛症は、患者が医学的治療法を求める最も一般的な理由の一つであり、この結果、痛症は毎年膨大な数の業務の損失を持って来る。

30

【0003】

痛症は足の指をぶついたり、指を焼けどしたり、切られた所にアルコールを塗ったり、肘尺骨の上部をぶつけるような強い刺激又は損傷刺激によってしばしば誘発される不快感である。国際痛症研究学会で広く使われた痛症定義に「痛症は、実際の又は潜在的な組織損傷又はこのような損傷に関連する不快な感覚及び感情的経験」と明示する。痛症は、損傷を受けた状況から損傷が治癒されている間、損傷された身体の一部を保護し、今後同じような経験を避けようとする動機を与える。ほとんど痛症はすぐに緩和されて、痛症刺激は削除され、身体は治癒するが、たまに刺激が消え、体の明らかな治癒にもかかわらず、痛症が持続したり、任意の感知可能な刺激や、損傷又は疾病がない状態で痛症が発生することもある。

40

【0004】

痛症は、医師に相談する最も一般的な理由である。痛症は、多くの医療状況での主な症状であり、人々の生活の質と日常生活に重要な影響を与える。心理的な要因、例えば、社会的支持、催眠暗示、興奮又は気分転換に痛症の強さや不快感を大幅に調節することができる。

【0005】

1994年に、慢性的な痛症に対してより有用なシステムの要求に対応して、国際痛症研究学会 (IASP) は、痛症をユニークな特性に基づいて分類した：(1) 関連する身体部位 (例えば、腹部 (abdomen)、下肢 (lower limb)、(2) 痛症原因となることができる機能

50

障害システム（例えば、神経、胃腸）（3）発生期間とパターン、（4）発症以後の強度や時間と（5）病因（etiology）。

【0006】

クリフォードJ.ウルフ（Clifford J. Woolf）や他の人は、上記システムが研究と治療に不適切であると批判している。ウルフ（Woolf）によると、痛症は3つの分類に分けられる：痛覚受容の痛症（nociceptive pain）（下記参照）、組織の損傷及び免疫細胞の浸潤（infiltration）に関連する炎症性痛症（inflammatory pain）と神経システムの損傷又はこの異常機能によって誘発される病気の状態である病的痛症（pathological pain）（機能障害の痛症、過敏性腸症候群、緊張性頭痛）。

【0007】

痛覚受容の痛症で、外傷受容器（nociceptors）と呼ばれる感覚神経末端の刺激が痛症感覚を誘発する。このような痛症は、多くの場合、けが、又は手術後に示す。痛症信号は、外傷受容器によって脳に伝達される。多くの場合、痛症は局地的であり、持続的で、うずく（aching）かずきずき（throbbing）する特徴がある。組織が損傷されると、組織は、痛症を治癒し、通常解消する。オピオイド（opioid）を通じた治療は、痛覚受容の痛症を解消することができる。心因性痛症（Psychogenic pain）は、心理的な要因と関連した痛症障害である。精神的又は感情的な問題のいくつかのタイプが痛症原因となる。これはまた、痛症を増大させたり、延長させる。腹部の痛症は、心因性の痛症最も一般的なタイプの一つである。これらの痛症障害を持つ人々は、実際に、実際の痛症を感じ、すべての痛症物理的な原因が排除された時に診断が行われる。

【0008】

神経性痛症（Neuropathic pain）は、神経、脊髄又は脳の異常によって誘発され、人口の1%以上、蔓延していると推定されている非悪性（non-malignant）の痛症慢性タイプである。神経性の痛症に苦しんでいる患者に痛症緩和を最適化することは、患者が自分の人生を再び取り戻すように支援するために重大である。神経性の痛症最も一般的な原因は、神経の損傷又は機能障害である。末梢神経又は脊髄から降りてくる神経の負傷又は機能障害は、結果的に痛症を引き起こす脊髄の神経刺激（nerve impulse）の脱抑制（disinhibition）を起こす。神経性の痛症は、脊髄損傷や多発性硬化症のような条件で末梢より中枢パラメータであることができる。したがって、神経性の痛症は、2つの分類により分けることができる：末梢又は中枢神経システムに影響を受けるかに応じ末梢神経性の痛症と中枢神経系の痛症。

【0009】

痛症不適切な治療は、外科病棟、集中治療室、緊急治療室、一般診療、すべての形態の慢性痛症管理、臨終の管理に蔓延している。これらの放置は、新生児から高齢の老人に至るまで、すべての年齢層に広がっている。アフリカ系とヒスパニック系アメリカ人は、他の人よりも医師によって不必要な苦痛を受けており、女性の痛症は、男性の痛症に比べて十分な治療が行われていない可能性が高い。したがって、痛症の治療又は緩和のための治療方法の開発が必要な実情である。

【発明の概要】

【解決しようとする課題】

【0010】

本発明者らは、痛症を効果的に治すことができる、優れた活性と低い毒性を有する新規な抗-痛症薬物を開発するために集中的な研究を行った。その結果、本発明者らは、下記の化学式1又は1'で示すスルファメート誘導体化合物が大幅に改善された抗-痛症活性と一緒に副作用が明らかに減少することを発見した。それによって、本発明の目的はスルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩の用途を提供することである。

【0011】

本発明の他の目的はスルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する痛症の治療又は緩和のための薬学的組成物を提供することである。

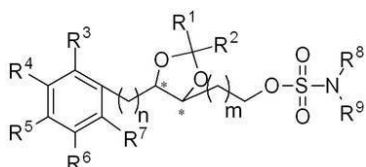
【0012】

本発明の他の目的は 痛症の治療又は緩和が必要な個体にスルファメート誘導体化合物を薬学的に有効な量で投与することを含んでいるの痛症の治療又は緩和する方法を提供することである。

【課題の解決手段】

【0013】

本発明の一つの態様では下記の化学式1で示す化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を提供する：



10

(1)

ここで、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して水素、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル及び C_6-C_{10} アリールからなる群より選ばれるか、 R^1 及び R^2 が炭素原子と結合して C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、 R^1 及び R^2 が酸素原子と結合してカルボニル基を形成し； R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及び R^7 はそれぞれ独立的に水素、ヒドロキシル、 C_1-C_5 アルコキシ、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_2-C_5 アシル、 C_1-C_5 アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 C_1-C_5 アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択され； R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又は C_1-C_3 アルキル基であり； n 及び m はそれぞれ独立して0-4の整数である。

20

【0014】

具体的な実施例によれば、 R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_3 アルキル及びフェニルからなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 が炭素原子と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキル基を形成する。

【0015】

具体的な実施例によると、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又はメチルである。

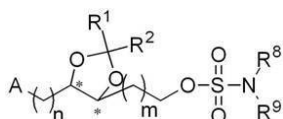
本発明による望ましい実施例では、 m 及び n は、それぞれ独立して0-2の整数である。

30

本発明によるさらに望ましい実施例では、 m 及び n は、それぞれ独立して0-1の整数である。

【0016】

本発明の別の態様では、下記の化学式1'で示す化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を提供する：



40

(1')

ここで、 R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_5 アルキル基、 C_2-C_5 アルケニル及び C_6-C_{10} アリール基からなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 は、炭素原子と一緒に結合して C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、 R^1 と R^2 は、酸素原子と一緒に結合してカルボニル基を形成し； A が任意に水素、ヒドロキシル、 C_1-C_5 アルコキシ、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_2-C_5 アシル、 C_1-C_5 アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 C_1-C_5 アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されているヘテロサイクリック残基であり； R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又は C_1-C_3 アルキル基であり； n 及び m はそれぞれ独立して0-4の整数である。

50

具体的な実施例によれば、 R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_3 アルキル及びフェニルからなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 は炭素原子と一緒に結合して C_3 - C_6 シクロアルキル基を形成する。

【0017】

本発明による望ましい実施例では、Aは C_3 - C_{10} ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である。

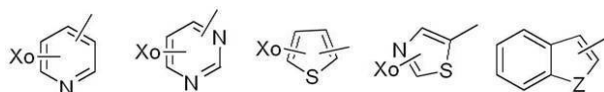
具体的な実施例によると、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又はメチルである。

本発明による望ましい実施例では、n及びmは、それぞれ独立して0-2の整数である。

本発明によるさらに望ましい実施例では、n及びmは、それぞれ独立して0-1の整数である。

【0018】

化学式1'でAに示される置換基の具体的な例は、下記を含んでいる：



ここで、Xはそれぞれ独立してハロゲン、ニトロ、アミン及び C_1 - C_5 アルキルからなる群より選ばれ；oは0～4の整数であり；ZはS、O又はNHから選択される。

本発明の望ましい実施例において、oは0～2の整数である。

本発明のより望ましい実施例において、oは0～1の整数である。

本明細書に使われた用語“アルキル”は、飽和炭化水素基の直鎖状又は分枝鎖状、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tertブチル及びペンチルを意味する。本明細書で使われた“ C_1 - C_5 アルキル基”は炭素数1～5のアルキル基を意味する。

【0019】

本明細書に使われた用語“アルケニル”は、別途の記載がない限り、一つ以上の炭素-炭素二重結合を持つアルキル残基を含む。ここでアルキルは上記定義の通りである。

本明細書に使われた用語“アルコキシ”は、別途の記載がない限り、O-アルキル基を含む。ここでアルキルは上記定義の通りである。

本明細書に使われた用語“アルキルチオ”は、別途の記載がない限り、S-アルキル基を含む。ここでアルキルは上記定義の通りである。

本明細書に使われた用語“アルコキシカルボニル”は、別途の記載がない限り、-C(O)-O-アルキル基を含む。ここでアルキルは上記定義の通りである。

本明細書に使われた用語“アシル”は、別途の記載がない限り、-C(O)-アルキル基を含む。ここでアルキルは上記定義の通りである。

本明細書に使われた用語“アリール”又は“アリール基”は、芳香族性を有する完全であるか又は部分的な不飽和単環式(monocyclic)又は多環式(polycyclic)の炭素環を意味する。本発明のアリール基は望ましくは、モノアリール又はバイアリール、例えば、フェニル又はナフチルである。アリールラジカルは、本明細書にて定義された通り、任意的に一つ以上の置換基、例えばヒドロキシ、メルカプト、ハロ、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アシル及びアルコキシカルボニルに置換され得る。

本明細書に使われた用語“シクロアルキル”又は“シクロアルキル基”は、炭素及び水素原子を含む単環式又は多環式の飽和環を意味する。

本明細書に使われた用語“複素環”又は“複素環基”は、別途の記載がない限り、それぞれO、S及びNから選択される一つ以上のヘテロ原子を含む芳香族及び非芳香族の複素環基（飽和複素環基を含む）を意味し、ここで、それぞれの複素環基の環が4～10個の原子を持つ。非芳香族複素環基は4つの原子のみを有する環を含んでもよいが、芳香族複素環基の環は少なくとも5つの原子を有しなければならない。本発明の複素環基は別途の

10

20

30

40

50

記載がない限り、一つの環又は一つ以上の環、すなわち単環式又は多環式の、例えば二環（これは非芳香族及び／又は芳香族環を含む）を含むことができる。

【0020】

より具体的な実施例によれば、化合物は、

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

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

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

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

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

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

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

(8) (5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(9) (5-(2-フルオロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(10) (3-(2-フルオロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(11) (3-(2-フルオロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(12) (5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(13) (5-(2-ヨードフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(14) (5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(15) (5-(2-ヨードフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(16) (3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(17) (3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(18) (5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(19) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(20) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(21) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(22) (3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(23) (3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

(24) (5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(25) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(26) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(27) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(28) (3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(29) (3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(30) (5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(31) (5-(2-アミノフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(32) (5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(33) (5-(2-アミノフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(34) (3-(2-アミノフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(35) (3-(2-アミノフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(36) (5-(2-アミノフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(37) (5-(2-ニトロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(38) (5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(39) (5-(2-ニトロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(40) (3-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(41) (3-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(42) (5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(43) (5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(44) (5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(45) (5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(46) (5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(47) (3-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(48) (3-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

(49) (5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(50) (5-(2-メチルアミノフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルメチルスルファメート;

(51) (5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(52) (5-フェニル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(53) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(54) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(55) 2-(5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(56) 2-(5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(57) 2-(3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)エチルスルファメート;

(58) 2-(3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)エチルスルファメート;

(59) (5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(60) (5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(61) (3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

(62) (3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(63) (5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(64) (5-フェニル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(65) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)エチルスルファメート;

(66) (3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)エチルスルファメート;

(67) 2-(5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(68) 2-(5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(69) 2-(3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)エチルスルファメート;

(70) 2-(3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル)エチルスルファメート;

(71) (5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(72) (5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(73) (3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル)メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

(74) (3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;

(75) (5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(76) (5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;

(77) (3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート;

(78) (3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;

10

(79) (5-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(80) (5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(81) (2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(82) (2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(83) (2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

20

(84) (2, 2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(85) (5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(86) (5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;

(87) (2, 2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;及び、

(88) (2, 2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;からなる群より選ばれる。

30

【0021】

具体的な実施例によれば、上記の化合物はラセミ体、光学異性質体、部分立体異性質体、光学異性質体の混合物、又は部分立体異性質体の混合物の形態である。

実施例に示すように、本発明者らは様々な立体化学の化合物を合成し、多角的な実験によってこれらの痛症緩和活性を研究した。

【0022】

本明細書で使われた「光学異性質体」は一つ以上のキラル炭素が存在するため、互いに重ねられない鏡像である立体異性質体2つのうち一つを意味する。具体的な実施形態によれば、本発明の光学異性質体はキラル炭素C₄とC₅が様々な立体 - 構造 (stereo - configuration) である。

40

【0023】

本明細書で使われた「部分立体異性質体」は光学異性質体ではなく、立体異性質体を意味し、化合物の2つ以上の立体異性質体が等価のキラル中心のうち一つ以上 (すべてではない) で、他の構造を有する場合に発生するので、互いに鏡像ではない。

【0024】

本明細書で使われた「ラセミ体」は他の立体構造である2つの光学異性質体が等量であり、光学活性が欠如していることを意味する。

【0025】

本発明の化合物が特定の立体化学を有するものに限定されないことは以下の実施例から、熟練した当業者には明らかである。

50

【0026】

具体的な実施例によれば、上記の薬学的に許容可能な塩は化合物を無機酸、有機酸、アミノ酸、スルホン酸、アルカリ金属又はアンモニウムイオンと反応させることによって生成される。

【0027】

本発明の薬学的に許容可能な塩は本技術分野で公知された方法を使用することで製造することができるもの、例えば無機酸を有する塩々、例えば塩化水素酸、臭素酸、硫酸、硫酸水素ナトリウム、リン酸、ニットレート及びカーボネート；及び有機酸を有する塩々、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、グルコン酸、乳酸、ゲンチ酸、フマル酸、ラクトバイ酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸及びアセチルサリチル酸（アスピリン）；又はアミノ酸を有する塩々、例えばグリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、セリン、システイン、シスチン、アスパラギン酸、グルタミン、リジン、アルギニン、チロシン、及びプロリン；サルホン酸を有する塩々、例えばメタンサルホネート、エタンサルホネート、ベンゼンサルホネート及びトルエンサルホネート；アルカリ金属との反応による金属塩々、例えばナトリウム、カリウム；又はアンモニウムイオンを有する塩々であるが、これらに限らない。

10

【0028】

本発明の他の態様において、本発明の化合物又はこの薬学的に許容可能な塩の薬学的に有効な量を、これを必要とする個体に投与することを含む痛症管理方法を提供する。

本明細書に使われた用語“薬学的に有効な量”は、痛症関連疾病を予防、緩和又は治療するための効能及び作用を示すとともにそれを達成するのに十分な量を意味する。

20

【0029】

本発明の薬学的組成物は有効成分の化合物だけでなく、薬学的に許容可能な担体を含んでいる。本発明の薬学的組成物に含まれる薬学的に許容可能な担体は通常的には薬剤処方に使われたものであってラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カリウム、アルギネート、ゼラチン、ケイ酸カリウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチルヒドロキシロキシーベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及びミネラルオイルを含むが、これに限定されるものではない。本発明による従う薬学的組成物は潤滑剤、湿潤剤、甘味料、香味剤、乳化剤、懸濁剤及び保存剤をさらに含むことができる。適した薬学的に許容可能な担体と剤形の詳細はRemington's Pharmaceutical Sciences（第19版、1995年）で見つけることができる。

30

【0030】

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

【0031】

痛症による組成物又はこの薬学的に許容可能な塩は、痛覚受容痛症（nociceptive pain）、心因性痛症（psychogenic pain）、炎症性痛症（inflammatory pain）及び病的痛症（pathological pain）からなる群から選択される1つ以上である。より具体的に、痛症は神経性痛症（neuropathic pain）、癌痛症（cancer pain）、手術後痛症（postoperative pain）、三叉神経痛痛症（trigeminal neuralgia pain）、特発性痛症（idiopathic pain）、糖尿病性神経性痛症（diabetic neuropathic pain）及び片頭痛（migraine）からなる群から選択される1つ以上である。

40

【0032】

本発明の薬学的組成物の適切な投与量は薬剤処方方法、投与方法、患者の年齢、体重、性、病的状態、食品、投与時間、投与経路、排泄速度及び使用された薬学的組成物の敏感度に応じて多様化することができる。望ましくは本発明の薬学的組成物は1日投与量0.001

50

- 10000mg/kg（体重）で投与することができる。

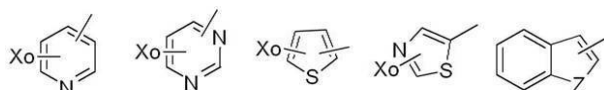
【0033】

本技術分野に熟練した者に知られている従来の技術によれば、本発明による薬学的組成物は上述したように薬学的に許容可能な担体と/又は賦形剤に剤形化して、最終的に単位容量形態及び多容量形態を含む様々な形態で提供する。剤形の非限定的な例として溶液、懸濁液又は油中乳液又は水性媒体、エリキシル型 (elixir)、粉末、顆粒、錠剤 (tablet) 及びカプセルを含むが、これに限定されるものではなく、分散剤又は安定剤をさらに含むことができる。

【0034】

本発明のスルファメート誘導体化合物は下記の化学反応式によって製造することができる。

A' =



【0035】

[化学反応式1] アルコール化合物の合成



化学式 3 のアルコール化合物は、化学式 2 のカルボン酸化合物から塩基環境で還元剤を用いた還元反応により合成され、上記還元剤は、 LiAlH_4 （水素化アルミニウムリチウム）、 NaBH_4 （水素化ホウ素ナトリウム）、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ （水素化ホウ素亜鉛）、 NaH （水素化ナトリウム）、 KH （水素化カリウム）、 AlH_3 （水素化アルミニウム）及び NaOMe （ナトリウムメトキシド）を含むが、これらに限らない。

【0036】

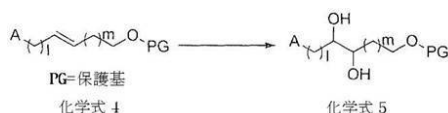
[化学反応式2] 保護されたアルコール化合物の合成



化学式 3 のアルコール化合物の OH は、次の反応に使うために塩基環境で保護基によって保護され、上記保護基は TMS（トリメチルシリル）、TES（トリエチルシリル）、TIPS（トリイソプロピルシリル）、TBDMs（tert-ブチルジメチルシリル）、TBDPS（tert-ブチルジフェニルシリル）、Piv（ピバロイル）、MOM（メトキシメチル）、アセチル、ベンゾイル及び Tityl（トリフェニルメチル）を含むが、これらに限らない。

【0037】

[化学反応式 3] ジオール化合物の合成



非対称ジヒドロキシル化触媒は、キラル配位子（例えば、 $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ 、 $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ 、など）、オスミウム触媒（例えば、 OsO_4 、 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 、など）、 K_2CO_3 、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 、N-メチルモルホリンオキシド (NM

10

20

30

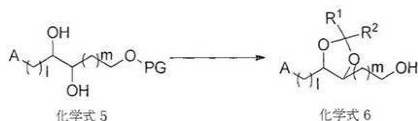
40

50

O)、メタンスルホンアミド ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$) などからなる群より選ばれる一つ以上であり得る。例えば、上記非対称ジヒドロキシル化触媒は、 AD-mix-a ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4(\text{cat})$)、 K_2CO_3 、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 、 $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}(\text{cat})$ 及びメタンスルホンアミド ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$)、又は OsO_4 及び N -メチルモルホリンオキシド (NMO) であり得るが、これらに限られるのではなく、意図する目的に応じて適宜に選択できる。

【0038】

〔化学反応式4〕 ジオキソランーアルコール化合物の合成



10

化学式5のジオール化合物は、酸性環境、例えば、 p-TsOH (p -トルエンスルホン酸)、 H_2SO_4 (硫酸)、 HNO_3 (硝酸) のような酸と溶解された溶液中で、ケトン化合物 (例えばアセトン、3-ペンタノン、シクロペンタノン又はシクロヘキサノン)、アルコキシ化合物 (例えばジメトキシメタン、ジメトキシプロパン、ジエトキシエタン又はメトキシプロパン、3-メトキシペンタ-2-エン、1-メトキシシクロペンタ-1-エン、1-メトキシシクロヘキサ (cyclohex) -1-エン) 又はアルデヒド化合物 (例えばベンズアルデヒド、シクロペンタンカルボキシアルデヒド又はシクロヘキサカルボキシアルデヒド) と反応し、以後に保護基を取り除いて化学式6のジオキソランーアルコール化合物を提供する。しかし、上記反応のためのケトン化合物、アルコキシ化合物、アルデヒド化合物及び酸の多様な例示が記載されるが、これらに限られるのではなく、意図する目的に応じて適宜に選択できる。

20

【0039】

〔化学反応式5〕 エステル化合物の合成



30

直鎖状又は分枝鎖状の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル又は環状の $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルキル、アリル及びベンジルからなる群より選択された R を持つ化学式7のエステル化合物は、化学式2のカルボン酸化合物から酸性環境でエステル化反応によって合成される。

【0040】

〔化学反応式6〕 エステルージオール化合物の合成



40

非対称ジヒドロキシル化触媒は、キラル配位子 (例えば、 $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ 、 $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ 、など)、オスmium触媒 (例えば、 OsO 、 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 、など)、 K_2CO_3 、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 、 N -メチルモルホリンオキシド (NMO)、メタンスルホンアミド ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$) などからなる群より選ばれる一つ以上であり得る。

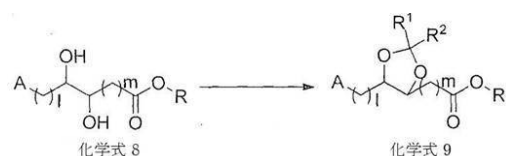
例えば、上記非対称ジヒドロキシル化触媒は、 AD-mix-a ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4(\text{cat})$)、 K_2CO_3 、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 、 $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}(\text{cat})$)

50

及びメタンスルホンアミド ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$)、又は OsO_4 及び N -メチルモルホリンオキシド (NMO) であり得るが、これらに限られるのではなく、意図する目的に応じて適宜に選択できる。

【0041】

〔化学反応式7〕 ジオキソランーエステル化合物の合成



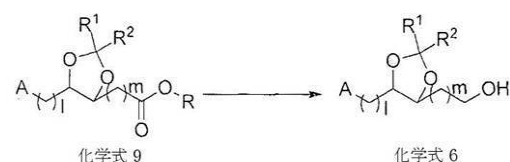
10

化学式 8 のジオール化合物は、酸性環境、例えば、 p-TsOH (p -トルエンスルホン酸)、 H_2SO_4 (硫酸)、 HNO_3 (硝酸) のような酸と溶解された溶液内で、ケトン化合物 (例えば、アセトン、3-ペンタノン、シクロペンタノン又はシクロヘキサノン)、アルコキシ化合物 (例えばジメトキシメタン、ジメトキシプロパン、ジエトキシエタン又はメトキシプロパン、3-メトキシペンター-2-エン、1-メトキシシクロペンター-1-エン、1-メトキシシクロヘキシー-1-エン) 又はアルデヒド化合物 (例えばベンズアルデヒド、シクロペンタンカルボキシアルデヒド又はシクロヘキサンカルボキシアルデヒド) と反応して化学式 9 のジオキソランーアルコール化合物を提供する。しかし、上記反応のためのケトン化合物、アルコキシ化合物、アルデヒド化合物及び酸の多様な例示が記載されるが、これらに限られるのではなく、意図する目的に応じて適宜に選択できる。

20

【0042】

〔化学反応式8〕 ジオキソランーアルコール化合物の合成

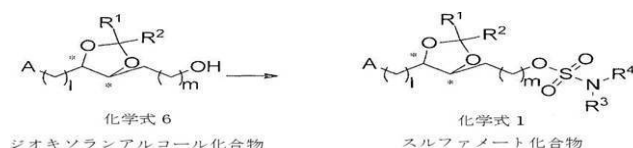


30

化学式 6 のジオキソランーアルコール化合物は、化学式 9 のジオキソランーエステル化合物から塩基環境で還元剤を用いた還元反応によって合成され、上記還元剤は、 LiAlH_4 (水素化アルミニウムリチウム)、 NaBH_4 (水素化ホウ素ナトリウム)、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (水素化ホウ素亜鉛)、 NaH (水素化ナトリウム)、 KH (水素化カリウム)、 AlH_3 (水素化アルミニウム) 及び NaOMe (ナトリウムメトキシド) を含むが、これらに限らない。

【0043】

〔化学反応式9〕 スルファメート化合物の合成



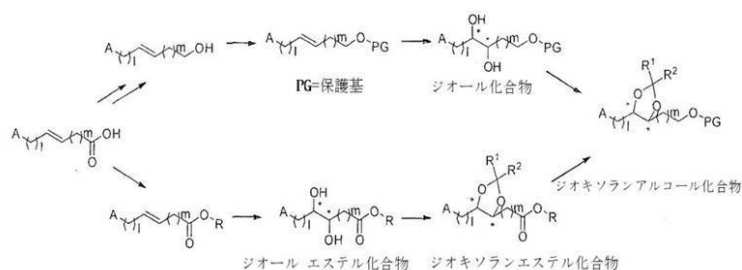
40

化学式 6 のジオキソランーアルコール化合物は、塩基を用いた塩基環境でスルファミド又はスルファモイルクロリドと反応して化学式 1 のスルファメート化合物を生成し、上記塩基はピリジン、ピペリジン及びピペラジンを含むが、これらに限らない。

【0044】

〔化学反応式9〕 ジオキソランーアルコール化合物の合成

50



スルファメート化合物の合成に使われたジオキソランアルコール化合物は、ジヒドロキシル化、縮合及び脱保護反応によって合成される。

【図面の簡単な説明】

【0045】

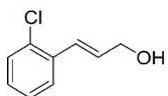
図1は、実験のタイムラインを示したものである。

図2は、ラットの足の手術のさまざまな段階の写真を示したものである。

【発明を実施するため具体的内容】

【0046】

製造例1：(E)-3-(2-クロロフェニル)プロペ-2-エン-1-オール



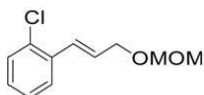
100ml 丸底フラスコに2-クロロフェニル酸(5g、7.3mmol)及びTHF(20ml)を添加し、反応混合物を0℃に冷却させた。トリエチルアミン(4.2ml、30.1mmol)及びクロロギ酸エチル(ethyl chloroformate)(2.88ml、30.1mmol)を加えた。この反応混合物を攪拌しながら白色固体で沈澱させた。2時間後、上記反応混合物をTHF(白色固体+黄色溶液)で濾過した。

上記黄色溶液をH₂O中に水素化ホウ素ナトリウム(2.68g、142.3mmol)に0℃で滴下して2時間攪拌し、1N HCl溶液で反応を終了させた。上記反応混合物をEtOAcで抽出してH₂Oで洗浄した。混合有機抽出物を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥し、濾過し真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物(2.96g、60~70%)を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, J=4.0, 2H), 6.37 (dt J=5.6, 16.0, 1H), 7.03 (d, J=16.0, 1H), 7.18~7.38 (m, 4H)

【0047】

製造例2：(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロペ-1-エン-1-イル)ベンゼン



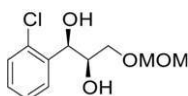
250ml 丸底フラスコに(E)-3-(2-クロロフェニル)プロペ-2-エン-1-オール(2.96g、17.5mmol、製造例1)及びジクロロメタン(17.5ml)を添加し、反応混合物を0℃に冷却させた。ジイソプロピルエチルアミン(6.1ml、35.1mmol)を加えて0℃で攪拌した。メチルクロロメチルエーテル(2.77ml、35.1mmol)を滴下して一晩中攪拌した。反応混合物を1N NaOH溶液で反応を終了させ、ジクロロメタンで抽出した。混合有機抽出物を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカ

ラムにより精製して標題化合物（3.43 g、85～95%）を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=8.0, 1.6$, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.30 (1H, dt, $J=6.0, 16$), 7.04 (d, $J=16.0$, 1H), 7.20~7.57 (m, 4H)

【0048】

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



10

磁性攪拌機付きの250ml丸底フラスコに、80mlのtert-ブチルアルコール、80mlの水及び $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ （15.93 g、48.3mmol）、 K_2CO_3 （6.7 g、48.3mmol）、 $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ （0.12 g、0.16mmol）、 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ （11.8 mg、0.03mmol）及びメタンスルホンアミド（1.53 g、16.1mmol）を満たした。0℃で攪拌した。（E）-1-クロロ-2-（3-（メトキシメトキシ）プロプ-1-エンイル）ベンゼン（3.43 g、16.1mmol、製造例2）を一度に添加し、この混合物を0℃で一晩中強く攪拌した。混合物を0℃で攪拌する間に、固体亜硫酸ナトリウム（sodium sulfite）（ Na_2SO_3 、24.4 g、193.5mmol）を添加して混合物を室温に加温した。酢酸エチルを反応混合物に加え、層分離後に、さらに水溶液相を有機溶媒で抽出した。混合有機層を2N KOHで洗浄した。混合有機抽出物を無水硫酸マグネシウム（ MgSO_4 ）で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（3.31 g、75～90%）を生成した。

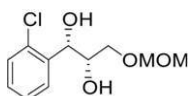
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23-7.61 (m, 1H)

【0049】

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

30



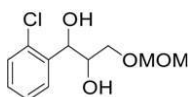
$(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ に代えて $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ を使うことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.1 g、75～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23~7.61 (m, 4H)

40

【0050】

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



（E）-1-クロロ-2-（3-（メトキシメトキシ）プロプ-1-エンイル）ベンゼン

50

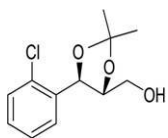
ン（9.1 g、製造例 2）を 45 ml のアセトン／*t*-BuOH／H₂O（5：1：1、V／V）混合物に溶解した。室温で、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキsid（7.51 g）及び OsO₄（0.54 g）をここに加えて 2～3 時間攪拌した。反応が完了すると、収得した生成物を水及びメチレンクロリド（MC）で洗浄した。続いて、有機層を無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）で脱水し減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（7.42 g、70～90%）を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.09 (d, J=5.6, 1H), 3.27 (d, J=4.4, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, J=4.4, 1H), 7.23~7.61 (m, 4H)

【0051】

10

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



（1R, 2R）-1-（2-クロロフェニル）-3-（メトキシメトキシ）プロパン-1, 2-ジオール（3.31 g、13.4 mmol、製造例 3）に、ジクロロメタンを加えて 0℃に冷却させた。2, 2-ジメトキシプロパン（3.3 ml、26.8 mmol）及び *p*-トルエンスルホン酸（2 g、10.7 mmol）を添加して室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を H₂O で反応を終了させ、DCM で抽出して H₂O で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）で乾燥させ濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（1.05 g、30～40%）を生成した。

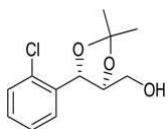
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95–1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0052】

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

30



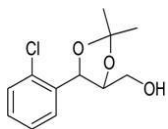
（1R, 2R）-1-（2-クロロフェニル）-3-（メトキシメトキシ）プロパン-1, 2-ジオール（製造例 3）に代えて、（1S, 2S）-1-（2-クロロフェニル）-3-（メトキシメトキシ）プロパン-1, 2-ジオール（製造例 4）を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.1 g、30～40%）を収得した。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76~3.83 (m, 1H), 3.88~3.90 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0053】

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

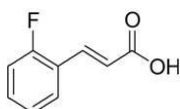


(1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール (製造例 3) に代えて、1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール (製造例 5) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 1 g、30~40%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95–1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H) 10

【0054】

製造例 9: (E)-3-(2-フルオロフェニル)-アクリル酸

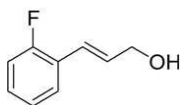


ピペリジン (247 mg、2.90 mmol) をピリジン内にマロン酸 (3.1 g、29.00 mmol) 及び 2-フルオロアルデヒド (3 g、24.17 mmol) の攪拌溶液に室温で N_2 条件の下で添加した。上記溶液を室温に冷却させ、次いで HCl 溶液で反応を終了させた。残余物を EA 及び H_2O で処理した。有機層を分離して更に水層を EA で抽出した。混合抽出物をブライン (brine) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.66 g、70~90%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.60 (d, $J=16.0$, 1H), 7.24~7.50 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16.0$, 1H), 7.84 (t, $J=8.0$, 1H) 20

【0055】

製造例 10: (E)-3-(2-フルオロフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール 30

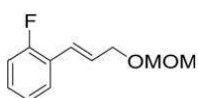


2-クロロけい皮酸に代えて、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-アクリル酸 (製造例 9) を使うことを除いては、製造例 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、30~40%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J=4.0$, 2H), 6.34–6.41 (m, 1H), 7.00–7.38 (m, 4H) 40

【0056】

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



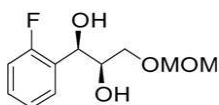
(E)-3-(2-クロロフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール (製造例 1) に代えて、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール (製造例 10) を使うことを除いては、製造例 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 50

． 23 g、85～95％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=1.6, 8.0$, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27-6.37 (m, 1H), 7.02~7.57 (m, 4H)

【0057】

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



10

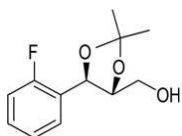
(E)－1－クロロ－2－(3－(メトキシメトキシ)プロプ－1－エンイル)ベンゼン(製造例2)に代えて、(E)－1－フルオロ－2－(3－(メトキシメトキシ)プロプ－1－エンイル)ベンゼン(製造例11)を使うことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.13 g、75～90％)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23~7.61 (m, 4H)

【0058】

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

20



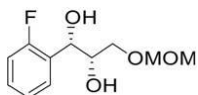
(1R, 2R)－1－(2－クロロフェニル)－3－(メトキシメトキシ)プロパン－1, 2－ジオール(製造例3)に代えて、(1R, 2R)－1－(2－フルオロフェニル)－3－(メトキシメトキシ)プロパン－1, 2－ジオール(製造例12)を使うことを除いては、製造例6と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.73 g、30～40％)を収得した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0059】

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



40

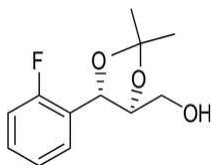
(E)－1－クロロ－2－(3－(メトキシメトキシ)プロプ－1－エンイル)ベンゼン(製造例2)に代えて、(E)－1－フルオロ－2－(3－(メトキシメトキシ)プロプ－1－エンイル)ベンゼン(製造例11)を使うことを除いては、製造例4と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.13 g、75～90％)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23~7.61 (m, 4H)

【0060】

50

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

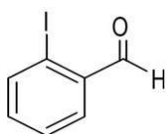


(1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール (製造例 3) に代えて、(1S, 2S)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1,2-ジオール (製造例 14) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.73 g、30~40%) を収得した。 10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H) 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0061】

製造例 16: 2-ヨードベンゼンアルデヒド

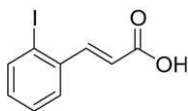


フラスコ内で、2-ヨードベンジルアルコール (4 g、17.09 mmol) をジクロロメタン (MC、85 ml) に溶解し、次いで、マンガン酸化物 (MnO_2 、14.86 g、170.92 mmol) をここに添加した。収得した反応生成物を還流下で攪拌した。反応が完了すると、上記収得した反応生成物を室温に冷却させ、引き継いで、セライト (celite) を使って濾過し濃縮して標題化合物 (3.6 g、収率 75~90%) を生成した。 20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.30~7.99 (m, 4H), 10.10 (s, 1H)

【0062】

製造例 17: (E)-3-(2-ヨードフェニル)-アクリル酸

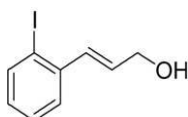


2-フルオロアルデヒドに代えて、2-ヨードベンゼンアルデヒド (製造例 16) を使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.06 g、70~90%) を収得した。 40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.60 (d, $J=16.0$, 1H), 7.24~7.50 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16.0$, 1H), 7.84 (t, $J=8.0$, 1H)

【0063】

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

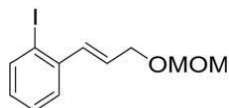


2-クロロけい皮酸に代えて、(E)-3-(2-ヨードフェニル)-アクリル酸(製造例17)を使うことを除いては、製造例1と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.08g、30~40%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J=4.0$, 2H), 6.34~6.41 (m, 1H), 7.00~7.38 (m, 4H)

【0064】

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



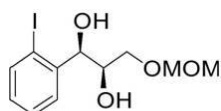
10

(E)-3-(2-クロロフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール(製造例1)に代えて、(E)-3-(2-ヨードフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール(製造例18)を使うことを除いては、製造例2と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.37g、85~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=8.0$, 1.6, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27~6.34 (m, 1H), 7.02~7.57 (m, 4H)

【0065】

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



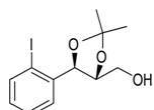
20

(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エニル)ベンゼン(製造例2)に代えて、(E)-1-ヨード-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エニル)ベンゼン(製造例19)を使うことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.32g、75~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23~7.61 (m, 4H)

【0066】

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



40

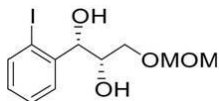
(1R, 2R)-1-(2-クロロフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール(製造例3)に代えて、(1R, 2R)-1-(2-ヨードフェニル)-3-(メトキシメトキシ)プロパン-1, 2-ジオール(製造例20)を使うことを除いては、製造例6と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.33g、30~40%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0067】

50

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



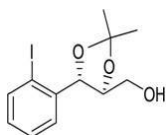
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパン-1-エンイル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - 1 - ヨード - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパン-1-エンイル) ベンゼン (製造例 19) を使うことを除いては、製造例 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.32 g、75~90%) を取得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69~3.77 (m, 2H), 3.96~3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23-7.61 (m, 4H)

【0068】

製造例 23: ((4S, 5S) - 5 - (2-ヨードフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



20

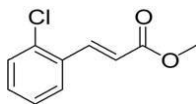
(1R, 2R) - 1 - (2-クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン-1, 2-ジオール (製造例 3) に代えて、(1S, 2S) - 1 - (2-ヨードフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン-1, 2-ジオール (製造例 22) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.33 g、30~40%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95~1.98 (m, 1H), 3.88~3.89 (m, 1H), 3.90~3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

30

【0069】

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



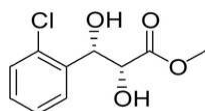
250ml 丸底フラスコに、2-クロロけい皮酸 (25 g、136.9 mmol) 及び MeOH (56 ml) を添加した。POCl₃ (1.27 ml、13.6 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を還流下で3~4時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、1N NaOH溶液で反応を終了させた。混合物をEtOAcで抽出してH₂Oで洗浄した。追加的に水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した (26.98 g、85~97%)。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0$, 1H), 7.28-7.65 (m, 4H), 8.12 (d, $J=16.0$, 1H)

【0070】

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

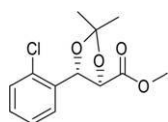


磁性攪拌機付き1000ml丸底フラスコを、362mlのtert-ブチルアルコール、362mlの水、 $K_3Fe(CN)_6$ (135.53g、411.63mmol)、 K_2CO_3 (56.89g、411.63mmol)、(DHQ)₂PHAL (1.06g、1.37mmol)、 $K_2OsO_2(OH)_4$ (0.1g、0.27mmol)及びメタンスルホンアミド (13.05g、137.21mmol)で満たして0℃で攪拌した。(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート (26.98g、製造例24)を一度に添加して、この混合物を0℃で一晩中強く攪拌した。混合物を0℃で攪拌する間、固体亜硫酸ナトリウム (Na_2SO_3 、24.4g、193.5mmol)、EtOAc及び水を添加して混合物を室温に加温させて攪拌した。層分離後に、水層をEtOAcに添加し、水層を分離させた。混合有機層を0.3M H_2SO_4/Na_2SO_4 溶液 (H_2SO_4 76ml、 H_2O 2L、 Na_2SO_4 360g)で2回洗浄した。有機層分離後に、上記有機層を H_2O で洗浄した。層分離後に、有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (24.42g、70~90%)を生成した。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.62~7.26 (4H, m), 5.51 (1H, dd, $J=7.2, 2.4$), 4.50 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$), 3.86 (3H, s), 3.13 (1H, d, $J=6.0$), 2.79 (1H, d, $J=7.2$)

【0071】

製造例26: (4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

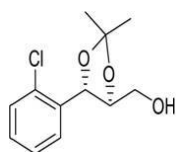


ジクロロメタン (DMC)を(2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (24.4g、製造例25)に添加して0℃に冷却させた。2,2-ジメトキシプロパン (26ml、211.77mmol)及びp-トルエンスルホン酸 (2g、10.58mmol)を添加して室温で攪拌した。この反応混合物を H_2O で反応を終了させて、DCMで抽出し、 H_2O で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (23.6g、70~95%)を生成した。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6, 1H$), 5.62 (d, $J=7.6, 1H$), 7.28~7.64 (m, 4H)

【0072】

製造例27: ((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



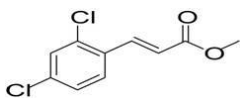
THF内にLAH ($LiAlH_4$ 3.31g、87.25mmol)溶液をTHF内に(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (23.6g、製造例26)溶液に0℃で滴下して添加し、上記混合物を室温で攪拌した。反応混合物を0℃で H_2O で反応を終了させ、EtO

A cでセライト濾過し、E t O A cで洗浄して、無水硫酸マグネシウム (M g S O₄) で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (21.13 g、70~95%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76~3.83 (m, 1H), 3.88~3.90 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.66 (m, 4H)

【0073】

製造例28: (E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート



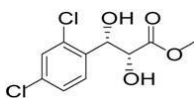
10

2-クロロけい皮酸に代えて2,4-ジクロロけい皮酸を使うことを除いては、製造例24と実質的に同様の方法により、標題化合物 (9.7 g、70~90%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.84 (s, 3H), 6.44 (d, J=16, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J=2.0, 1H), 7.55 (d, J=8.4, 1H), 8.04 (d, J=16, 1H)

【0074】

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



20

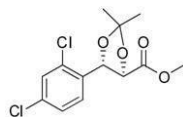
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート (製造例24) に代えて、(E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート (製造例28) を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.8 g、60~80%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, J=2.4, 1H), 5.43 (d, J=2.0, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J=2.0, 1H), 7.55 (d, J=8.4, 1H)

30

【0075】

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



(2S,3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例25) に代えて、(2R,3S)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例29) を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.5 g、60~80%) を収得した。

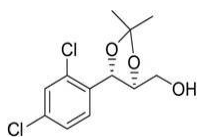
40

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

【0076】

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

50

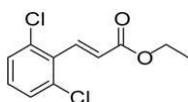


(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 26）に代えて、(4R, 5S)－メチル－5－(2, 4－ジクロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 30）を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、
 10 標題化合物（3. 2 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.62 (d, $J=4.8$, 6H), 1.97 (dd, $J=7.6$, $J=7.2$, 1H), 3.75~3.80 (m, 1H), 3.82~3.86 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 5.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)

【0077】

製造例 32：(E)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル) アクリレート

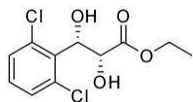


THF 内に 2, 6－ジクロロベンズアルデヒド（5. 0 g、28. 56 mmol）の攪拌溶液にトリエチルホスホアセテート（6. 4 g、28. 56 mmol）を 0℃で添加した。反応混合物に t-BuOK（3. 2 g、28. 56 mmol）を室温で添加した。この混合物を 10 時間攪拌した後、結果混合物を 1N HCl で反応を終了させて、エーテルで希釈させ、水で洗浄して、 MgSO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。未精製生成物を SiO_2 ゲルコラムクロマトグラフィーにより精製した（4. 3 g、40～60%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (t, $J=3.6$, 3H), 4.31 (q, $J=3.7$, 2H), 6.61 (d, $J=16$, 1H), 7.21 (t, $J=4.2$, 1H), 7.38 (d, $J=5.2$, 1H), 7.81 (d, $J=16$, 1H)

【0078】

製造例 33：(2R, 3S)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート

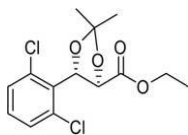


(E)－メチル－3－(2－クロロフェニル) アクリレート（製造例 24）に代えて、(E)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル) アクリレート（製造例 32）を使うことを除いては、製造例 25 と実質的に同様の方法により、標題化合物（3. 9 g、60
 40 ～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.2$, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.20~4.28 (m, 1H), 4.70 (d, $J=5.2$, 1H), 5.62 (d, $J=5.6$, 1H), 7.19~7.36 (m, 3H)

【0079】

製造例 34：(4R, 5S)－エチル－5－(2, 4－ジクロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



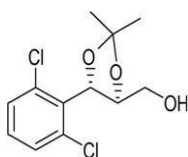
(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 25）に代えて、(2R, 3S)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 29）を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物（4. 1 g、60～90%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.24 (q, $J=7.2$, 1H), 4.95 (q, $J=4.4$, 1H), 5.95 (q, $J=3.0$, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H)

【0080】

製造例 35: ((4S, 5S)－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール



20

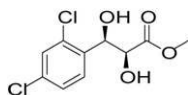
(4R, 5S)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 26）に代えて、(4R, 5S)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 33）を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物（3. 5 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.55 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.66 (q, $J=5.5$, 1H), 3.85 (q, $J=5.1$, 1H), 4.56~4.61 (m, 1H), 5.78 (d, $J=9.2$, 1H), 7.19~7.37 (m, 3H)

【0081】

30

製造例 36: (2S, 3R)－メチル－3－(2, 4－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート



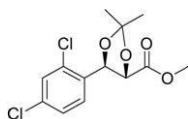
(E)－1－クロロ－2－(3－(メトキシメトキシ)プロプ－1－エンイル)ベンゼン（製造例 2）に代えて、(E)－メチル－3－(2, 4－ジクロロフェニル)アクリレート（製造例 28）を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 4 g、75～90%）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, $J=2.4$, 1H), 5.43 (d, $J=2.0$, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$, 1H)

【0082】

製造例 37: (4S, 5R)－メチル－5－(2, 4－ジクロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



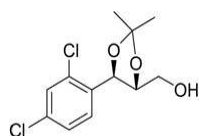
50

(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 36) を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3. 2 g、60 ~ 80 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.59 (s, 3H), 1.63 (d, $J=8.8$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (d, $J=7.6$, 1H), 5.56 (d, $J=8.0$, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)

【0083】

製造例 38: ((4 R, 5 R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

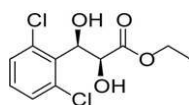


(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 37) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3. 5 g、70 ~ 95 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.62 (d, $J=4.8$, 6H), 1.97 (dd, $J=7.6$, $J=7.2$, 1H), 3.75~3.80 (m, 1H), 3.82~3.86 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 5.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)

【0084】

製造例 39: (2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート



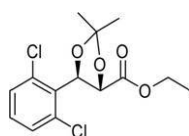
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 32) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 8 g、75 ~ 90 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, $J=2.4$, 1H), 5.43 (d, $J=2.0$, 1H), 7.28~7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$, 1H)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.2$, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.20~4.28 (m, 1H), 4.70 (d, $J=5.2$, 1H), 5.62 (d, $J=5.6$, 1H), 7.19~7.36 (m, 3H)

【0085】

製造例 40: (4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

20

30

40

50

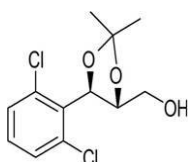
(2 R, 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2 S, 3 R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 39) を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4. 1 g、60 ~ 90 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.24 (q, $J=7.2$, 1H), 4.95 (q, $J=4.4$, 1H), 5.95 (q, $J=3.0$, 1H), 7.20~7.39 (m, 3H)

【0086】

10

製造例 41: ((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



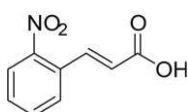
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 40) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5. 2 g、70 ~ 95 %) を取得した。

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.55 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.66 (q, $J=5.5$, 1H), 3.85 (q, $J=5.1$, 1H), 4.56~4.61 (m, 1H), 5.78 (d, $J=9.2$, 1H), 7.19~7.37 (m, 3H)

【0087】

製造例 42: (E) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - アクリル酸



30

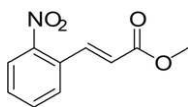
2 - フルオロアルデヒドに代えて 2 - ニトロベンゼンアルデヒドを使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 06 g、70 ~ 90 %) を取得した。

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

【0088】

40

製造例 43: (E) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) アクリレート



2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - アクリル酸 (製造例 42) を使うことを除いては、製造例 24 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (15. 8 g、70 ~ 90 %) を取得した。

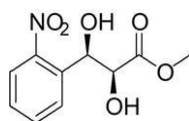
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.80 (s, 3H), 6.34 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.68 (m,

50

4H), 8.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=15.9, 1H)

【0089】

製造例44: (2S, 3R) -メチル-3-(2-ニトロフェニル)ジヒドロキシプロパノアート

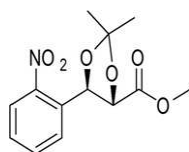


(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エンイル)ベンゼン(製造例2)に代えて、(E)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)アクリレート(製造例43)を使うことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物(12.5g、75~90%)を収得した。

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

【0090】

製造例45: (4S, 5R) -メチル-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

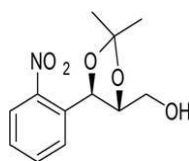


(2R, 3S) -メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例25)に代えて、(2S, 3R) -メチル-3-(2-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例44)を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物(11g、60~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.49 (d, J=7.4, 1H), 5.25 (d, J=7.4, 1H), 7.48~7.77 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0091】

製造例46: ((4R, 5R) -5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



(4S, 5R) -メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4S, 5R) -メチル-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例45)を使うことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(13.1g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, J=4.1, 2H), 4.26 (dt, J=7.0, 4.1, 1H), 5.26 (d, J=7.0, 1H), 7.55~7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0092】

製造例47: ((4R, 5R) -5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

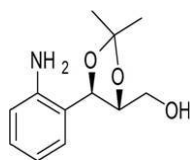
10

20

30

40

50



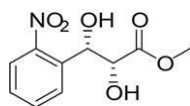
EtOAc内に((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46、14g)の攪拌溶液にPd(OH)₂(20wt%, 2.8g)を水素気体下で(バルーン)添加した。この混合物を6時間攪拌した後、結果混合物をセライトで濾過し減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルコラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物(7.5g、65~85%)を生成した。

10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.88 (d, J=4.27, 2H), 3.99 (dt, J=7.02, J=4.30, 1H), 4.74 (d, J=7.02, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.25 (m, 1H)

【0093】

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



20

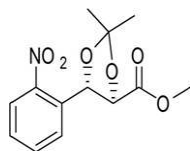
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)アクリレート(製造例43)を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(21.7g、60~80%)を収得した。

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

【0094】

製造例49: (4R, 5S)-メチル-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

30



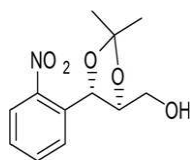
(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例25)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例48)を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物(21g、60~90%)を収得した。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.49 (d, J=7.4, 1H), 5.25 (d, J=7.4, 1H), 7.48~7.77 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0095】

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



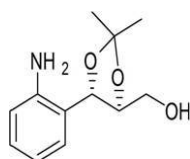
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 48) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (14 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.1$, 2H), 4.26 (dt, $J=7.0$, 4.1, 1H), 5.26 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0096】

製造例 51: ((4 S, 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



20

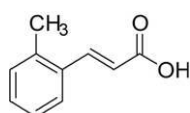
(4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 46) に代えて、(4 S, 5 S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 50) を使うことを除いては、製造例 47 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (11 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.1$, 2H), 4.26 (dt, $J=7.0$, 4.1, 1H), 5.26 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【0097】

製造例 52: (E) - 3 - オートリルアクリル酸

30



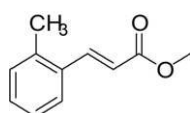
2 - フルオロアルデヒドに代えて 2 - メチルベンゼンアルデヒドを使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 90%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48 (s, 3H), 6.16 (d, $J=15.1$, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.21~7.26 (m, 3H), 8.04 (d, $J=15.1$, 1H), 11.0 (s, 1H)

40

【0098】

製造例 53: (E) - メチル - 3 - オートリルアクリレート



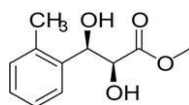
2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - オートリルアクリル酸 (製造例 52) を使うことを除いては、製造例 24 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 90%) を収得した。

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.14 (d, $J=15.1$, 1H), 7.00~7.10 (m, 1H), 7.21~7.26 (m, 3H), 8.07 (d, $J=15.1$, 1H)

【0099】

製造例54: (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート



10

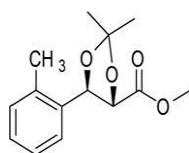
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロプ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例2) に代えて、(E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート (製造例53) を使うことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 3 g、75~90%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d, $J=7.0$, 1H), 5.22 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.39 (m, 4H)

【0100】

製造例55: (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

20



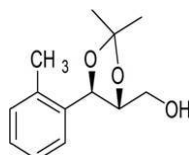
(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例25) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例54) を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 7 g、60~80%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.0$, 1H), 5.81 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

30

【0101】

製造例56: ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



40

(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例26) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例55) を使うことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 3 g、70~95%) を収得した。

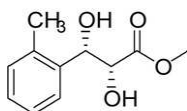
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.52~3.60 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

【0102】

製造例57: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒド

50

ロキシプロパノアート



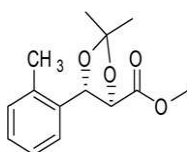
(E)－メチル－3－（2－クロロフェニル）アクリレート（製造例24）に代えて、
（E）－メチル－3－オトリルアクリレート（製造例53）を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.7g、60～80%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d, $J=7.0$, 1H), 5.22 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.39 (m, 4H)

【0103】

製造例58：（4R, 5S）－メチル－5－（2－メチルフェニル）－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩



20

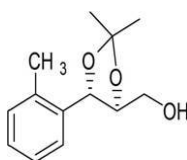
（2R, 3S）－メチル－3－（2－クロロフェニル）－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例25）に代えて、（2R, 3S）－メチル－3－（2－メチルフェニル）－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例57）を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9g、60～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.0$, 1H), 5.81 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

【0104】

製造例59：（（4S, 5S）－5－（2－メチルフェニル）－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル）メタノール

30



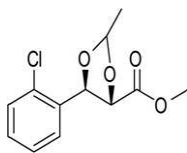
（4R, 5S）－メチル－5－（2－クロロフェニル）－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例26）に代えて、（4R, 5S）－メチル－5－（2－メチルフェニル）－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例58）を使うことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5g、70～95%）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.52~3.60 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

【0105】

製造例60：（（4S, 5R）－メチル－5－（2－クロロフェニル）－2－メチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩



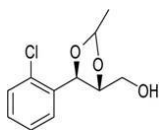
ジクロロメタン (MC) を (2S, 3R) -メチル-3-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に室温で添加した。1, 1-ジエトキシエタン (8 ml) 及び p-トルエンスルホン酸 (0.27 g) を添加して室温で撹拌した。上記反応混合物を H₂O で反応を終了させ、MC で抽出し、H₂O で洗浄して、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.6 g、70~95%) を生成した。

10

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

【0106】

製造例 61: ((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



20

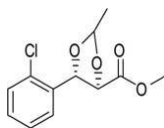
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 60) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.1 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

30

【0107】

製造例 62: ((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 54) に代えて、((2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70~95%) を収得した。

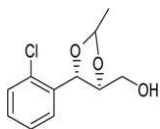
40

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

【0108】

製造例 63: ((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

50



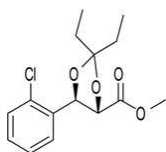
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 62) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

【0109】

製造例 64: (4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

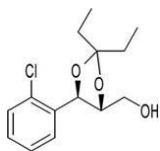
3 - ペンタノン (2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に室温で加えた。硫酸 (H_2SO_4) を加えて室温で攪拌した。上記反応混合物を H_2O で反応終了させ、EA で抽出して H_2O で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.6 g、60 ~ 85%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.22~7.60 (m, 4H)

30

【0110】

製造例 65: ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

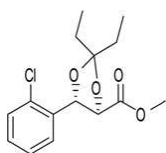
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.26~7.62 (m, 4H)

【0111】

製造例 66: (4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

50



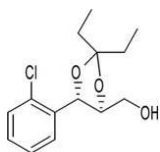
(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例54)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例25)を用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.4g、70~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.81 (d, J=7.6, 1H), 7.22~7.60 (m, 4H)

【0112】

製造例67: ((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



20

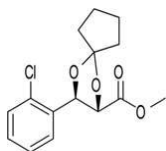
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例64)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例66)を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, J=8.0, 2H), 5.09 (d, J=7.6, 1H), 5.88 (d, J=7.6, 1H), 7.26~7.62 (m, 4H)

【0113】

製造例68: (2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩

30



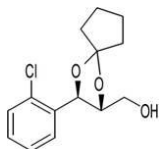
3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

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

40

【0114】

製造例69: ((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール



50

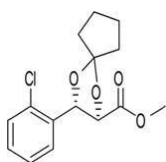
(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例64）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例68）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 7 g、70～95%）を収得した。

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

【0115】

製造例70：(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩

10



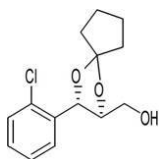
(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例433）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例25）を用いたことを除いては、製造例68と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 5 g、70～95%）を収得した。

20

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

【0116】

製造例71：((2R, 3R)－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－イル)メタノール



30

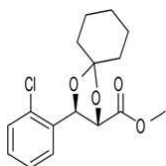
(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例68）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例70）を用いたことを除いては、製造例69と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 8 g、70～95%）を収得した。

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

40

【0117】

製造例72：(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩



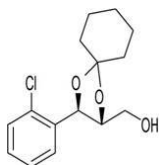
50

3-ペンタノンに代えて、シクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.2 g、70～95%）を収得した。

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

【0118】

製造例73：（（2R, 3R）-3-（2-クロロフェニル）-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル）メタノール



10

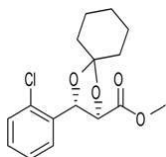
（4S, 5R）-メチル-5-（2-クロロフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例64）に代えて、（2S, 3R）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩（製造例72）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8 g、70～95%）を収得した。

20

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

【0119】

製造例74：（（2R, 3S）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩



30

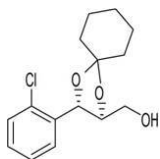
（2S, 3R）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例433）に代えて、（2R, 3S）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例25）を用いたことを除いては、製造例72と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.1 g、70～95%）を収得した。

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

【0120】

製造例75：（（2S, 3S）-3-（2-クロロフェニル）-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル）メタノール

40



（4S, 5R）-メチル-5-（2-クロロフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例64）に代えて、（2R, 3S）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸

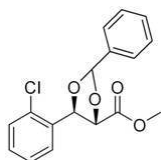
50

塩（製造例 7 4）を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 6 g、7 0～9 5 %）を収得した。

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

【0 1 2 1】

製造例 7 6：（4 S, 5 R）－メチル－5－（2－クロロフェニル）－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



10

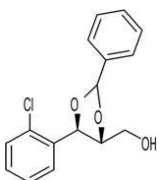
3－ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 1 g、5 0～7 0 %）を収得した。

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

【0 1 2 2】

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

20



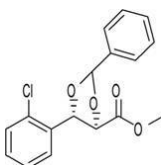
（4 S, 5 R）－メチル－5－（2－クロロフェニル）－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 6 4）に代えて、（2 S, 3 R）－メチル－3－（2－クロロフェニル）－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 7 6）を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0. 7 g、7 0～9 5 %）を収得した。

30

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

【0 1 2 3】

製造例 7 8：（4 R, 5 S）－メチル－5－（2－クロロフェニル）－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



40

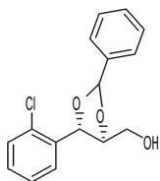
3－ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 6 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 9 g、5 0～7 0 %）を収得した。

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

【0 1 2 4】

50

製造例 79: ((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

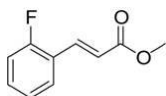


((4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例64)に代えて、(2R, 5S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例78)を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.3g、70~95%)を収得した。

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

【0125】

製造例 80: (E)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)アクリレート

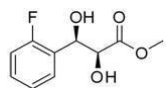


2-クロロけい皮酸に代えて、(E)-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸(製造例9)を用いたことを除いては、製造例24と実質的に同様の方法により、標題化合物(6.98g、70~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, J=16.0, 1H), 7.24~7.62 (m, 4H), 8.12 (d, J=16.0, 1H)

【0126】

製造例 81: (2S, 3R)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート

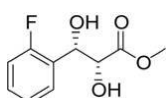


(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エンイル)ベンゼン(製造例2)に代えて、(E)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)アクリレート(製造例80)を用いたことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物(7.5g、75~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32~7.70 (m, 4H)

【0127】

製造例 82: (2R, 3S)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



10

20

30

40

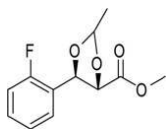
50

(E)－メチル－3－(2－クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)アクリレート(製造例80)を用いたことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(7.2g、60～80%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32~7.70 (m, 4H)

【0128】

製造例83: ((4S, 5R)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩

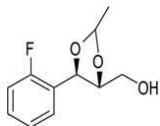


((2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート(製造例433)に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート(製造例81)を用いたことを除いては、製造例60と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.1g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, J =6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J =7.6, 1H), 7.29~7.67 (m, 4H)

【0129】

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

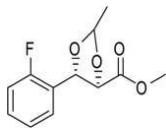


((4R, 5S)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4S, 5R)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩(製造例83)を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.3g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, J =6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J =7.0, J =7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J =7.0, 1H), 7.19~7.39 (m, 4H)

【0130】

製造例85: ((4R, 5S)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



((2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート(製造例433)に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート(製造例82)を用いたことを除いては、

10

20

30

40

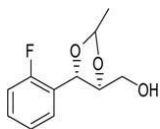
50

製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.9 g、70~95%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.29~7.69 (m, 4H)

【0131】

製造例 86: ((4S, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



10

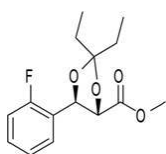
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 85) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.8 g、70~95%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.42 (m, 4H)

20

【0132】

製造例 87: ((4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

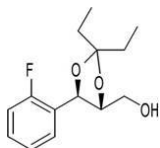


((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、((2S, 3R)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 81) を用いたことを除いては、製造例 64 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、60~85%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20~7.61 (m, 4H)

【0133】

製造例 88: ((4R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



30

40

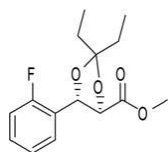
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 87) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70~95%) を取得した。

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23~7.60 (m, 4H)

【0134】

製造例 89: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

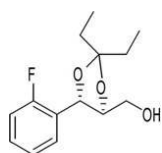
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 81) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 82) を用いたことを除いては、製造例 87 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.3 g、70~95%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20~7.61 (m, 4H)

【0135】

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

20



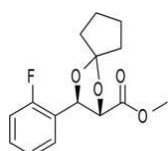
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 87) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 89) を用いたことを除いては、製造例 88 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70~95%) を取得した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23~7.62 (m, 4H)

【0136】

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



40

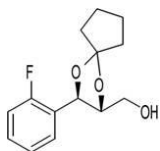
3 - ペンタノンに代えて、シクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 87 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70~95%) を取得した。

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

【0137】

製造例 92: ((2R, 3R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

50

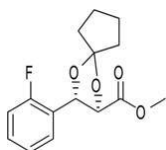


(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2,2－ジエチル－1,3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例64）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1,4－ジオキサスピロ[4,4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例91）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、
10 標題化合物（1.9g、70～95%）を収得した。

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

【0138】

製造例93：(2R, 3S)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1,4－ジオキサスピロ[4,4]ノナン－2－カルボン酸塩

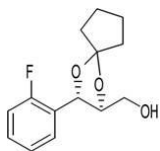


(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例81）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例82）を用いたことを除いては、製造例91と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5g、70～95%）を収得した。

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

【0139】

製造例94：((2R, 3R)－3－(2－フルオロフェニル)－1,4－ジオキサスピロ[4,4]ノナン－2－イル)メタノール

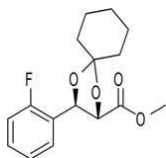


(4S, 5R)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2,2－ジエチル－1,3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例87）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1,4－ジオキサスピロ[4,4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例93）を用いたことを除いては、製造例88と実質的に同様の方法により、
40 標題化合物（1.2g、70～95%）を収得した。

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

【0140】

製造例95：(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1,4－ジオキサスピロ[4,5]デカン－2－カルボン酸塩



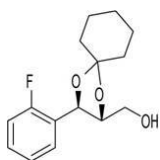
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 9 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 7 g、7 0 ～ 9 5 %）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.37~7.63 (m, 4H)

10

【0141】

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



（2 S, 3 R）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩（製造例 7 2）に代えて、（2 S, 3 R）-メチル-3-（2-フルオロフェニル）-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩（製造例 9 5）を用いたことを除いては、製造例 7 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 4 g、7 0 ～ 9 5 %）を収得した。

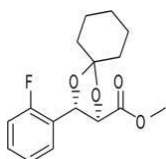
20

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

【0142】

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

30



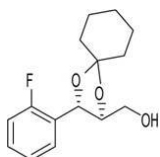
（2 S, 3 R）-メチル-3-（2-フルオロフェニル）-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 8 1）に代えて、（2 R, 3 S）-メチル-3-（2-フルオロフェニル）-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 8 2）を用いたことを除いては、製造例 9 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 8 g、7 0 ～ 9 5 %）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.32~7.64 (m, 4H)

【0143】

製造例 9 8：（（2 S, 3 S）-3-（2-フルオロフェニル）-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル）メタノール



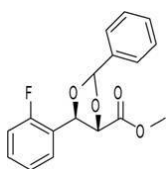
50

(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩(製造例95)に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩(製造例97)を用いたことを除いては、製造例96と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.5g、70～95%)を収得した。

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

【0144】

製造例99: (4S, 5R)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩 10

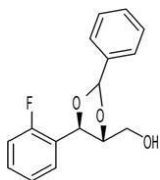


3－ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例87と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.6g、50～70%)を収得した。 20

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

【0145】

製造例100: ((4R, 5R)－5－(2－フルオロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メタノール

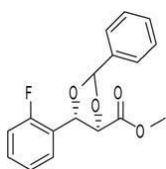


(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩(製造例64)に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－フルオロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩(製造例99)を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.3g、70～95%)を収得した。

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

【0146】

製造例101: (4R, 5S)－メチル－5－(2－フルオロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩 40



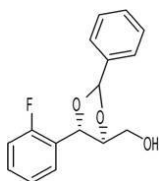
3－ペンタノンに代えて、ベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例89と実 50

質的に同様の方法により、標題化合物（1.7 g、50～70%）を収得した。

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

【0147】

製造例102: ((4S, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



10

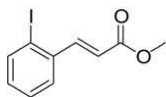
((4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例64）に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例101）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.1 g、70～95%）を収得した。

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

20

【0148】

製造例103: (E)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)アクリレート



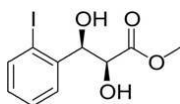
2-クロロけい皮酸に代えて、(E)-3-(2-ヨードフェニル)アクリル酸（製造例17）を用いたことを除いては、製造例24と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.2 g、70～90%）を収得した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0$, 1H), 7.01-7.35 (m, 4H), 8.09 (d, $J=16.0$, 1H)

【0149】

製造例104: (2S, 3R)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



40

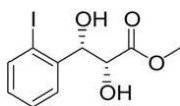
(E)-1-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エンイル)ベンゼン（製造例2）に代えて、(E)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)アクリレート（製造例103）を用いたことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.2 g、75～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.30~7.71 (m, 4H)

【0150】

製造例105: (2R, 3S)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート

50



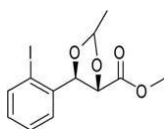
(E)－メチル－3－(2－クロロフェニル)アクリレート（製造例24）に代えて、(E)－メチル－3－(2－ヨードフェニル)アクリレート（製造例103）を用いたことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.1g、60～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.31~7.72 (m, 4H)

10

【0151】

製造例106：((4S, 5R)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩



(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例433）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－ヨードフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例104）を用いたことを除いては、製造例60と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.7g、70～95%）を収得した。

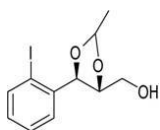
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.29-7.70 (m, 4H)

【0152】

製造例107：((4R, 5R)－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メタノール

30



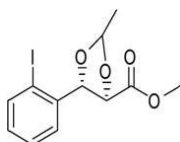
(4R, 5S)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例26）に代えて、(4S, 5R)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例106）を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.3g、70～95%）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)

【0153】

製造例108：((4R, 5S)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩



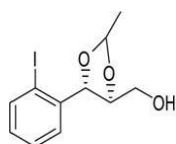
50

(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例433）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－ヨードフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例104）を用いたことを除いては、製造例60と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.4g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.29-7.70 (m, 4H)

【0154】

製造例109: ((4S, 5S)－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メタノール 10

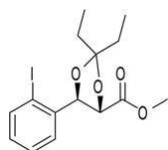


(4S, 5R)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例106）に代えて、(4R, 5S)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例108）を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9g、70～95%）を収得した。 20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)

【0155】

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

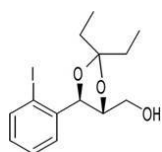


(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例433）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－ヨードフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例104）を用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.6g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23-7.65 (m, 4H) 40

【0156】

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



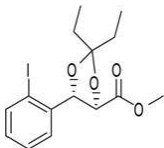
(4S, 5R)－メチル－5－(2－ヨードフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキ 50

ソラン-4-カルボン酸塩（製造例106）に代えて、（4S, 5R）-メチル-5-（2-ヨードフェニル）-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例110）を用いたことを除いては、製造例107と同様の方法により、標題化合物（2.1g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62–3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17–7.41 (m, 4H)

【0157】

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



10

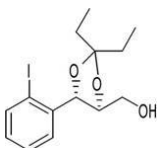
(2S, 3R)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例104）に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例105）を用いたことを除いては、製造例110と同様の方法により、標題化合物（2.3g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20–7.61 (m, 4H)

20

【0158】

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



30

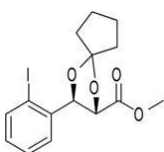
(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例106）に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例112）を用いたことを除いては、製造例107と同様の方法により、標題化合物（1.8g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62–3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17–7.41 (m, 4H)

【0159】

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

40



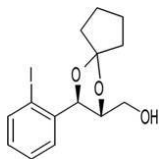
3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例110と同様の方法により、標題化合物（2.7g、70～95%）を収得した。

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

50

【0160】

製造例115：((2R, 2R)-3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メタノール

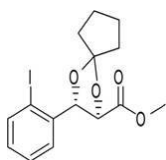


(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキサソラン-4-カルボン酸塩(製造例106)に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例114)を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.1g、70~95%)を収得した。

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

【0161】

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

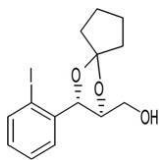


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例112と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.9g、70~95%)を収得した。

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

【0162】

製造例117：((2S, 2S)-3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)メタノール

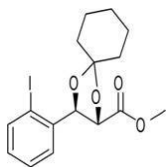


(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキサソラン-4-カルボン酸塩(製造例106)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例116)を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

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

【0163】

製造例118：(2S, 3R)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩

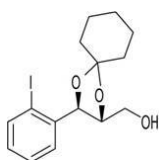


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 114 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.9 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.17~7.43 (m, 4H) 10

【0164】

製造例 119: ((2R, 3R) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メタノール



20

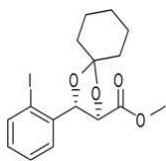
((4S, 5R) - メチル-5 - (2-ヨードフェニル) - 2-メチル-1, 3-ジオキサソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 106) に代えて、((2S, 3R) - メチル-3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 118) を用いたことを除いては、製造例 107 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70~95%) を収得した。

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

【0165】

製造例 120: ((2R, 3S) - メチル-3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩

30

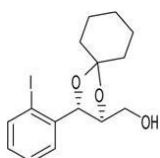


シクロペンタノンに代えて、シクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 116 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.3 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.17~7.43 (m, 4H) 40

【0166】

製造例 121: ((2S, 3S) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メタノール



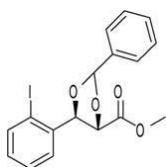
((4S, 5R) - メチル-5 - (2-ヨードフェニル) - 2-メチル-1, 3-ジオキサ 50

ソラン-4-カルボン酸塩（製造例106）に代えて、（2R, 3S）-メチル-3-（2-ヨードフェニル）-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩（製造例120）を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.7g、70～95%）を収得した。

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

【0167】

製造例122: (4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

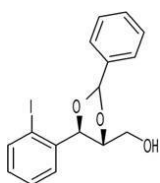


シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例118と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9g、50～70%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=8.0, 1H), 5.81 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.57 (m, 9H)

【0168】

製造例123: ((4R, 5R)-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

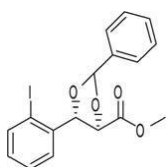


(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例106）に代えて、(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例122）を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.4g、70～95%）を収得した。

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

【0169】

製造例124: (4R, 5S)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



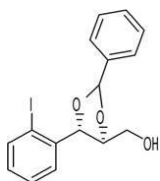
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例120と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.1g、50～70%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=8.0, 1H), 5.81 (d, J=8.0, 1H)

), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.57 (m, 9H)

【0170】

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



10

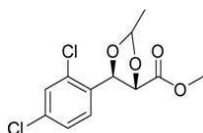
((4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例106) に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例124) を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, J=7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94~7.59 (m, 9H)

【0171】

製造例126: ((4S, 5R)-メチル-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

20



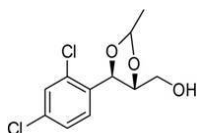
((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例433) に代えて、((2S, 3R)-メチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例36) を用いたことを除いては、製造例60と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、70~95%) を収得した。

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.07~7.21 (m, 3H)

【0172】

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



40

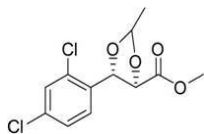
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例26) に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例126) を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.08~7.39 (m, 3H)

50

【0173】

製造例128：((4R, 5S)-メチル-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

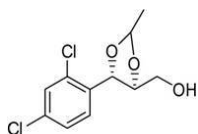


(2S, 3R)-メチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例36)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例29)を用いたことを除いては、製造例126と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.9g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.07~7.21 (m, 3H)

【0174】

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

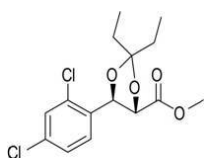


(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例128)を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08~7.39 (m, 3H)

【0175】

製造例130：(4S, 5R)-メチル-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例433)に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例36)を用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.2g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12~7.37 (m, 3H)

【0176】

製造例131：((4R, 5R)-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2-ジエ

10

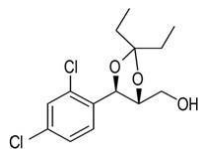
20

30

40

50

チル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



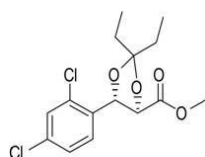
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4S, 5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例130)を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.4g、70~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.03~7.39 (m, 3H)

【0177】

製造例132: (4R, 5S)-メチル-5-(2,4-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



20

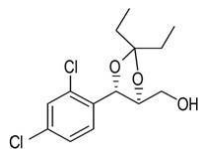
(2S, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例36)に代えて、(2R, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例29)を用いたことを除いては、製造例130と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.1g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12~7.37 (m, 3H)

30

【0178】

製造例133: ((4S, 5S)-5-(2,4-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



((4S, 5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例130)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例132)を用いたことを除いては、製造例131と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.2g、70~95%)を収得した。

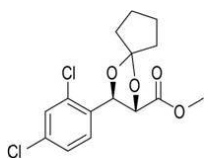
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08~7.39 (m, 3H)

【0179】

製造例134: (2S, 3R)-メチル-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩

50

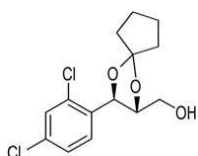


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例131と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.5 g、70～95%）を収得した。

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

【0180】

製造例135: ((2R, 3R)-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール

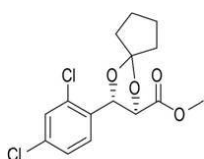


(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例64）に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例134）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8 g、70～95%）を収得した。

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

【0181】

製造例136: ((2R, 3S)-メチル-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩

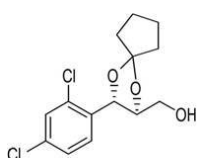


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例132と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.2 g、70～95%）を収得した。

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

【0182】

製造例137: ((2S, 3S)-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール



(2S, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例134）に代えて、(2R, 3S)-メ

10

20

30

40

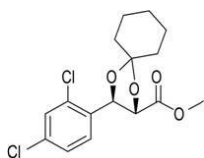
50

チルー 3- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 136) を用いたことを除いては、製造例 135 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、70~95%) を収得した。

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

【0183】

製造例 138: (2S, 3R) - メチルー 3- (2, 4-クロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩

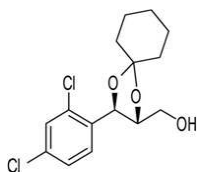


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 134 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70~95%) を収得した。

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

【0184】

製造例 139: ((2R, 3R) - 3- (2, 4-クロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) メタノール

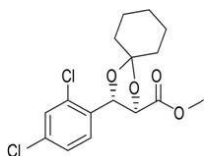


(2S, 3R) - メチルー 3- (2-クロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 72) に代えて、(2S, 3R) - メチルー 3- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 138) を用いたことを除いては、製造例 73 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70~95%) を収得した。

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

【0185】

製造例 140: (2R, 3S) - メチルー 3- (2, 4-クロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩

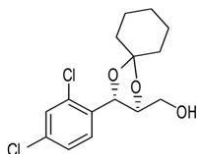


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 136 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、70~95%) を収得した。

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

【0186】

製造例 141: ((2S, 3S)-3-(2,4-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール

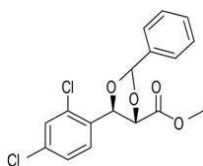


((2S, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例138)に代えて、((2R, 3S)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例140)を用いたことを除いては、製造例139と同様の方法により、標題化合物(1.2g、70~95%)を収得した。

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

【0187】

製造例 142: ((4S, 5R)-メチル-5-(2,4-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

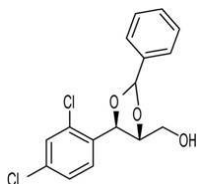


シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例138と同様の方法により、標題化合物(1.9g、50~70%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03~7.41 (m, 3H)

【0188】

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



((4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例64)に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2,4-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例142)を用いたことを除いては、製造例65と同様の方法により、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

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

【0189】

製造例 144: ((4R, 5S)-メチル-5-(2,4-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

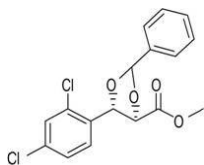
10

20

30

40

50



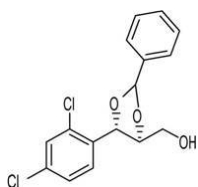
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 140 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、50~70%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03~7.41 (m, 3H)

10

【0190】

製造例 145: ((4S, 5S) - 5 - (2, 4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



20

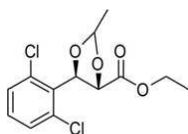
((2S, 3R) - メチル-3 - (2, 4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 142) に代えて、((4R, 5S) - メチル-5 - (2, 4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 144) を用いたことを除いては、製造例 143 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、70~95%) を収得した。

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

【0191】

製造例 146: ((4S, 5R) - エチル-5 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

30



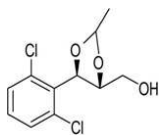
((2S, 3R) - メチル-3 - (2-クロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、((2S, 3R) - エチル-3 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 39) を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70~95%) を

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.17~7.36 (m, 3H)

【0192】

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



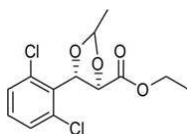
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6) に代えて、(4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 4 6) を用いたことを除いては、製造例 2 7 と実質的に同様の方法により、
 標題化合物 (1. 2 g、70 ~ 95 %) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H)

【0193】

製造例 1 4 8 : ((4 R, 5 S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

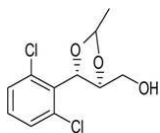
(2 S, 3 R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 9) に代えて、(2 R, 3 S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 3) を用いたことを除いては、製造例 1 4 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 8 g、70 ~ 95 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.17~7.36 (m, 3H)

【0194】

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

30



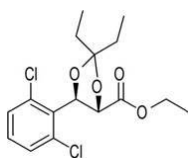
((4 S, 5 R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 4 6) に代えて、((4 R, 5 S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 4 8) を用いたことを除いては、製造例 1 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 3 g、70 ~ 95 %) を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18~7.39 (m, 3H)

【0195】

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



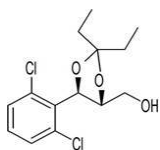
(2S, 3R)－メチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 36）に代えて、(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 39）を用いたことを除いては、製造例 130 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8 g、60～85%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08~7.26 (m, 3H)

【0196】

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



20

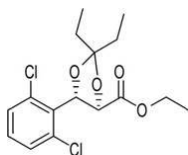
((4S, 5R)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 146）に代えて、(4S, 5R)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 150）を用いたことを除いては、製造例 147 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.2 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07~7.29 (m, 3H)

【0197】

製造例 152: (4R, 5S)－エチル－5－(2, 6－クロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩

30



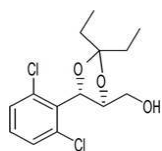
(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 39）に代えて、(2R, 3S)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 33）を用いたことを除いては、製造例 150 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.5 g、70～95%）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08~7.26 (m, 3H)

【0198】

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



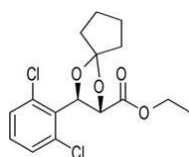
(4S, 5R)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例150）に代えて、(4R, 5S)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例152）を用いたことを除いては、製造例151と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 1 g、70～95%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07~7.29 (m, 3H)

【0199】

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



20

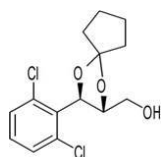
3－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例150と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 1 g、70～95%）を収得した。

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

【0200】

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

30



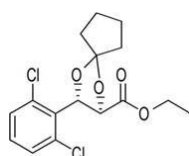
(4S, 5R)－エチル－5－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例150）に代えて、(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例154）を用いたことを除いては、製造例151と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 7 g、70～95%）を収得した。

40

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

【0201】

製造例156：(2R, 3S)－エチル－3－(2, 6－クロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩



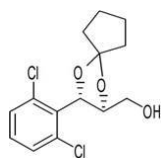
50

3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例152と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.5g、70~95%)を収得した。

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

【0202】

製造例157: ((2S, 3S)-3-(2,6-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール

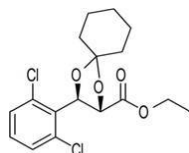


((2S, 3R)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例154)に代えて、(2R, 3S)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例156)を用いたことを除いては、製造例155と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.0g、70~95%)を収得した。

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

【0203】

製造例158: ((2S, 3R)-エチル-3-(2,6-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩

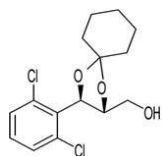


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例154と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.2g、70~95%)を収得した。

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

【0204】

製造例159: ((2R, 3R)-3-(2,6-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール



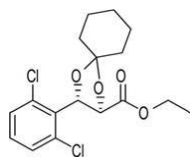
((2S, 3R)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例154)に代えて、(2S, 3R)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例158)を用いたことを除いては、製造例155と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.7g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$

, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.05~7.30 (m, 3H)

【0205】

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



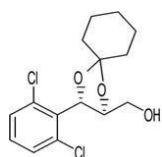
10

シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例156と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.9g、70~95%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.30 (t, J=7.6, 3H), 1.61-1.69 (m, 10H), 4.08-4.18 (d, 2H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)

【0206】

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



20

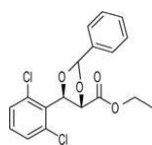
((2S, 3R)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例158)に代えて、(2R, 3S)-エチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例160)を用いたことを除いては、製造例159と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

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

30

【0207】

製造例162: ((4S, 5R)-5-(2,6-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



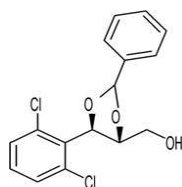
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例158と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.0g、50~70%)を収得した。

40

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

【0208】

製造例163: ((4R, 5R)-5-(2,6-クロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



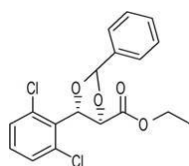
(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩（製造例158）に代えて、(4S, 5R)－エチル－5－(2, 6－クロロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例162）を用いたことを除いては、製造例159と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 6 g、70～95%）を収得した。

10

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

【0209】

製造例164：(4R, 5S)－エチル－5－(2, 6－クロロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



20

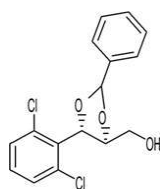
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例160と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 8 g、50～70%）を収得した。

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

【0210】

製造例165：((4S, 5S)－5－(2, 6－クロロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メタノール

30



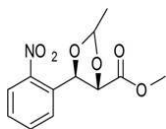
(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－クロロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例162）に代えて、(4R, 5S)－エチル－5－(2, 6－クロロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例164）を用いたことを除いては、製造例163と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 4 g、70～95%）を収得した。

40

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

【0211】

製造例166：((4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



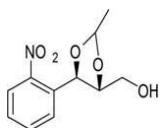
(2S, 3R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 433）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.3 g、70～95%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)

【0212】

製造例 167: ((4R, 5R)－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール



20

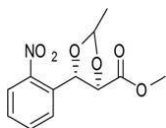
(4R, 5S)－メチル－5－(2－クロロフェニル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 26）に代えて、(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 166）を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.47-8.11 (m, 4H)

【0213】

製造例 168: ((4R, 5S)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩

30



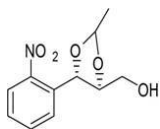
(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 48）を用いたことを除いては、製造例 160 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.0 g、70～95%）を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)

【0214】

製造例 169: ((4S, 5S)－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール



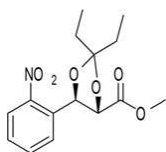
(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 166）に代えて、(4R, 5S)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 168）を用いたことを除いては、製造例 167 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

10

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

【0215】

製造例 170: (4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



20

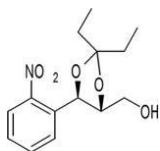
(2S, 3R)－エチル－3－(2, 6－ジクロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 39）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）を用いたことを除いては、製造例 150 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.4 g、60～85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.81 (d, J=7.6, 1H), 7.43~8.10 (m, 4H)

【0216】

製造例 171: ((4R, 5R)－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メタノール

30



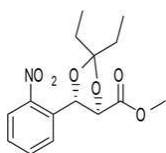
(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 166）に代えて、(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 170）を用いたことを除いては、製造例 167 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、70～95%）を収得した。

40

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

【0217】

製造例 172: (4R, 5S)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



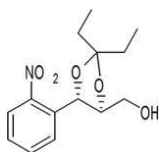
(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 48）を用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 5 g、60～85%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.81 (d, J=7.6, 1H), 7.43-8.10 (m, 4H)

【0218】

製造例 173: ((4S, 5S)－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール



20

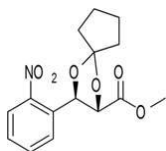
(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 170）に代えて、(4R, 5S)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 172）を用いたことを除いては、製造例 171 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 0 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.37-8.09 (m, 4H)

【0219】

製造例 174: ((2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩

30



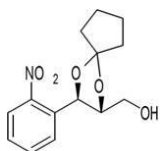
3－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 5 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.44~8.06 (m, 4H)

40

【0220】

製造例 175: ((2R, 3R)－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－イル) メタノール



50

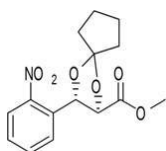
(4S, 5R)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例170）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例174）を用いたことを除いては、製造例171と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 1 g、70～95%）を収得した。

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

【0221】

製造例176: (2R, 3S)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩

10



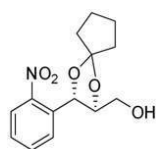
3－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例172と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 9 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.44~8.06 (m, 4H)

20

【0222】

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



(2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例174）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩（製造例176）を用いたことを除いては、製造例175と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 0 g、70～95%）を収得した。

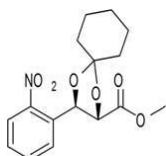
30

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

【0223】

製造例178: (2S, 3R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩

40



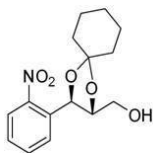
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例174と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 7 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.45~8.12 (m, 4H)

【0224】

50

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

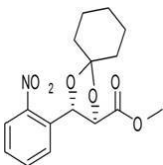


((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 174) に代えて、((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 178) を用いたことを除いては、製造例 175 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0225】

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

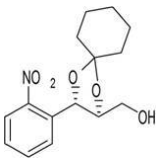


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 176 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.45~8.12 (m, 4H)

【0226】

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



((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 178) に代えて、((2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 180) を用いたことを除いては、製造例 179 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0227】

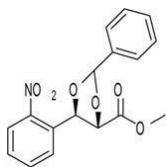
製造例 182: ((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

10

20

30

40



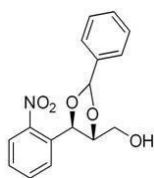
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 178 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

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

10

【0228】

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



20

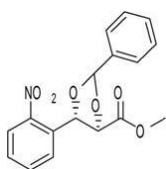
((2S, 3R) - メチル - 3 - (2-ニトロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2-カルボン酸塩 (製造例 174) に代えて、((4S, 5R) - メチル - 5 - (2-ニトロフェニル) - 2-フェニル - 1, 3-ジオキソラン - 4-カルボン酸塩 (製造例 182) を用いたことを除いては、製造例 179 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5 g、70～95%）を収得した。

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

【0229】

製造例 184: ((4R, 5S) - メチル - 5 - (2-ニトロフェニル) - 2-フェニル - 1, 3-ジオキソラン - 4-カルボン酸塩

30



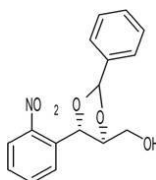
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 180 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8 g、50～70%）を収得した。

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

40

【0230】

製造例 185: ((4S, 5S) - 5 - (2-ニトロフェニル) - 2-フェニル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) メタノール



50

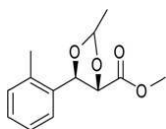
(2 S, 3 R)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 182）に代えて、(4 R, 5 S)－メチル－5－(2－ニトロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 184）を用いたことを除いては、製造例 183 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 3 g、70～95%）を収得した。

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

【0231】

製造例 186: (4 S, 5 R)－メチル－5－(2－メチルフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩

10



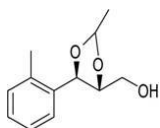
(2 S, 3 R)－メチル－3－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 433）に代えて、(2 S, 3 R)－メチル－3－(2－メチルフェニル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 54）を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 1 g、70～95%）を収得した。

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.36 (d, J=6.4, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.82 (d, J=7.6, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)

【0232】

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



30

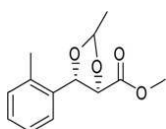
(2 R, 3 S)－メチル－3－(2－ニトロフェニル)－2－フェニル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 184）に代えて、(4 S, 5 R)－メチル－5－(2－メチルフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 186）を用いたことを除いては、製造例 185 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 7 g、70～95%）を収得した。

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

40

【0233】

製造例 188: (4 R, 5 S)－メチル－5－(2－メチルフェニル)－2－メチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



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

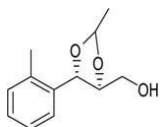
50

ノアート（製造例 54）に代えて、（2R, 3S）-メチル-3-（2-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 57）を用いたことを除いては、製造例 186 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.82 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)

【0234】

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

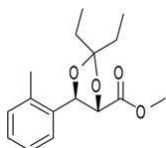


（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例 186）に代えて、（4R, 5S）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例 188）を用いたことを除いては、製造例 187 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)

【0235】

製造例 190: (4S, 5R)-メチル-5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

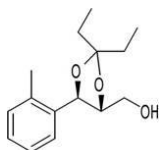


（2S, 3R）-メチル-3-（2-ニトロフェニル）-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）に代えて、（2S, 3R）-メチル-3-（2-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 54）を用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.1 g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H)

【0236】

製造例 191: ((4R, 5R)-5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例 186）に代えて、（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（

10

20

30

40

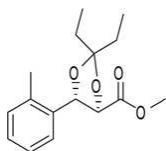
50

製造例 190) を用いたことを除いては、製造例 187 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 7 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15~7.39 (m, 4H)

【0237】

製造例 192: (4R, 5S) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



10

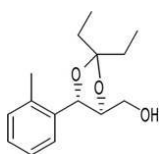
(2S, 3R) -メチル-3-(2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 54) に代えて、(2R, 3S) -メチル-3-(2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 57) を用いたことを除いては、製造例 190 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 2 g、60~85%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H)

20

【0238】

製造例 193: ((4S, 5S) -5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

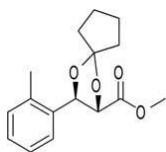


(4S, 5R) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 190) に代えて、(4R, 5S) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 192) を用いたことを除いては、製造例 191 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 8 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15~7.39 (m, 4H)

【0239】

製造例 194: (2S, 3R) -メチル-3-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩



3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 190 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 1 g、70~95%) を収得した。

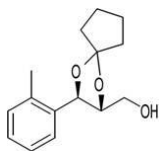
^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72~1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, $J=7.2$, 1H), 5.89 (d, $J=7.2$, 1H), 7.02~7.25 (m, 4H)

【0240】

40

50

製造例 195: ((2R, 3R) - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) メタノール



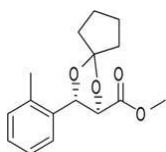
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2-メチルフェニル) - 2, 2-ジエチル - 1, 3-ジオキサラン - 4-カルボン酸塩 (製造例 190) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 194) を用いたことを除いては、製造例 191 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、70~95%) を収得した。

10

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

【0241】

製造例 196: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩



20

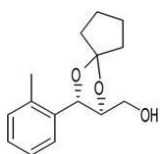
3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 192 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.5 g、70~95%) を収得した。

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

【0242】

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

30



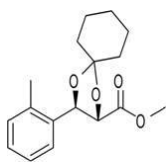
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 194) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 196) を用いたことを除いては、製造例 195 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70~95%) を収得した。

40

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

【0243】

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

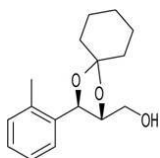


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 194 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 8 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H) 7.01~7.30 (m, 4H)

【0244】

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

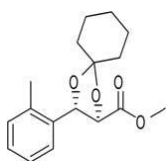


((2S, 3R) - メチル-3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 194) に代えて、((2S, 3R) - メチル-3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 198) を用いたことを除いては、製造例 195 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 5 g、70~95%) を収得した。

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

【0245】

製造例 200: ((2R, 3S) - メチル-3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩

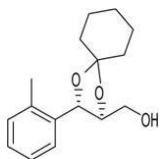


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 196 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 2 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.01~7.30 (m, 4H)

【0246】

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



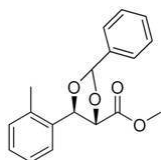
((2S, 3R) - メチル-3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 198) に代えて、((2R, 3S) - メチル-3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン

酸塩（製造例 200）を用いたことを除いては、製造例 199 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5 g、70～95%）を収得した。

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

【0247】

製造例 202: (4S, 5R) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



10

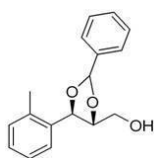
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 198 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.2 g、50～70%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.32 (m, 9H)

【0248】

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

20



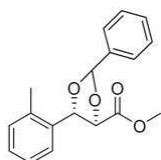
(2S, 3R) -メチル-3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩（製造例 198）に代えて、(4S, 5R) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩（製造例 202）を用いたことを除いては、製造例 199 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

30

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

【0249】

製造例 204: (4R, 5S) -メチル-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



40

シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 200 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

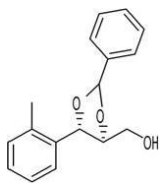
^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.32 (m, 9H)

【0250】

製造例 205: ((4S, 5S)-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

50

3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



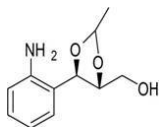
(4S, 5R)-メチル-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例202)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例204)を用いたことを除いては、製造例203と同様の方法により、標題化合物(1.3g、70~95%)を収得した。

10

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

【0251】

製造例206: ((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



20

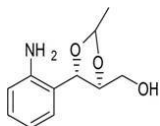
((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)に代えて、((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例167)を用いたことを除いては、製造例47と同様の方法により、標題化合物(1.5g、65~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.57~8.08 (m, 4H)

30

【0252】

製造例207: ((4S, 5S)-5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



40

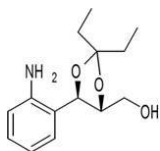
((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46)に代えて、((4S, 5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例169)を用いたことを除いては、製造例47と同様の方法により、標題化合物(1.1g、65~85%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.57~8.08 (m, 4H)

【0253】

製造例208: ((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

50



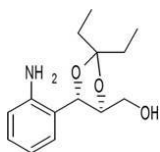
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 7 1) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 5 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~8.09 (m, 4H)

【0 2 5 4】

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



20

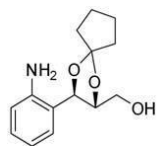
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 7 3) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 4 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~8.09 (m, 4H)

【0 2 5 5】

製造例 2 1 0 : ((2 R, 3 R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

30



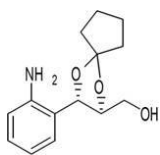
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 5) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 7 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

40

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

【0 2 5 6】

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



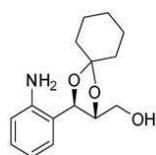
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 7) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 6 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

10

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

【0 2 5 7】

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



20

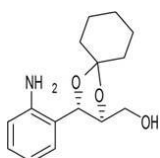
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 9) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 1 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

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

【0 2 5 8】

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

30



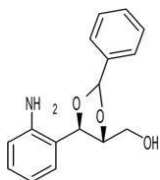
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 8 1) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 0 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

40

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

【0 2 5 9】

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



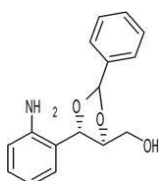
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 8 3) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 2 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

10

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

【0 2 6 0】

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



20

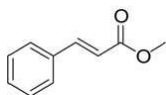
((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 8 5) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0. 9 g、6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

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

30

【0 2 6 1】

製造例 2 1 6 : (E) - けい皮酸メチル



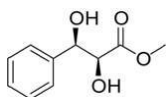
丸底フラスコに、トランス-けい皮酸 (7 g、4 7. 2 5 mmol) 及び MeOH (7 0 ml) を加えた。POCl₃ (0. 4 3 ml、4. 7 3 mmol) を滴下して加えた。上記反応混合物を還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、1 N NaOH 溶液で反応を終了させた。混合物を EtOAc で抽出し、H₂O で洗浄した。追加的に水層を EtOAc で抽出した。混合有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した (7. 1 g、8 0 ~ 9 5 %)。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 6.42 (d, $J=15.9$, 1H), 7.37~7.39 (m, 3H), 7.50~7.53 (m, 2H), 7.67 (d, $J=15.9$, 1H)

【0 2 6 2】

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

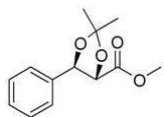


(E)－メチル－3－(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート（製造例28）に代えて、(E)－けい皮酸メチル（製造例216）を用いたことを除いては、製造例36と実質的に同様の方法により、標題化合物（6.2 g、70～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, J=2.9, 1H), 5.03 (d, J=2.9, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)

【0263】

製造例218: (4S, 5R)－メチル－2,2-ジメチル－5-フェニル－1,3-ジオキサラン－4-カルボン酸塩

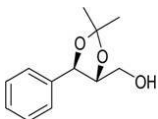


(2S, 3R)－メチル－3－(2-ニトロフェニル)－2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例44）に代えて、(2S, 3R)－メチル－3-フェニル－2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例217）を用いたことを除いては、製造例45と実質的に同様の方法により、標題化合物（5.6 g、70～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.56 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.8, 1H), 5.17 (d, J=7.8, 1H), 7.31~7.40 (m, 5H)

【0264】

製造例219: ((4R, 5R)－5-フェニル－2,2-ジメチル－1,3-ジオキサラン－4-イル)メタノール

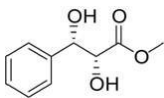


(4S, 5R)－メチル－5－(2-ニトロフェニル)－1,3-ジオキサラン－4-カルボン酸塩（製造例45）に代えて、(4S, 5R)－メチル－2,2-ジメチル－5-フェニル－1,3-ジオキサラン－4-カルボン酸塩（製造例218）を用いたことを除いては、製造例46と実質的に同様の方法により、標題化合物（4.4 g、70～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H), 3.48~3.52 (m, 1H), 3.68~3.76 (m, 2H), 4.76 (d, J=8.8, 1H), 7.18~7.28 (m, 5H)

【0265】

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



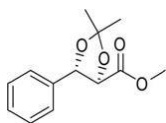
(E)－メチル－3－(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート（製造例28）に代えて、(E)－けい皮酸メチル（製造例216）を用いたことを除いては、製造例30と実質的に同様の方法により、標題化合物（8.6 g、70～95%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d,

$J=2.9$, 1H), 5.03 (d, $J=2.9$, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)

【0266】

製造例221: (4R, 5S) - メチル-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

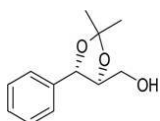


(2S, 3R) - メチル-3-(2-ニトロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例44) に代えて、(2S, 3R) - メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例217) を用いたことを除いては、製造例45と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5.6 g、70~95%) を収得した。

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

【0267】

製造例222: ((4S, 5S) - 5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

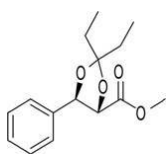


(4S, 5R) - メチル-5-(2-ニトロフェニル)-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例45) に代えて、(4R, 5S) - メチル-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例221) を用いたことを除いては、製造例46と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.5 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H), 3.48~3.52 (m, 1H), 3.68~3.76 (m, 2H), 4.76 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18~7.28 (m, 5H)

【0268】

製造例223: (4S, 5R) - メチル-2, 2-ジエチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



(2S, 3R) - メチル-3-(2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例54) に代えて、(2S, 3R) - メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例217) を用いたことを除いては、製造例190と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.9 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, $J=7.4$, 1H), 1.06 (t, $J=7.6$, 3H), 1.78~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, $J=8.4$, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【0269】

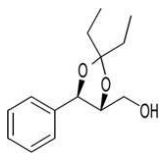
製造例224: ((4R, 5R) - 5-フェニル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

10

20

30

40



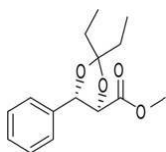
(4S, 5R)-メチル-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 2 1 8) に代えて、(4S, 5R)-メチル-2, 2-ジエチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 2 2 3) を用いたことを除いては、製造例 2 1 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 3 g、70 ~ 95 %) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J=7.6, 1H), 1.06 (t, J=7.4, 1H), 1.74~1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J=3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84~3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J=8.8, 1H), 7.30~7.43 (m, 5H)

【0 2 7 0】

製造例 2 2 5: (4R, 5S)-メチル-2, 2-ジエチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



20

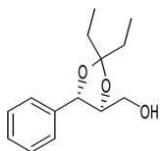
(2S, 3R)-メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 2 0) を用いたことを除いては、製造例 2 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5. 6 g、70 ~ 95 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, J=7.4, 1H), 1.06 (t, J=7.6, 3H), 1.78~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, J=8.4, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【0 2 7 1】

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

30



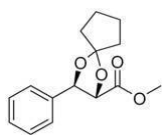
(4S, 5R)-メチル-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 2 1 8) に代えて、(4R, 5S)-メチル-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 2 2 5) を用いたことを除いては、製造例 2 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6. 5 g、70 ~ 95 %) を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J=7.6, 1H), 1.06 (t, J=7.4, 1H), 1.74~1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J=3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84~3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J=8.8, 1H), 7.30~7.43 (m, 5H)

【0 2 7 2】

製造例 2 2 7: (2S, 3R)-メチル-3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-カルボン酸塩

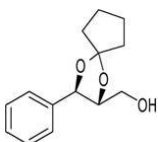


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例223と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.9 g、50～75%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.80 (m, 4H), 1.87~1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, J =7.2, 1H), 5.08 (d, J =7.2, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【0273】

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

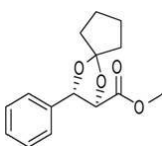


(4S, 5R)-メチル-2,2-ジエチル-5-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例223）に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例227）を用いたことを除いては、製造例224と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.7 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.69-1.82 (m, 4H), 1.85~2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J =3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83~3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J =8.4, 1H), 7.26~7.41 (m, 5H)

【0274】

製造例229: ((2R, 3S)-メチル-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩

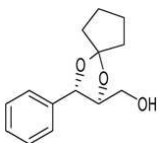


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例225と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.8 g、50～75%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.80 (m, 4H), 1.87~1.94 (m, 1H) 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, J =7.2, 1H), 5.08 (d, J =7.2, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【0275】

製造例230: ((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール



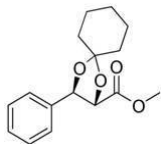
(2S, 3R)-メチル-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例227）に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例229）を用いた

ことを除いては、製造例 2 2 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.5 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.69-1.82 (m, 4H), 1.85~2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J=3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J=8.4, 1H), 7.26~7.41 (m, 5H)

【0 2 7 6】

製造例 2 3 1 : (2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



10

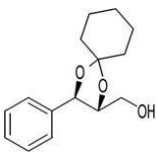
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.4 g、50～75%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.6, 1H), 5.16 (d, J=7.2, 1H), 7.31~7.44 (m, 5H)

【0 2 7 7】

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

20



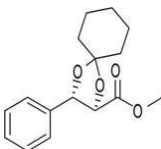
(4 S, 5 R) - メチル - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩（製造例 2 2 3）に代えて、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩（製造例 2 3 1）を用いたことを除いては、製造例 2 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.0 g、70～95%）を収得した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41-1.50 (m, 2H), 1.61~1.89 (m, 8H), 3.60~3.66 (m, 1H), 3.85~3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J=8.4, 1H), 7.30~7.42 (m, 5H)

【0 2 7 8】

製造例 2 3 3 : (2 R, 3 S) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



40

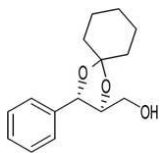
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.2 g、50～75%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.6, 1H), 5.16 (d, J=7.2, 1H), 7.31~7.44 (m, 5H)

【0 2 7 9】

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

50



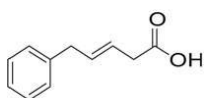
(2S, 3R)－メチル－3－フェニル－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩（製造例231）に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－フェニル－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩（製造例233）を用いたことを除いては、製造例232と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.8g、70～95%）を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.41-1.50 (m, 2H), 1.61~1.89 (m, 8H), 3.60~3.66 (m, 1H), 3.85~3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J =8.4, 1H), 7.30~7.42 (m, 5H)

【0280】

製造例235：(E)－5－フェニルペント－3－エン酸



DMSO（65ml）内でマロン酸（17.06g、163.96mmol）溶液をDMSO（4ml）内にAcOH（0.1ml、1.49mmol）及びピペリジン（0.15ml、1.49mmol）溶液で処理した。この反応溶液を65℃に加温し、ヒドロ桂皮酸アルデヒド（10g、74.53mmol）を1.5時間内に滴下して加えた。反応が完了すると、上記反応混合物を更に2時間65℃で撹拌した。上記溶液を室温に冷却させ、 H_2O を注入し Et_2O で抽出した。混合有機抽出物を5% KH_2PO_4 水溶液及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（10.4g、75～90%）を生成した。

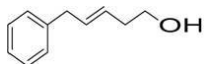
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =3.19 (d, J =6.9, 2H), 3.46 (d, J =6.9, 2H), 5.69~5.78 (m, 1H), 5.83~5.91 (m, 1H), 7.01~7.56 (m, 5H), 11.79 (s, 1H)

【0281】

30

製造例236：(E)－5－フェニルペント－3－エン－1－オール



THF（66ml）内にLAH（ LiAlH_4 、3.3g、86.73mmol）の撹拌溶液にTHF（44ml）内に(E)－5－フェニルペント－3－エン酸（製造例235、11.0g、57.82mmol）溶液を0℃で滴下して添加した後、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を H_2O で0℃で反応を終了させ、セライトでろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム（ MgSO_4 ）で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（7.2g、70～90%）を生成した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.40 (bs, 1H), 2.31 (q, J =6.3, 2H), 3.37 (d, J =6.8, 2H), 3.66 (t, J =6.4, 2H), 5.49 (dt, J =4.9, 11.0, 1H), 5.73 (dt, J =4.8, 10.9, 1H), 7.17~7.31 (m, 5H)

【0282】

製造例237：(E)－tert－ブチルジメチル（5－フェニルペント－3－エンイルオキシ）シラン

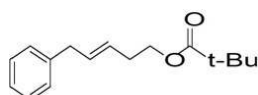


CH₂Cl₂ 内に (E) - 5 - フェニルペン ト - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236、6.3 g、38.83 mmol) の攪拌溶液にイミダゾール (3.4 g、50.48 mmol) 及び TBDMS-Cl (7.6 g、50.48 mmol) を 0℃ で添加した後、1 時間室温で攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (10.6 g、80~98%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.21 (ddd, J=6.8, 13.6, 10.8, 2H), 3.29 (d, J=6.8, 2H), 3.59 (t, J=6.8, 2H), 5.41~5.49 (m, 1H), 5.56~5.63 (m, 1H), 7.13~7.26 (m, 5H)

【0283】

製造例 238: (E) - 5 - フェニルペン ト - 3 - エンイルピバレート

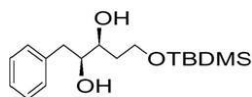


CH₂Cl₂ (40 ml) 内に (E) - 5 - フェニルペン ト - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236、3.8 g、23.42 mmol) の攪拌溶液にピリジン (2.3 ml、28.1 mmol) 及びピバロイルクロリド (3.5 ml、28.1 mmol) を 0℃ で N₂ 下で加えた。この混合物を 14 時間攪拌した。結果混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (5.5 g、80~95%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.17 (s, 9H), 2.36 (q, J=6.7, 2H), 8.34 (d, J=6.8, 2H), 4.09 (t, J=6.8, 2H), 5.45~5.51 (m, 1H), 5.64~5.69 (m, 1H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.26~7.30 (m, 2H)

【0284】

製造例 239: (2S, 3S) - 5 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール



(E) - けい皮酸メチル (製造例 216) に代えて、(E) - tert-ブチルジメチル (5-フェニルペン ト - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 237) を用いたことを除いては、製造例 217 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (8.7 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57-1.62 (m, 1H) 1.73~1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J=6.0, 1H), 2.77 (dq, J=6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J=3.6, 1H), 3.59~3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, J=3.1, 5.4, 1H), 3.72~3.82 (m, 2H), 7.12~7.25 (m, 5H)

【0285】

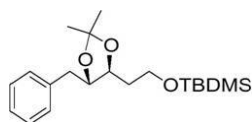
製造例 240: (2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン

10

20

30

40

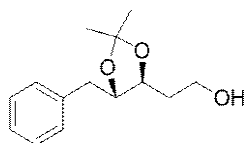


(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 217) に代えて、(2S, 3S) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 239) を用いたことを除いては、製造例 218 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (9.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52~1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J =5.5, 14.2, 2H), 3.64~3.69 (m, 2H), 3.80~3.88 (m, 2H), 7.18~7.27 (m, 5H)

【0286】

製造例 241: 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

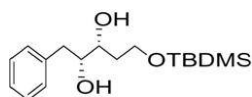


THF (115 ml) 内で 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 240、11.5 g、32.80 mmol) の攪拌溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF、THF 中 1.0 M、48.8 ml、48.8 mmol) を室温でゆっくり加えた。上記混合物を 5 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (7.3 g、80 ~ 95%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50~1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J =5.4, 1H), 2.82 (dd, J =5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.86 (dt, J =3.2, 8.4, 1H), 3.92~3.97 (m, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0287】

製造例 242: (2R, 3R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール

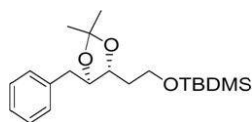


(E) - けい皮酸メチル (製造例 216) に代えて、(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペンタ - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 237) を用いたことを除いては、製造例 220 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (10.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57~1.62 (m, 1H), 1.73~1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J =6.0, 1H), 2.77 (dq, J =6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J =3.6, 1H), 3.59~3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, J =3.1, 5.4, 1H), 3.72~3.82 (m, 2H), 7.12~7.25 (m, 5H)

【0288】

製造例 243: 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ (tert - ブチル) ジメチルシラン



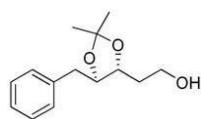
(2R, 3S)－メチル－3－フェニル－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 2 1 7）に代えて、(2R, 3R)－5－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)－1－フェニルペンタン－2, 3－ジオール（製造例 2 4 2）を用いたことを除いては、製造例 2 2 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物（11.5 g、70～95%）を

10

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

【0289】

製造例 2 4 4：2－((4R, 5R)－5－ベンジル－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) エタノール



20

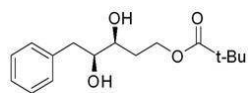
(2－((4S, 5S)－5－ベンジル－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) エトキシ) (tert－ブチル) ジメチルシラン（製造例 2 4 0）に代えて、(2－((4R, 5R)－5－ベンジル－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) エトキシ) (tert－ブチル) ジメチルシラン（製造例 2 4 3）を用いたことを除いては、製造例 2 4 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物（7.4 g、80～95%）を

取得した。
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J=5.4, 1H), 2.82 (dd, J=5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J=6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J=5.5, 2H), 3.86 (dt, J=3.2, 8.4, 1H), 3.92~3.97 (m, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

30

【0290】

製造例 2 4 5：(3S, 4S)－3, 4－ジヒドロキシ－5－フェニルペンチルピバレート



(E)－tert－ブチルジメチル(5－フェニルペント－3－エンイルオキシ)シラン（製造例 2 3 7）に代えて、(E)－5－フェニルペント－3－エンイルピバレート（製造例 2 3 8）を用いたことを除いては、製造例 2 3 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物（5.5 g、70～95%）を

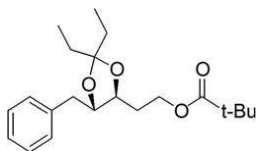
40

取得した。
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.16 (s, 9H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.08 (d, J=4.8, H), 2.67 (d, J=5.2, 1H), 2.80 (dd, J=8.0, 13.6, 1H), 2.92 (dd, J=5.2, 13.6, 1H), 3.50~3.55 (m, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35~4.41 (m, 1H), 7.22~7.25 (m, 3H), 7.29~7.33 (m, 2H)

【0291】

製造例 2 4 6：(2－((4S, 5S)－5－ベンジル－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) エチルピバレート

50

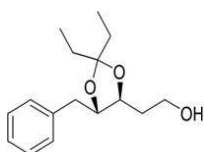


(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 217) に代えて、(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 245) を用いたことを除いては、製造例 223 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.6, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J =3.7, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J =8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0292】

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

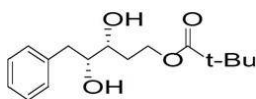


MeOH (10ml) 内に 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 246、1.0 g、2.87mmol) の攪拌溶液に NaOMe (0.47 g、8.61mmol) を添加した後、45℃に加温させた。上記混合物を 14 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.7 g、80~95%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.89 (t, J =7.4, 6H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.54~1.66 (m, 5H), 2.37 (t, J =5.6, 1H), 2.80 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.80~3.85 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28~7.31 (m, 2H)

【0293】

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

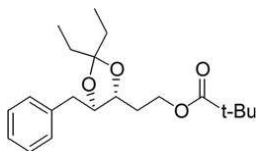


(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E) - 5 - フェニルペント - 3 - エンイルピバレート (製造例 238) を用いたことを除いては、製造例 242 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.5 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.16 (s, 9H), 1.83~1.88 (m, 2H), 2.08 (d, J =4.8, H), 2.67 (d, J =5.2, 1H), 2.80 (dd, J =8.0, 13.6, 1H), 2.92 (dd, J =5.2, 13.6, 1H), 3.50~3.55 (m, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35~4.41 (m, 1H), 7.22~7.25 (m, 3H), 7.29~7.33 (m, 2H)

【0294】

製造例 249: 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



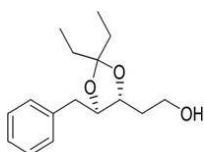
(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 245) に代えて、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 248) を用いたことを除いては、製造例 246 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.6, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J =3.7, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J =8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0295】

製造例 250: 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



20

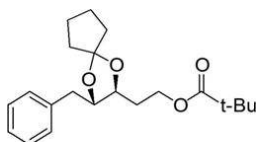
(2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 246) に代えて、(2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 249) を用いたことを除いては、製造例 247 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.89 (t, J =7.4, 6H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.54~1.66 (m, 5H), 2.37 (t, J =5.6, 1H), 2.80 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 7.21~7.24 (m, 3H), 7.28~7.31 (m, 2H)

30

【0296】

製造例 251: 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



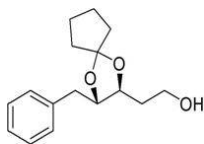
40

3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 246 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、60 ~ 85%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.80 (m, 10H), 2.81 (dd, 13.6, 1H), 3.00 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.75~3.80 (m, 1H), 3.84~3.89 (m, 4.05-4.16 (m, 2H), 7.20~7.24 (m, 3H), 7.27~7.31 (m, 2H)

【0297】

製造例 252: 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール



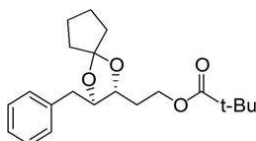
(2-((4S, 5S)-5-benzyl-2,2-ethoxy-1,3-dioxolane-4-yl)ethyl pivalate (製造例 246) に代えて、2-((2S, 3S)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 251) を用いたことを除いては、製造例 247 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、80~95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.44-1.51 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.63~1.70 (m, 4H), 1.72~1.81 (m, 4H), 2.26 (t, J =5.4, 1H), 2.80 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.71 (q, J =5.5, 2H), 3.81~3.92 (m, 2H), 7.22~7.24 (m, 3H), 7.28~7.32 (m, 2H)

【0298】

製造例 253: 2-((2R, 3R)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate



20

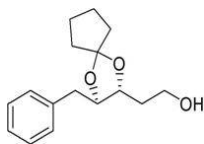
3-pentanone に代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 249 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、60~85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.80 (m, 10H), 2.81 (dd, J =6.0, 13.6, 1H), 3.00 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.75~3.80 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 7.20~7.24 (m, 3H), 7.27~7.31 (m, 2H)

【0299】

製造例 254: 2-((2R, 3R)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethanol

30



2-((2S, 3S)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 251) に代えて、2-((2R, 3R)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 253) を用いたことを除いては、製造例 252 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.8 g、80~95%) を収得した。

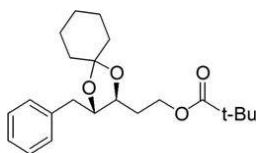
40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.44-1.51 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.72~1.81 (m, 4H), 2.26 (t, J =5.4, 1H), 2.80 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.71 (q, J =5.5, 2H), 3.81~3.92 (m, 2H), 7.22~7.24 (m, 3H), 7.28~7.32 (m, 2H)

【0300】

製造例 255: 2-((2S, 3S)-3-benzyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethyl pivalate

50



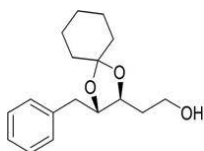
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 5 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 4 g、6 0～8 5 %）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 10H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J =3.5, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)

10

【 0 3 0 1 】

製造例 2 5 6 : 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール



2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート（製造例 2 5 3）に代えて、2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート（製造例 2 5 5）を用いたことを除いては、製造例 2 5 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 0 g、8 0～9 5 %）を収得した。

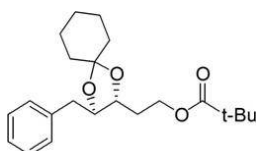
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.34-1.43 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 2.81 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)

【 0 3 0 2 】

製造例 2 5 7 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート

30



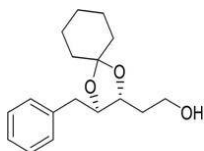
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 5 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1. 6 g、6 0～8 5 %）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 10H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J =3.5, 8.2, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)

40

【 0 3 0 3 】

製造例 2 5 8 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール



50

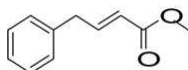
2-((2S, 3S)-3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例255)に代えて、2-((2R, 3R)-3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例257)を用いたことを除いては、製造例256と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.1g、80~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.34-1.43 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 2.81 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.82~3.87 (m, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【0304】

製造例259: (E)-メチル-4-フェニルブト-2-エノエート

10



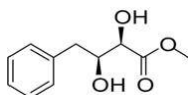
トルエン(500ml)内にフェニルアセトアルデヒド(5.0g、41.61mmol)溶液にメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(13.9g、41.61mmol)を加えた。この反応混合物を還流下で3時間攪拌した。結果混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製生成物にエーテル/ヘキサン(=1:1、v/v)を0℃で添加した後、30分間攪拌した。ろ過液を濃縮した後、シリカゲルカラムにより精製して標題化合物(5.9g、70~90%)を生成した。

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.47 (d, J =6.8, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d, J =15.4, 1H), 7.06 (dt, J =15.4, 6.8, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H)

【0305】

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



30

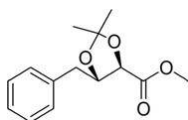
(E)-5-フェニルペント-3-エンイルピバレート(製造例238)に代えて、(E)-メチル-4-フェニルブト-2-エノエート(製造例259)を用いたことを除いては、製造例245と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.5g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =2.96 (ddd, J =7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J =5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J =1.4, 5.4, 1H), 7.23~7.34 (m, 5H)

【0306】

製造例261: (4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

40



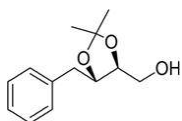
(2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルペンタン-2, 3-ジオール(製造例239)に代えて、(2R, 3S)-メチル-2, 3-ジヒドロキシー-4-フェニルブタノエート(製造例260)を用いたことを除いては、製造例240と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.1g、70~95%)を収得した。

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.01 (dd, J =6.8, 14.4, 1H), 3.12 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (d, J =7.6, 1H), 4.40 (ddd, J =4.4, 7.0, 7.8, 1H), 7.22~7.33 (m, 5H)

【0307】

製造例262: ((4S, 5S)-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



10

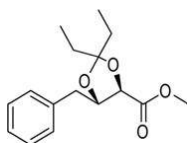
((4S, 5R)-メチル-3-フェニル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例233)に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例261)を用いたことを除いては、製造例234と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.3g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

20

【0308】

製造例263: ((4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



3-ペンタノン(5ml、47.55mmol)内に((2R, 3S)-メチル-2, 3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260、2.0g、9.51mmol)の攪拌溶液に H_2SO_4 の触媒量(0.051ml、0.951mmol)を室温で加えた。上記混合物を20時間攪拌した。結果混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(1.2g、50~75%)を収得した。

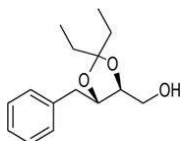
30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.85 (t, J =6.0, 3H), 0.92 (t, J =7.6, 3H), 1.66 (dq, J =7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd, J =6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, J =8.4, 1H), 4.32~4.37 (m, 1H), 7.23~7.32 (m, 5H)

【0309】

製造例264: ((4S, 5S)-5-ベンジル-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

40



((4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例261)に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例263)を用いた

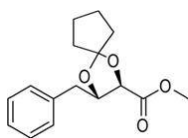
50

ことを除いては、製造例 2 6 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.8 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =1.9, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, J =6.2, 1H), 2.81 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.49~3.54 (m, 1H), 3.78~3.82 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0310】

製造例 2 6 5 : (2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

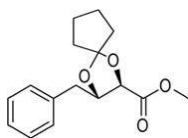


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 2 6 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.3 g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.61-1.79 (m, 5H), 1.85~1.92 (m, 3H), 3.00~3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J =7.2, 1H), 4.32 (dt, J =4.9, 7.0, 1H), 7.21~7.33 (m, 5H)

【0311】

製造例 2 6 6 : ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

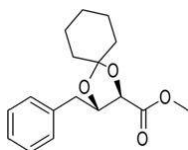


(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩（製造例 2 6 3）に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩（製造例 2 6 5）を用いたことを除いては、製造例 2 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.8 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J =6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.27~3.33 (m, 1H), 3.47~3.52 (m, 1H), 3.79~3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J =6.8, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0312】

製造例 2 6 7 : (2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

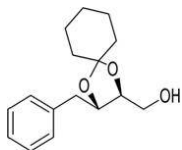


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5 g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.74 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J =7.6, 1H), 4.36~4.41 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0313】

製造例268：((2S, 3S) - 3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]デカン-2-イル)メタノール



((2R, 3S) - メチル-3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例265)に代えて、((2R, 3S) - メチル-3-ベンジル-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-カルボン酸塩(製造例267)を用いたことを除いては、製造例266と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、70~95%)を収得した。

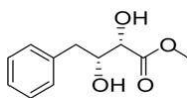
10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 13.6, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.52~3.56 (m, 1H), 3.80~3.84 (m, 1H), 4.10~4.15 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【0314】

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

20



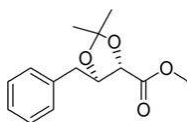
((E) - tert-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)に代えて、((E) - メチル-4-フェニルブト-2-エノエート(製造例259)を用いたことを除いては、製造例242と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.5g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =2.96 (ddd, J =7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J =5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J =1.4, 5.4, 1H), 7.23~7.34 (m, 5H)

30

【0315】

製造例270：((4S, 5R) - メチル-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩



((2R, 3S) - メチル-2, 3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例260)に代えて、((2S, 3R) - メチル-2, 3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(製造例269)を用いたことを除いては、製造例261と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.4g、70~95%)を収得した。

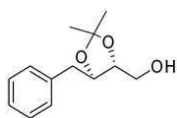
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0316】

製造例271：((4R, 5R) - 5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

50



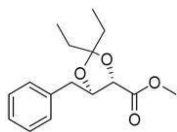
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 1) に代えて、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 7 0) を用いたことを除いては、製造例 2 6 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2. 7 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0317】

製造例 2 7 2 : (4 S, 5 R) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

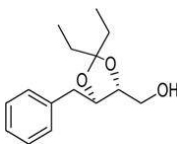
2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 0) に代えて、(2 S, 3 R) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 9) を用いたことを除いては、製造例 2 6 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 5 g、5 0 ~ 7 5 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.85 (t, J =6.0, 3H), 0.92 (t, J =7.6, 3H), 1.66 (dq, J =7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd, J =6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, J =8.4, 1H), 4.32~4.37 (m, 1H), 7.23~7.32 (m, 5H)

30

【0318】

製造例 2 7 3 : ((4 R, 5 R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 3) に代えて、(4 S, 5 R) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 7 2) を用いたことを除いては、製造例 2 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1. 2 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

40

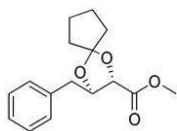
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =1.9, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, J =6.2, 1H), 2.81 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.49~3.54 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0319】

製造例 2 7 4 : (2 S, 3 R) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4

50

， 4] ノナン-2-カルボン酸塩

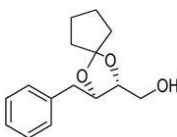


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例272と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.2 g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.61-1.79 (m, 5H), 1.85~1.92 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J =7.2, 1H), 4.32 (dt, J =4.9, 7.0, 1H), 7.21~7.33 (m, 5H)

【0320】

製造例275：（（2R, 3R）-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル）メタノール

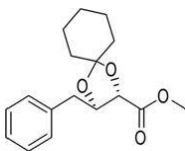


（2R, 3S）-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例265）に代えて、（2S, 3R）-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩（製造例274）を用いたことを除いては、製造例266と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.1 g、70～95%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J =6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.27~3.33 (m, 1H), 3.47~3.52 (m, 1H), 3.79~3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J =6.8, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0321】

製造例276：（（2S, 3R）-メチル-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]デカン-2-イル）メタノール

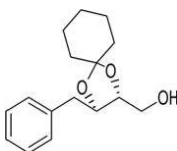


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例274と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.4 g、60～85%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54~1.74 (m, 10H), 2.99~3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J =7.6, 1H), 4.36~4.41 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【0322】

製造例277：（（2R, 3R）-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル）メタノール



(2 R, 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 267) に代えて、(2 S, 3 R) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 276) を用いたことを除いては、製造例 268 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J = 6.4, 13.6, 1H) 3.24~3.30 (m, 1H), 3.52~3.56 (m, 1H), 3.80~3.84 (m, 1H), 4.10~4.15 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【0323】

製造例 278 : (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン酸

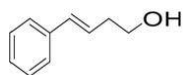


ピリジン (25.0 ml) 内に 2 - フェニルアセトアルデヒド (5.0 g、32.3 mmol) 及びマロン酸 (4.0 g、38.8 mmol) の攪拌溶液にピペリジンの触媒量 (0.64 ml、6.46 mmol) を添加した後、加熱して還流させた。3 時間後、結果混合物を室温に冷却させ減圧下で濃縮した。未精製生成物に 2 N HCl をゆっくり加えた。白色沈殿物をろ過し真空下で乾燥させて標題化合物 (3.5 g、55 ~ 80 %) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3.39 (d, J = 8.8, 2H), 6.31 (td, J = 7.9, 14.8, 1H), 6.94 (d, J = 16, 1H), 7.17~7.45 (m, 3H), 7.56~7.59 (m, 1H)

【0324】

製造例 279 : (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 1 - オール



THF (40 ml) 内 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (40.0 ml、20.0 mmol) の攪拌溶液に THF (5 ml) 内 (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン酸 (製造例 278、2.0 g、10.0 mmol) 溶液を 0 °C で滴下して添加した後、加熱して 0.5 時間還流させた。上記反応混合物を H_2O で 0 °C で反応を終了させ、セライトでろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.0 g、50 ~ 75 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2.55 (ddd, J = 4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82 (t, J = 5.8, 2H), 6.24 (td, J = 7.2, 15.7, 1H), 6.87 (d, J = 14.8, 1H), 7.12~7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 1.2, 8.0, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 9.2, 1H)

【0325】

製造例 280 : (E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルブト - 3 - エンイル オキシ) シラン

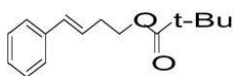


(E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236) に代えて、(E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 1 - オール (製造例 279) を用いたことを除いては、製造例 237 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、80 ~ 98 %) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d, J =6.4, 9H), 2.51 (q, J =4.5, 2H), 3.78 (t, J =6.6, 2H), 6.26 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d, J =15.6, 1H), 7.13~7.24 (m, 3H), 7.36 (dd, J =5.6, 12.4, 1H), 7.53 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0326】

製造例281: (E)-4-フェニルブト-3-エンイルピバレート



10

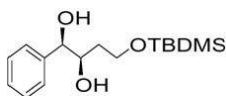
(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)に代えて、(E)-4-フェニルブト-3-エン-1-オール(製造例279)を用いたことを除いては、製造例238と実質的に同様の方法により、標題化合物(10.8g、75~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.22 (s, 9H), 2.57 (ddd, J =1.3, 6.7, 13.5, 2H), 4.22 (t, J =6.6, 2H), 6.19 (td, J =7.0, 16.0, 1H), 6.49 (d, J =16.0, 1H), 7.23~7.26 (m, 1H), 7.31~7.41 (m, 4H)

【0327】

製造例282: (1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1, 2-ジオール

20



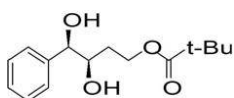
(E)-tert-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)に代えて、(E)-tert-ブチルジメチル(4-フェニルブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例280)を用いたことを除いては、製造例239と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 1H), 1.93~2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.22~7.26 (m, 1H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)

30

【0328】

製造例283: (3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-4-フェニルブチルピバレート



40

(E)-tert-ブチルジメチル(4-フェニルブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例280)に代えて、(E)-4-フェニルブト-3-エンイルピバレート(製造例281)を用いたことを除いては、製造例282と実質的に同様の方法により、標題化合物(8.7g、70~95%)を収得した。

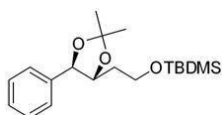
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J =2.4, 1H), 2.96 (d, J =3.2, 1H), 3.74~3.79 (m, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J =4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J =5.6, 1H), 7.31~7.41 (m, 5H)

【0329】

製造例284: tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-フェニル-2, 2-ジ

50

メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ) ジメチルシラン



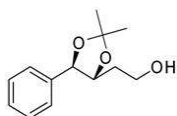
(2R, 3S)-メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 217) に代えて、(1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1, 2-ジオール (製造例 282) を用いたことを除いては、製造例 218 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、70~95%) を取得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J =3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J =8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

【0330】

製造例 285: 2-((4R, 5R)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エタノール



20

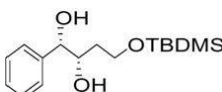
(2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (製造例 243) に代えて、tert-ブチル (2-((4R, 5R)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 284) を用いたことを除いては、製造例 244 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、80~95%) を取得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J =3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J =3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J =15.6, 1H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

30

【0331】

製造例 286: (1S, 2S)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1, 2-ジオール



40

(E)-tert-ブチルジメチル (5-フェニルペント-3-エンイルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E)-tert-ブチルジメチル (4-フェニルブト-3-エンイルオキシ) シラン (製造例 280) を用いたことを除いては、製造例 242 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、70~95%) を取得した。

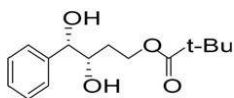
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.2~7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)

【0332】

製造例 287: (3S, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-フェニルブチルピバレール

50

ト



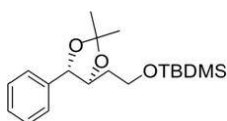
(E)-tert-ブチルジメチル(4-フェニルブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例280)に代えて、(E)-4-フェニルブト-3-エンイルピバレート(製造例281)を用いたことを除いては、製造例286と実質的に同様の方法により、標題化合物(10.4g、70~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J =2.4, 1H), 2.96 (d, J =3.2, 1H), 3.74~3.79 (m, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J =4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J =5.6, 1H), 7.31~7.41 (m, 5H)

【0333】

製造例288: tert-ブチル(2-((4S, 5S)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン



20

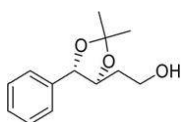
(1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1, 2-ジオール(製造例282)に代えて、(1S, 2S)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1, 2-ジオール(製造例286)を用いたことを除いては、製造例284と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J =3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J =8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

30

【0334】

製造例289: 2-((4S, 5S)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例284)に代えて、tert-ブチル(2-((4S, 5S)-5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例288)を用いたことを除いては、製造例285と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.4g、80~95%)を収得した。

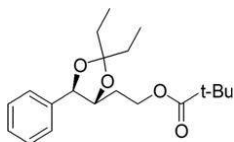
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J =3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J =3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J =15.6, 1H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

【0335】

製造例290: 2-((4R, 5R)-2, 2-ジエチル-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート

50



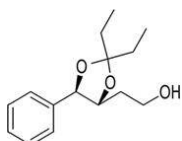
(4 R, 5 S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 3) に代えて、(3 R, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 2 8 3) を用いたことを除いては、製造例 2 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.6, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.5, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 3.87 (td, J =5.8, 8.8, 1H), 4.13~4.18 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 1H), 4.58 (d, J =8.8, 1H), 7.31~7.43 (m, 5H)

【0336】

製造例 2 9 1 : 2 - ((4 R, 5 R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



20

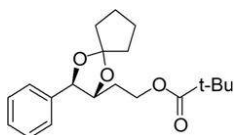
2 - ((2 R, 3 R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 5 7) に代えて、2 - ((4 R, 5 R) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 2 9 0) を用いたことを除いては、製造例 2 5 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, J =7.4, 3H), 1.07 (t, J =7.6, 3H), 1.79 (q, J =7.5, 2H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.38 (q, J =3.7, 1H), 3.75~3.87 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.63 (d, J =8.8, 1H), 7.32~7.43 (m, 5H)

30

【0337】

製造例 2 9 2 : 2 - ((2 R, 3 R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



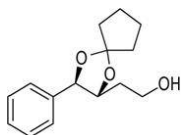
40

3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 2 9 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、60 ~ 85%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J =6.0, 8.4, 1H), 4.13 (td, J =7.0, 11.1, 1H), 4.24 (td, J =6.4, 11.2, 1H), 4.55 (d, J =8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0338】

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



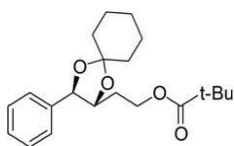
2-((4S, 5S)-2,2-diethyl-5-phenyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethyl pivalate (製造例 290) に代えて、2-((2R, 3R)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 292) を用いたことを除いては、製造例 291 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80~95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.81 (m, 4H), 1.87~2.07 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79~3.85 (m, 2H), 3.89~3.92 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32~7.41 (m, 5H)

【0339】

製造例 294: 2-((2R, 3R)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethyl pivalate



20

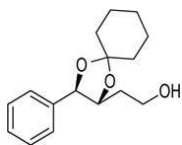
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 292 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、60~85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J=6.0, 8.4, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J=8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0340】

製造例 295: 2-((2R, 3R)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethanol

30



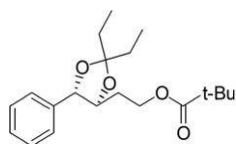
2-((2R, 3R)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 292) に代えて、2-((2R, 3R)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 294) を用いたことを除いては、製造例 293 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、80~95%) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.83 (m, 4H), 1.87-2.05 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79~3.85 (m, 2H), 3.86~3.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32~7.41 (m, 5H)

【0341】

製造例 296: 2-((4S, 5S)-2,2-diethyl-5-phenyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethyl pivalate

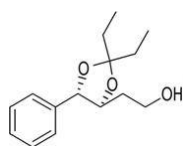


(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 283) に代えて、(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 287) を用いたことを除いては、製造例 290 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.6, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.5, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 1.91~1.98 (m, 2H), 3.87 (td, J =5.8, 8.8, 1H), 4.13~4.18 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 1H), 4.58 (d, J =8.8, H), 7.31~7.43 (m, 5H)

【0342】

製造例 297: 2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

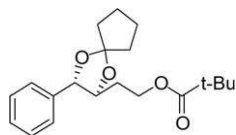


2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 294) に代えて、2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 296) を用いたことを除いては、製造例 295 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、80 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, J =7.4, 3H), 1.07 (t, J =7.6, 3H), 1.79 (q, J =7.5, 2H), 1.83~1.90 (m, 4H), 2.38 (q, J =3.7, 1H), 3.75~3.87 (m, 2H), 3.90~3.95 (m, 1H), 4.63 (d, J =8.8, 1H), 7.32~7.43 (m, 5H)

【0343】

製造例 298: 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 296 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.4 g、60 ~ 85%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.14 (s, 9H), 1.67~1.83 (m, 4H), 1.88~2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J =6.0, 8.4, 1H), 4.13 (td, J =7.0, 11.1, 1H), 4.24 (td, J =6.4, 11.2, 1H), 4.55 (d, J =8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0344】

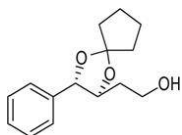
製造例 299: 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

10

20

30

40



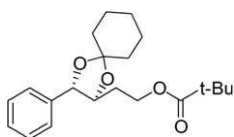
2-((4S, 5S)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethyl pivalate (製造例 296) に代えて、2-((2S, 3S)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 298) を用いたことを除いては、製造例 297 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、80~95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.81 (m, 4H), 1.87~2.07 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79~3.85 (m, 2H), 3.89~3.92 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32~7.41 (m, 5H)

【0345】

製造例 300: 2-((2S, 3S)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethyl pivalate



20

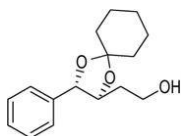
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 298 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.4 g、60~85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J=6.0, 8.4, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.21~4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J=8.4, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0346】

製造例 301: 2-((2S, 3S)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethanol

30



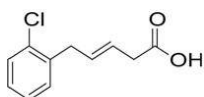
2-((2S, 3S)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 298) に代えて、2-((2S, 3S)-3-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)ethyl pivalate (製造例 300) を用いたことを除いては、製造例 299 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、80~95%) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.83 (m, 4H), 1.87~2.05 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79~3.85 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32~7.41 (m, 5H)

【0347】

製造例 302: (E)-5-(2-chlorophenyl)pent-3-enoic acid



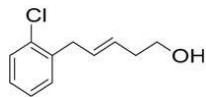
50

ヒドロ桂皮酸アルデヒドに代えて、3-(2-クロロフェニル)プロパナール(Propanal)を用いたことを除いては、製造例235と実質的に同様の方法により、標題化合物(6.1g、70~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.15 (dd, J =0.8, 6.8, 2H), 3.53 (d, J =6.4, 2H), 5.61~5.69 (m, 1H), 5.75~5.82 (m, 1H) 7.16~7.28 (m, 3H), 7.36~7.38 (m, 1H)

【0348】

製造例303: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール



10

(E)-5-フェニルペント-3-エン酸(製造例235)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン酸(製造例302)を用いたことを除いては、製造例236と実質的に同様の方法により、標題化合物(4.6g、70~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =2.33 (dq, J =1.0, 6.5, 2H), 3.50 (dd, J =1.8, 5.0, 2H), 3.67 (q, J =6.0, 2H), 5.45~5.53 (m, 1H), 5.70~5.77 (m, 1H), 7.15~7.37 (m, 4H)

【0349】

製造例304: (E)-tert-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルオキシ)ジメチルシラン



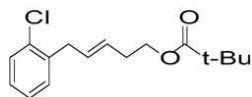
20

(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いたことを除いては、製造例237と実質的に同様の方法により、標題化合物(4.9g、75~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.60 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.28 (dq, J =1.0, 6.7, 2H), 3.47 (d, J =6.4, 2H), 3.65 (t, J =6.8, 2H), 5.49~5.56 (m, 1H), 5.62~5.70 (m, 1H), 7.14~7.36 (m, 4H)

【0350】

製造例305: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルピバレート



30

40

(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いたことを除いては、製造例238と実質的に同様の方法により、標題化合物(7.2g、75~95%)を収得した。

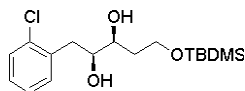
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 2.36 (q, J =6.7, 2H), 3.45 (d, J =6.4, 2H), 4.08 (t, J =6.6, 2H), 5.43~5.50 (m, 1H), 5.63~5.70 (m, 1H), 7.12~7.35 (m, 4H)

【0351】

製造例306: (2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1

50

-(2-クロロフェニル)ペンタン-2,3-ジオール



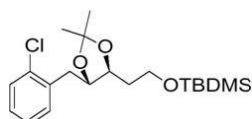
(E)-tert-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)に代えて、(E)-tert-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルオキシ)ジメチルシラン(製造例304)を用いたことを除いては、製造例239と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.8g、90%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, J =6.0, 1H), 2.93 (dd, J =8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd, J =4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d, J =3.2, 1H), 3.76~3.96 (m, 4H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0352】

製造例307: (2-(4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ(tert-ブチル)ジメチルシラン



20

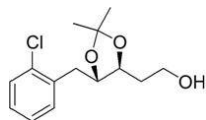
(2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルペンタン-2,3-ジオール(製造例239)に代えて、(2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ペンタン-2,3-ジオール(製造例306)を用いたことを除いては、製造例240と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.6g、75~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, J =6.5, 2H), 3.05 (dq, J =5.8, 15.1, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.97~4.02 (m, 1H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

30

【0353】

製造例308: 2-(4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



(2-(4S, 5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ(tert-ブチル)ジメチルシラン(製造例240)に代えて、(2-(4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ(tert-ブチル)ジメチルシラン(製造例307)を用いたことを除いては、製造例241と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.2g、80~95%)を収得した。

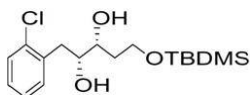
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J =5.4, 1H), 2.82 (dd, J =5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.86 (dt, J =3.2, 8.4, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

【0354】

50

製造例 309: (2R, 3R) - 5 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) ペンタン-2, 3-ジオール



(E) - tert-ブチルジメチル (5-フェニルペント-3-エンイルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E) - tert-ブチル (5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルオキシ) ジメチルシラン (製造例 304) を用いたことを除いては、製造例 242 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.4 g、90%) を取得した。

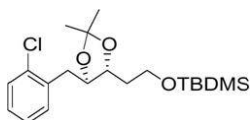
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87~1.96 (m, 1H), 2.64 (d, J=6.0, 1H) 2.93 (dd, J=8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd, J=4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d, J=3.2, 1H), 3.76~3.96 (m, 4H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.35~7.39 (m, 2H)

【0355】

製造例 310: (2-(4R, 5R) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ (tert-ブチル) ジメチルシラン

20



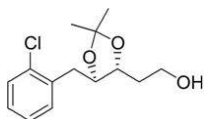
(2S, 3S) - 5 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) ペンタン-2, 3-ジオール (製造例 306) に代えて、(2R, 3R) - 5 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) ペンタン-2, 3-ジオール (製造例 309) を用いたことを除いては、製造例 307 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.6 g、70~95%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, J=6.5, 2H), 3.05 (dq, J=5.8, 15.1, 2H), 3.70~3.80 (m, 2H), 3.86~3.93 (m, 1H), 8.97~4.02 (m, 1H) 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

30

【0356】

製造例 311: 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エタノール



40

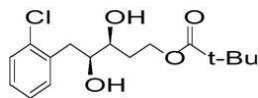
(2-(4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ (tert-ブチル) ジメチルシラン (製造例 240) に代えて、(2-(4S, 5S) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ (tert-ブチル) ジメチルシラン (製造例 307) を用いたことを除いては、製造例 241 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0 g、80~95%) を取得した。

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

50

【0357】

製造例312：(3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート



(E) - tert - ブチル (5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルオキシ) ジメチルシラン (製造例304) に代えて、(E) - 5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルピバレート (製造例305) を用いたことを除いては、製造例306と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

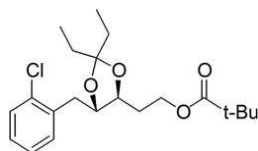
10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.16 (s, 9H), 1.85~1.91 (m, 2H), 2.17 (d, J =6.0, 1H), 2.73 (d, J =5.2, 1H), 2.91 (dd, J =8.4, 13.6, 1H), 3.08 (dd, J =5.6, 13.6, 1H), 3.52~3.55 (m, 1H), 3.77~3.80 (m, 1H), 4.11~4.19 (m, 1H), 4.37~4.41 (m, 1H), 7.18~7.23 (m, 2H), 7.31 (dd, J =2.2, 7.0, 1H), 7.36 (dd, J =1.8, 7.4, 1H)

【0358】

製造例313：2 - ((4S, 5S) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジエチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) エチルピバレート

20



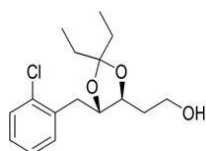
(3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-フェニルペンチルピバレート (製造例245) に代えて、(3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート (製造例312) を用いたことを除いては、製造例246と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.90 (t, J =7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.70~1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J =5.6, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.94~3.99 (m, 1H), 4.15~4.25 (m, 2H), 7.18~7.24 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

30

【0359】

製造例314：2 - ((4S, 5S) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) エタノール



40

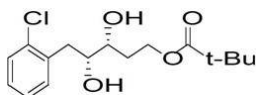
2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2-ジエチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) エチルピバレート (製造例246) に代えて、2 - ((4S, 5S) - 5 - (2-クロロベンジル) - 2, 2-ジエチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) エチルピバレート (製造例313) を用いたことを除いては、製造例247と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =2.5, 7.5, 6H), 1.46-1.79 (m, 6H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J =5.6, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.98~4.06 (m, 1H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0360】

50

製造例 315: (3R, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート



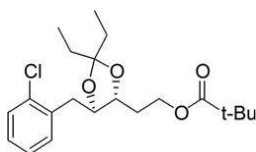
(E)-tert-butyl (5-(2-chlorophenyl)pent-3-en-1-yl)oxyacetate (製造例 304) に代えて、(E)-5-(2-chlorophenyl)pent-3-en-1-ylピバレート (製造例 305) を用いたことを除いては、製造例 309 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.4 g、70~95%) を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, J =6.0, 1H), 2.93 (dd, J =8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd, J =4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d, J =3.2, 1H), 3.76~3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0361】

製造例 316: 2-((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート



20

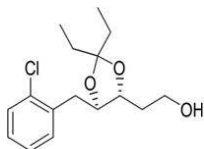
(3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート (製造例 312) に代えて、(3R, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)ペンチルピバレート (製造例 315) を用いたことを除いては、製造例 313 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.90 (t, J =7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.70~1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J =5.6, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.94~3.99 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.18~7.24 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

30

【0362】

製造例 317: 2-((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



40

2-((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート (製造例 313) に代えて、2-((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート (製造例 316) を用いたことを除いては、製造例 314 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80~95%) を収得した。

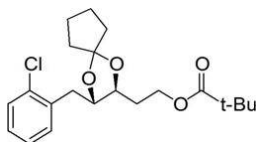
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =2.5, 7.5, 6H), 1.46-1.79 (m, 6H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J =5.6, 2H), 3.88~3.93 (m, 1H), 3.98~4.06 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.35~7.39 (m, 2H)

【0363】

製造例 318: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキ

50

サスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル)エチルピバレート

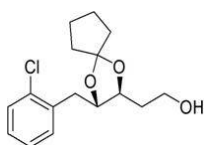


３－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例３１３と実質的に同様の方法により、標題化合物（１．２ｇ、６０～８５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J =6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【０３６４】

製造例３１９：２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（２－クロロベンジル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル)エタノール

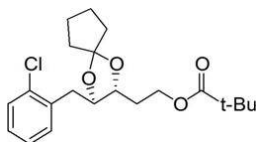


２－（（４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－クロロベンジル）－２，２－ジエチル－１，３－ジオキサラン－４－イル)エチルピバレート（製造例３１６）に代えて、２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（２－クロロベンジル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル)エチルピバレート（製造例３１８）を用いたことを除いては、製造例３１７と実質的に同様の方法により、標題化合物（０．７ｇ、８０～９５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.62~1.74 (m, 6H), 1.75~1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J =5.6, 1H), 3.03~3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J =5.6, 1H), 3.88~3.95 (m, 1H), 3.97~4.06 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【０３６５】

製造例３２０：２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－クロロベンジル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル)エチルピバレート

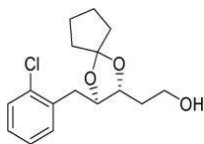


３－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例３１６と実質的に同様の方法により、標題化合物（１．４ｇ、６０～８５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J =6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【０３６６】

製造例３２１：２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－クロロベンジル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル)エタノール



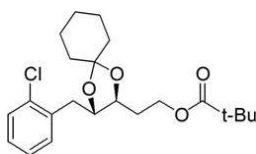
2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)に代えて、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例320)を用いたことを除いては、製造例319と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、80~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.62-1.74 (m, 6H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J=5.6, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88~3.95 (m, 1H), 3.97~4.06 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0367】

製造例322: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート



20

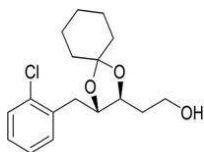
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例318と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.1g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 1.58-1.61 (m, 8H), 1.77 (q, J=6.8, 2H), 3.07 (d, J=6.0, 2H), 3.81~3.88 (m, 1H), 3.96~4.01 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【0368】

製造例323: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エタノール

30



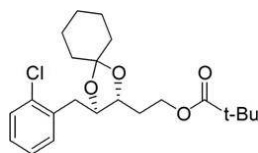
2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例320)に代えて、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例322)を用いたことを除いては、製造例321と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.51-1.64 (m, 8H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.59~2.63 (m, 1H), 3.06 (d, J=6.0, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.89~3.94 (m, 1H), 3.99~4.04 (m, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 2H)

【0369】

製造例324: 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート



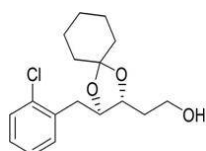
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 2 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5 g、60～85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.21 (s, 9H), 1.58~1.61 (m, 8H), 1.77 (q, J=6.8, 2H), 3.07 (d, J=6.0, 2H), 3.81~3.88 (m, 1H), 3.96~4.01 (m, 1H), 4.16~4.22 (m, 2H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

10

【0370】

製造例 3 2 5：2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エタノール



2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート（製造例 3 2 2）に代えて、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート（製造例 3 2 4）を用いたことを除いては、製造例 3 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.9 g、80～95%）を収得した。

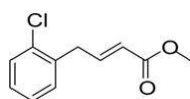
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.51~1.64 (m, 8H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.59~2.63 (m, 1H), 3.06 (d, J=6.0, 2H), 3.76~3.78 (m, 2H), 3.89~3.94 (m, 1H), 3.99~4.04 (m, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 2H)

【0371】

製造例 3 2 6：(E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブト-2-エノエート

30



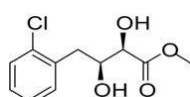
フェニルアセトアルデヒドに代えて、2-クロロフェニルアセトアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 2 5 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物（5.0 g、65～85%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=3.47 (d, J=6.8, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d, J=15.4, 1H), 7.06 (dt, J=15.4, 6.8, 1H), 7.12~7.28 (m, 4H)

【0372】

40

製造例 3 2 7：(2R, 3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシブタノエート



(E)-メチル-4-フェニルブト-2-エノエート（製造例 2 5 9）に代えて、(E)-メチル-4-(2-クロロフェニル)ブト-2-エノエート（製造例 3 2 6）を用いたことを除いては、製造例 2 6 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.0 g、

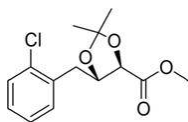
50

70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.08-3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, J =1.6, 5.2, 1H), 4.28~4.34 (m, 1H), 7.20~7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.39~7.41 (m, 1H)

【0373】

製造例328: (4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



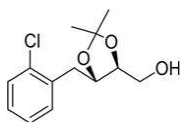
10

(2R, 3S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート (製造例260)に代えて、(2R, 3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート (製造例327)を用いたことを除いては、製造例261と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.6 g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.11 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.50 (dt, J =4.0, 7.6, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.36~7.40 (m, 2H)

【0374】

製造例329: ((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



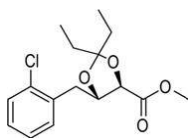
20

(4R, 5S)-メチル-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例261)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例328)を用いたことを除いては、製造例262と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.5 g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.43 (s, 6H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.45 (ddd, J =4.6, 7.4, 12.0, 1H), 3.68 (ddd, J =3.2, 5.2, 12.0, 1H), 3.91 (ddd, J =3.3, 4.7, 8.0, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 7.20~7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)

【0375】

製造例330: (4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



30

40

(2R, 3S)-メチル-2,3-ジヒドロキシ-4-フェニルブタノエート (製造例260)に代えて、(2R, 3S)-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシブタノエート (製造例327)を用いたことを除いては、製造例263と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.8 g、50～75%)を収得した。

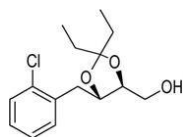
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (t, J =7.4, 6H), 1.67~1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, J =8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, J =8.4, 1H),

50

4.42~4.47 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H)

【0376】

製造例331: ((4S, 5S)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



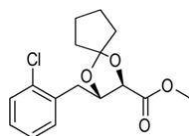
10

((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例328)に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例330)を用いたことを除いては、製造例329と同様の方法により、標題化合物(0.6g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (dt, J =2.1, 7.5, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J =4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd, J =3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18~4.24 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【0377】

製造例332: (2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩



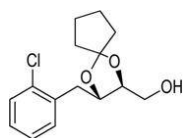
20

3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例330と同様の方法により、標題化合物(0.8g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.65~1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J =7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd, J =4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, J =7.2, 1H), 4.41~4.46 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.35~7.40 (m, 2H)

【0378】

製造例333: ((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール



30

40

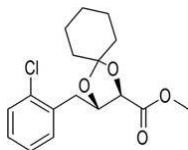
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例330)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例332)を用いたことを除いては、製造例331と同様の方法により、標題化合物(0.6g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.69-1.74 (m, 3H), 1.77~1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, J =6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42~3.48 (m, 1H), 3.61~3.66 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 4.19 (q, J =6.8, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.34~7.40 (m, 2H)

50

【0379】

製造例334：(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロベンジル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩

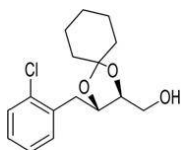


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例332と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、60～85%)を収得した。 10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54–1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.46~4.51 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

【0380】

製造例335：((2S, 3S)－3－(2－クロロベンジル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－イル)メタノール

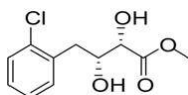


(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロベンジル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 4]ノナン－2－カルボン酸塩(製造例332)に代えて、(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロベンジル)－1, 4－ジオキサスピロ[4, 5]デカン－2－カルボン酸塩(製造例334)を用いたことを除いては、製造例333と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38–1.45 (m, 2H), 1.58~1.63 (m, 8H), 1.84 (q, J =4.3, 1H), 3.11(ddd, J =7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd, J =4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 4.21~4.26 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H) 30

【0381】

製造例336：(2S, 3R)－メチル－4－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシブタノエート

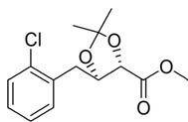


(E)－メチル－4－フェニルブト－2－エノエート(製造例259)に代えて、(E)－メチル－4－(2－クロロフェニル)ブト－2－エノエート(製造例326)を用いたことを除いては、製造例269と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.5g、70～95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.08–3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, J =1.6, 5.2, 1H), 4.28~4.34 (m, 1H), 7.20~7.27 (m, 2H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.39~7.41 (m, 1H)

【0382】

製造例337：(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロベンジル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩 50



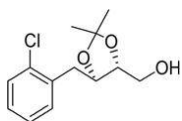
(2R, 3S)－メチル－4－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシブタノエート（製造例 3 2 7）に代えて、(2S, 3R)－メチル－4－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシブタノエート（製造例 3 3 6）を用いたことを除いては、製造例 3 2 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物（3. 4 g、7 0～9 5 %）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0383】

製造例 3 3 8: ((4R, 5R)－5－(2－クロロベンジル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール



20

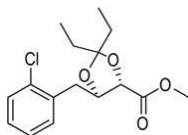
(2R, 3S)－メチル－3－(2－クロロベンジル)－1, 4－ジオキサスピロ〔4, 5〕デカン－2－カルボン酸塩（製造例 3 3 4）に代えて、(4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロベンジル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 3 3 7）を用いたことを除いては、製造例 3 3 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2. 7 g、7 0～9 5 %）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

30

【0384】

製造例 3 3 9: (4S, 5R)－メチル－5－(2－クロロベンジル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



40

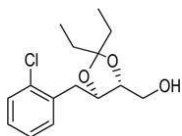
(2R, 3S)－メチル－4－(2－クロロフェニル)－2, 3－ジヒドロキシブタノエート（製造例 3 2 7）に代えて、(2S, 3R)－メチル－2, 3－ジヒドロキシ－4－フェニルブタノエート（製造例 3 3 6）を用いたことを除いては、製造例 3 3 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0. 6 g、5 0～7 5 %）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (t, J =7.4, 6H), 1.67-1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, J =8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, J =8.4, 1H), 4.42~4.47 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H)

【0385】

製造例 3 4 0: ((4R, 5R)－5－(2－クロロベンジル)－2, 2－ジエチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル) メタノール

50



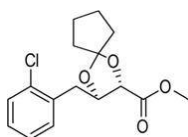
(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例337)に代えて、(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例339)を用いたことを除いては、製造例338と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、70~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (dt, J =2.1, 7.5, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J =4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd, J =3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18~4.24 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【0386】

製造例341: (2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩



20

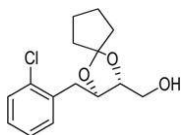
3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例339と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.65-1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J =7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd, J =4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, J =7.2, 1H), 4.41~4.46 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)

【0387】

30

製造例342: ((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メタノール



(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例339)に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩(製造例341)を用いたことを除いては、製造例340と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.4g、70~95%)を収得した。

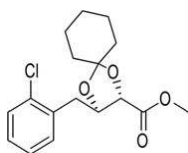
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.69-1.74 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, J =6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42~3.48 (m, 1H), 3.61~3.66 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 4.19 (q, J =6.8, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.34~7.40 (m, 2H)

【0388】

製造例343: (2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩

50



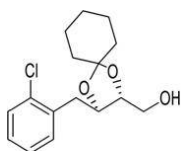
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 4 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、60~85%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.46~4.51 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

10

【0389】

製造例 3 4 4: ((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メタノール



((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸塩 (製造例 3 4 1) に代えて、((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-カルボン酸塩 (製造例 3 4 3) を用いたことを除いては、製造例 3 4 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、70~95%) を収得した。

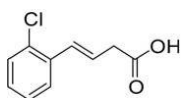
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 8H), 1.84 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd, J =4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)

【0390】

製造例 3 4 5: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン酸

30



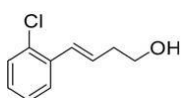
フェニルアセトアルデヒドに代えて、2-(2-クロロフェニル)アセトアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 2 7 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.0 g、55~80%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.39 (d, J =8.8, 2H), 6.31 (td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.94 (d, J =16, 1H), 7.17~7.45 (m, 3H), 7.56~7.59 (m, 1H)

40

【0391】

製造例 3 4 6: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-オール



(E)-4-フェニルブト-3-エン酸 (製造例 2 7 8) に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン酸 (製造例 3 4 5) を用いたことを除いては、製造例 2 7 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、55~80%) を収得した

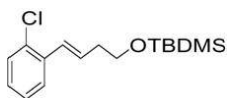
50

。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =2.55 (ddd, J =4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82 (t, J =5.8, 2H), 6.24 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.87 (d, J =14.8, 1H), 7.12~7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, J =1.2, 8.0, 1H), 7.52 (dd, J =1.6, 9.2, 1H)

【0392】

製造例347: (E)-tert-ブチルジメチル(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン



10

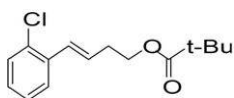
(E)-4-フェニルブト-3-エン-1-オール(製造例279)に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-オール(製造例346)を用いたことを除いては、製造例280と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.1g、80~98%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d, J =6.4, 9H), 2.51 (q, J =4.5, 2H), 3.78 (t, J =6.6, 2H), 6.26 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d, J =15.6, 1H), 7.13~7.24 (m, 3H), 7.36 (dd, J =5.6, 12.4, 1H), 7.53 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

20

【0393】

製造例348: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルピバレート



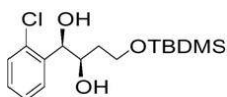
(E)-4-フェニルブト-3-エン-1-オール(製造例279)に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-オール(製造例346)を用いたことを除いては、製造例281と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.5g、75~95%)を収得した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 2.55~2.64 (m, 2H), 4.24 (t, J =6.4, 2H), 6.18 (td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.86 (d, J =16.0, 1H), 7.22~7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, J =3.6, 10.8, 1H), 7.51 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

【0394】

製造例349: (1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール



40

(E)-tert-ブチルジメチル(5-フェニルペント-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)に代えて、(E)-tert-ブチルジメチル(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例347)を用いたことを除いては、製造例282と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

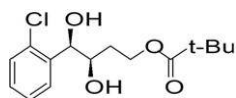
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 1H), 1.93~2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.2

50

2~7.26 (m, 1H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J=1.2, 7.6, 1H)

【0395】

製造例350: (3R, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート

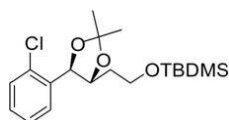


(E) - tert-ブチルジメチル-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン (製造例347) に代えて、(E) - 4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルピバレート (製造例348) を用いたことを除いては、製造例349と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.2 g、70~95%) を収得した。

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

【0396】

製造例351: tert-ブチル(2-((4R, 5R) - 5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン

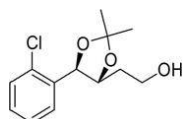


(1R, 2R) - 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1-フェニルブタン-1, 2-ジオール (製造例282) に代えて、(1R, 2R) - 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール (製造例349) を用いたことを除いては、製造例284と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.8 g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J=3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0397】

製造例352: 2-((4R, 5R) - 5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



tert-ブチル(2-((4R, 5R) - 5-フェニル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン (製造例284) に代えて、tert-ブチル(2-((4R, 5R) - 5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン (製造例351) を用いたことを除いては、製造例285と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、80~95%) を収得した。

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

10

20

30

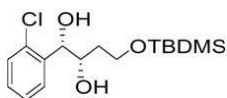
40

50

1H), 7.22~7.27 (m, 1H) 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0398】

製造例353: (1S, 2S) - 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール

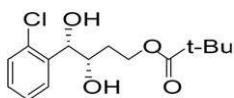


(E) - tert-ブチルジメチル (4-フェニルブト-3-エンイルオキシ) シラン (製造例280) に代えて、(E) - tert-ブチルジメチル (4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ) シラン (製造例347) を用いたことを除いては、製造例286と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7g、70~95%) を収得した。

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

【0399】

製造例354: (3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート

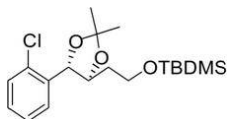


((E) - tert-ブチルジメチル (4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ) シラン (製造例347) に代えて、(E) - 4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルピバレート (製造例348) を用いたことを除いては、製造例353と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0g、70~95%) を収得した。

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

【0400】

製造例355: tert-ブチル (2-((4S, 5S) - 5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) エトキシ) ジメチルシラン



(1R, 2R) - 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール (製造例349) に代えて、(1S, 2S) - 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール (製造例353) を用いたことを除いては、製造例351と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J=3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.6,

10

20

30

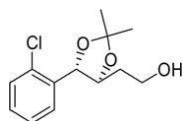
40

50

7.6, 1H)

【0401】

製造例356：2-((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール

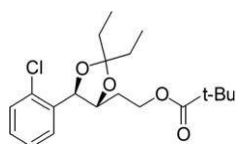


tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例351)に代えて、tert-ブチル(2-((4S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例355)を用いたことを除いては、製造例352と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.3g、80~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J =3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J =3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J =15.6, 1H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

【0402】

製造例357：2-((4R, 5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート

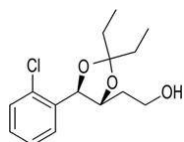


(3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシ-4-フェニルブチルピバレート(製造例283)に代えて、(3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート(製造例350)を用いたことを除いては、製造例290と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.6, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J =3.7, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J =8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0403】

製造例358：2-((4R, 5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート



2-((4R, 5R)-2,2-ジエチル-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例290)に代えて、2-((4R, 5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例357)を用いたことを除いては、製造例291と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.6g、80~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.02 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.4, 3H), 1.80 (q, J =7.5, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.37 (q, J =3.7, 1H), 3.76~8.95

10

20

30

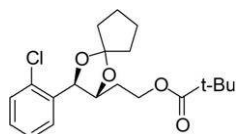
40

50

(m, 3H), 5.23 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.27 (m, 1H), 7.32~7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, J=1.8, 7.8, 1H)

【0404】

製造例359：2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート



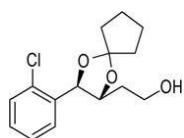
10

3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例357と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.17 (s, 9H), 1.58-2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, J=3.8, 8.2, 8.2, 1H), 4.11~4.28 (m, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 7.20~7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, J=1.6, 8.0, 1H)

【0405】

製造例360：2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール



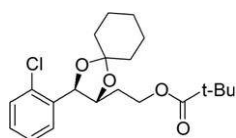
20

2-((4R, 5R)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)エチルピバレート(製造例357)に代えて、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例359)を用いたことを除いては、製造例358と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、80~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.72-1.90 (m, 4H), 1.93~1.98 (m, 6H), 2.28 (q, J=3.7, 1H), 3.76~3.93 (m, 3H), 5.18 (d, J=8.0, 1H), 7.24~7.29 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.8, 7.8, 1H)

【0406】

製造例361：2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルピバレート



40

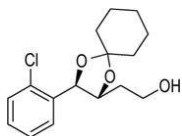
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例359と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.0g、60~85%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.70-1.94 (m, 10H), 2.06~2.09 (m, 2H), 3.86 (dt, J=3.5, 8.5, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 5.18 (d, J=8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J=1.4, 7.8, 1H)

【0407】

製造例362：2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール

50



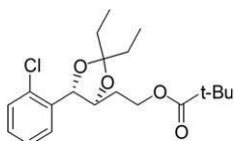
2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例359)に代えて、2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例361)を用いたことを除いては、製造例360と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.6g、80~95%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.42~1.50 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 5H), 1.82~1.89 (m, 5H), 2.41 (q, J =3.9, 1H), 3.78~3.96 (m, 3H), 5.25 (d, J =8.4, 1H) 7.21~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0408】

製造例363: 2-((4S, 5S)-2, 2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート



20

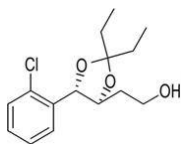
(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート(製造例350)に代えて、(3S, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート(製造例354)を用いたことを除いては、製造例357と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.6, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J =3.7, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J =8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

30

【0409】

製造例364: 2-((4S, 5S)-2, 2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



2-((4R, 5R)-2, 2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例357)に代えて、2-((4S, 5S)-2, 2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例363)を用いたことを除いては、製造例358と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.5g、80~95%)を収得した。

40

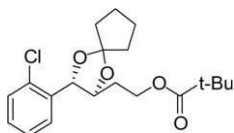
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.02 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.4, 3H), 1.80 (q, J =7.5, 2H), 1.86~1.91 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.37 (q, J =3.7, 1H), 3.76~3.95 (m, 3H), 5.23 (d, J =8.4, 1H), 7.25~7.27 (m, 1H), 7.32~7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, J =1.8, 7.8, 1H)

【0410】

製造例365: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキ

50

サスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル）エチルピバレート

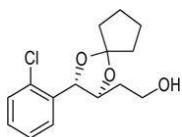


３－ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例３６３と実質的に同様の方法により、標題化合物（０．６ｇ、６０～８５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.17 (s, 9H), 1.58-2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, J =3.8, 8.2, 8.2, 1H), 4.11~4.28 (m, 2H), 5.13 (d, J =8.0, 1H), 7.20~7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, J =1.6, 8.0, 1H)

【０４１１】

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

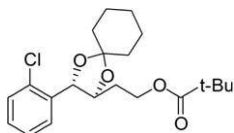


２－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジエチル－５－（２－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－４－イル）エチルピバレート（製造例３６３）に代えて、２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（２－クロロフェニル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，４〕ノナン－２－イル）エチルピバレート（製造例３６５）を用いたことを除いては、製造例３６４と実質的に同様の方法により、標題化合物（０．４ｇ、８０～９５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.72-1.90 (m, 4H), 1.93~1.98 (m, 6H), 2.28 (q, J =3.7, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 5.18 (d, J =8.0, 1H), 7.24~7.29 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.8, 7.8, 1H)

【０４１２】

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



シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例３６６と実質的に同様の方法により、標題化合物（０．７ｇ、６０～８５％）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.70~1.94 (m, 10H), 2.06~2.09 (m, 2H), 3.86 (dt, J =3.5, 8.5, 1H), 4.16~4.26 (m, 2H), 5.18 (d, J =8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【０４１３】

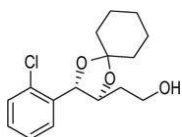
製造例３６８：２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－クロロフェニル）－１，４－ジオキサスピロ〔４，５〕デカン－２－イル）エタノール

10

20

30

40



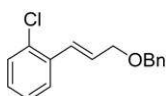
2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例365)に代えて、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル)エチルピバレート(製造例367)を用いたことを除いては、製造例366と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.4g、80~95%)を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.42~1.50 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 5H), 1.82~1.89 (m, 5H), 2.41 (q, J =3.9, 1H), 3.78~3.96 (m, 3H), 5.25 (d, J =8.4, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【0414】

製造例369: (E)-1-(3(ベンジルオキシ)プロプ-1-エンイル)-2-クロロベンゼン



20

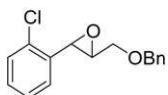
THF内に(E)-3-(2-クロロフェニル)プロプ-2-エン-1-オール(製造例1、5.3g、31.6mmol)溶液にNaH(ミネラルオイル中60%、0.91g、37.7mmol)及びベンジルブロミド(4.12ml、34.8mmol)を0℃で連続して加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。反応混合物を H_2O で0℃で反応を終了させた後、EtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層を H_2O で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(4.94g、70~90%)を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.57 (dd, J =7.76, 2, 1H), 7.42~7.13 (m, 3H), 7.05 (d, J =16Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (dd, J =6, 1.6, 2H)

30

【0415】

製造例370: (±)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン



CH_2Cl_2 (110ml)内に(E)-1-(3-(ベンジルオキシ)プロプ-1-エンイル)-2-クロロベンゼン(製造例369、4.94g、22mmol)溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸(70~75%、8g、33mmol)を0℃で少しずつ(portionwise)加えた。この混合物を18時間室温で攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。上記反応混合物を H_2O で0℃で反応を終了させた上でEtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層を飽和 NaHCO_3 、 H_2O で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(4.3g、60~80%)を生成した。

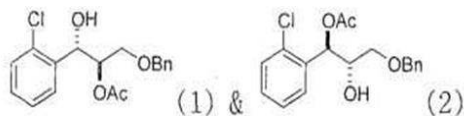
40

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

50

【0416】

製造例371: (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル & (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート



10

酢酸(78ml)内に(±)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン(製造例370、4.3g、15.6mmol)溶液に硝酸セリウムアンモニウム(1.71g、3.1mmol)を室温に加えた。この混合物を18時間室温で攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。上記反応混合物を飽和NaHCO₃で0℃でpH7に反応を終了させた上でEtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層をH₂Oで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(1)(1.2g、23%)、(2)(1.8g、34%)を生成した。

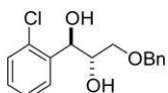
20

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

(2) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.24 (m, 9H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.24~4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 2.10 (s, 3H)

【0417】

製造例372: (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール(アンチ混合物)



30

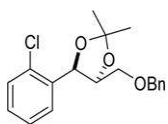
MeOH(36ml)及びH₂O(4ml)内に(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル及び(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート(製造例371、3g、8.9mmol)溶液にK₂CO₃(3.69g、26.7mmol)を0℃に加えた。この混合物を1.5時間0℃で攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。上記反応混合物をH₂Oで0℃で反応を終了させた上でEtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層をH₂Oで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(2.4g、80~95%)を生成した。

40

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

【0418】

製造例373: (±)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン

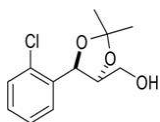


CH₂Cl₂ (40 ml) 内に (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1, 2-ジオール (製造例 372、2.4 g、8.2 mmol) 溶液に p-トルエンスルホンクロリド (15.2 g、0.08 mmol) 及び 2, 2-ジメトキシプロパン (8.4 ml、9.84 mmol) を 0℃ で連続して加えた。上記混合物を 1.5 時間室温で攪拌した。TLC で SM の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を H₂O で反応を終了させた上で EtOAc で抽出した。水層を EtOAc で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (2.2 g、75~90%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

【0419】

製造例 374: 5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メタノール (SR & RS 混合物)

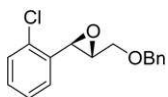


EtOAc (33 ml) 内で (±)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン (製造例 375、2.2 g、6.6 mmol) にカーボン担持 10% Pd/C (0.11 g) を室温で加えた。上記混合物を室温で H₂ (g) 下で 1 時間攪拌した。TLC で SM の完全な消耗を見せた。上記反応混合物をセライトパッドでろ過した後、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.5 g、80~95%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, J=7.4, 1.6, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

【0420】

製造例 375: (2R, 3R)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン



ACN-DMM (3:1、v/v) (185 ml) 内で (E)-1-(3-(ベンジルオキシ)プロプ-1-エンイル)-2-クロロベンゼン (製造例 369、4.16 g、18.58 mmol) 及び 1, 2; 4, 5-ジ-オ-イソプロピリデン-β-D-エリトロ-2, 3-ヘキソジウロ-2, 6-ピラノース (5.76 g、22.30 mmol) 溶液にバッファー (4 × 10⁻⁴ M EDTA 水溶液中 0.2 M K₂CO₃-AcOH、バッファー pH=8.0) (185 ml) 及び Bu₄NHSO₄ (0.26 g、0.75 mmol) を加えた。この混合物を 0℃ に冷却させた後、4 × 10⁻⁴ M EDTA 水溶液 (100 ml) 中にオキソン (15.76 g、25.64 mmol) 溶液及び H₂O (100 ml) 内に K₂CO₃ (13.6 g、98.47 mmol) 溶液をシリンジポンプを通

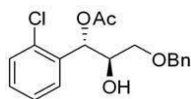
してそれぞれ 3.5 時間 0℃で滴下して加えた。この反応混合物を 14 時間 0℃で攪拌した。反応混合物を H₂O で反応を終了させた上で EtOAc で抽出した。水層を EtOAc で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (2.9 g、50～65%) を生成した。

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

【0421】

製造例 376: (1S, 2R)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピルアセテート

10



酢酸 (55 ml) 内で (2R, 3R)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン (製造例 375、2.9 g、10.55 mmol) 溶液に硝酸セリウムアンモニウム (1.15 g、2.11 mmol) を室温で加えた。上記混合物を 18 時間室温で攪拌した。TLC で SM の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を飽和 NaHCO₃ で 0℃で pH 7 に反応を終了させた上で EtOAc で抽出した。水層を EtOAc で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.2 g、30～50%) を生成した。

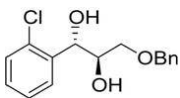
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 3.67-3.55 (m, 2H), 4.24~4.22 (m, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 9H)

【0422】

製造例 377: (1S, 2R)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1, 2-ジオール

30



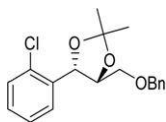
MeOH (16.2 ml) 及び H₂O (1.8 ml) 内に (1S, 2R)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピルアセテート (製造例 376、1.2 g、3.58 mmol) 溶液に K₂CO₃ (1.48 g、10.74 mmol) を 0℃で加えた。上記混合物を 1.5 時間 0℃で攪拌した。TLC で SM の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を H₂O で 0℃で反応を終了させた上で EtOAc で抽出した。水層を EtOAc で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.0 g、80～100%) を生成した。

40

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

【0423】

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

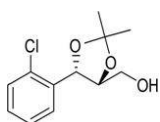


(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール(製造例372)に代えて、(1S, 2R)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール(製造例377)を用いたことを除いては、製造例373と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.77g、80~100%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6Hz, 1H)

【0424】

製造例379: ((4R, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

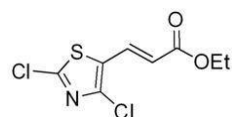


(±)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(製造例373)に代えて、((4R, 5S)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(製造例378)を用いたことを除いては、製造例374と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.58g、80~100%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)

【0425】

製造例380: (E)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)アクリレート

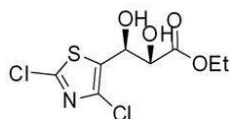


THF (200ml) 内に 2,4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒド (5.0g、27.5mmol) の攪拌溶液にトリエチルホスホノ酢酸 (6.6ml、32.9mmol) 及び水酸化リチウム (0.79ml、3.9mmol)、4A分子篩 (molecular sieve) 5g を室温で N_2 下で加えた。上記混合物を3時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈させ、水で洗浄して無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (6.1g、80~95%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.22 (q, $J=12.5$, 3H), 4.23 (q, $J=7.0$, 2H), 6.54 (d, $J=16$, 1H), 7.54 (d, $J=16$, 1H)

【0426】

製造例381: (2S, 3S)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



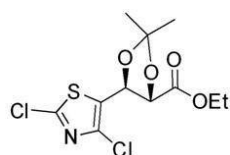
(E)-1-chloro-2-(3-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydroxypropyl)-4-chloro-5-ethyl-2,4-dichloro-1,3-dioxane-4-carboxylate (製造例 2) に代えて、(E)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)アクリレート (製造例 380) を用いたことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.94 g、50~70%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.22 (q, J=12.5, 3H), 4.18 (q, J=7.0, 2H), 4.20 (dd, J=2.4, J=7.6, 1H), 5.19 (dd, J=2.6, J=5.8, 1H), 6.03 (d, J=7.6, 1H), 6.37 (d, J=5.6, 1H)

10

【0427】

製造例 382: (4S, 5S)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



20

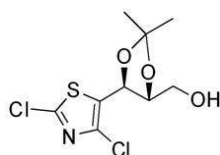
(2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2S, 3S)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) を用いたことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.13 g、65~80%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.20 (t, J=7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J=6.8, 1H), 5.44 (d, J=6.8, 1H)

【0428】

製造例 383: ((4R, 5S)-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

30



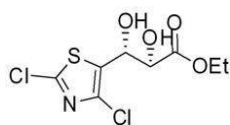
(4S, 5R)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4S, 5S)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩 (製造例 382) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.05 g、50~70%) を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.42 (d, J=6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.4, 1H), 5.10 (d, J=8.4, 1H)

【0429】

製造例 384: (2R, 3R)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート

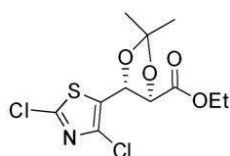


(DHQD)₂-PALに代えて(DHQ)₂-PALを用いたことを除いては、製造例381と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.9g、50~70%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.22 (q, J=12.5, 3H), 4.18 (q, J=7.0, 2H), 4.20 (dd, J=2.4, J=7.6, 1H), 5.19 (dd, J=2.6, J=5.8, 1H), 6.03 (d, J=7.6, 1H), 6.37 (d, J=5.6, 1H)

【0430】

製造例385: (4R, 5R)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

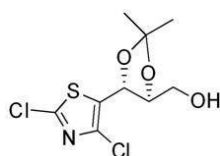


(2S, 3S)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノート(製造例381)に代えて、(2R, 3R)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノート(製造例384)を用いたことを除いては、製造例382と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.13g、65~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.20 (t, J=7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J=6.8, 1H), 5.44 (d, J=6.8, 1H)

【0431】

製造例386: ((4S, 5R)-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



(4S, 5S)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例382)に代えて、(4R, 5R)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例385)を用いたことを除いては、製造例383と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.05g、50~70%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.42 (d, J=6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.4, 1H), 5.10 (d, J=8.4, 1H)

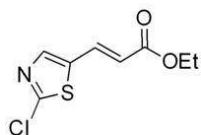
【0432】

製造例387: (E)-エチル-3-(2-クロロチアゾール-5-イル)アクリレート

20

30

40



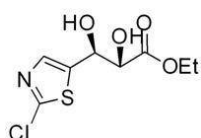
2, 4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒドに代えて、2-クロロチアゾール-5-カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 380 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.7 g、80~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.25 (t, J=7.0, 3H), 4.19 (q, J=7.2, 2H), 6.40 (d, J=16, 1H), 7.81 (d, J=16, 1H), 8.11 (s, 1H)

10

【0433】

製造例 388: (2S, 3S)-エチル-3-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート



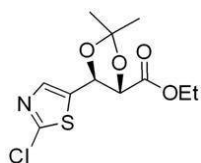
(E)-エチル-3-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E)-エチル-3-(2-クロロチアゾール-5-イル) アクリレート (製造例 387) を用いたことを除いては、製造例 381 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.1 g、50~70%) を収得した。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.20 (t, J=7.0, 3H), 4.12 (q, J=7.2, 2H), 5.18 (d, J=1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

【0434】

製造例 389: (4S, 5S)-エチル-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩



30

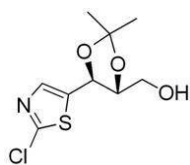
(2S, 3S)-エチル-3-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) に代えて、(2S, 3S)-エチル-3-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 388) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.0 g、65~80%) を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.44 (d, J=16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J=7.6, 1H), 5.50 (d, J=7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)

【0435】

製造例 390: (4R, 5S)-5-(2-クロロチアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール



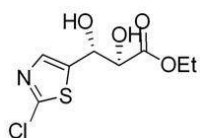
(4 R, 5 R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4 S, 5 S) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 389) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.84 g、70 ~ 90 %) を取得した。

10

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=2.0, 6H), 3.59 (q, J=4.7, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.6, 1H), 5.09 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (s, 1H)

【0436】

製造例 391: (2 R, 3 R) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート



20

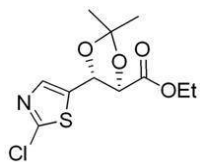
(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 387) を用いたことを除いては、製造例 384 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.9 g、50 ~ 70 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J=7.0, 3H), 4.12 (q, J=7.2, 2H), 5.18 (d, J=1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

【0437】

30

製造例 392: (4 R, 5 R) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



(2 S, 3 S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) に代えて、(2 R, 3 R) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 391) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.73 g、65 ~ 80 %) を取得した。

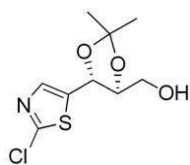
40

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.44 (d, J=16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J=7.6, 1H), 5.50 (d, J=7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)

【0438】

製造例 393: (4 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

50



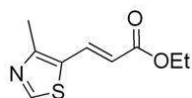
(4 R, 5 R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4 R, 5 R) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 392) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.60 g、70 ~ 90 %) を取得した。

10

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=2.0, 6H), 3.59 (q, J=4.7, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.6, 1H), 5.09 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (s, 1H)

【0439】

製造例 394: (E) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) アクリレート



20

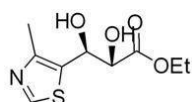
2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - カルバルデヒドに代えて、4 - メチルチアゾール - 5 - カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 380 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (15 g、80 ~ 95 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.25 (t, J=7.0, 3H), 1.45 (s, 3H), 4.19 (q, J=7.0, 2H), 6.12 (d, J=16, 1H), 7.77 (d, J=16, 1H), 9.09 (s, 1H)

【0440】

製造例 395: (2 S, 3 S) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート

30



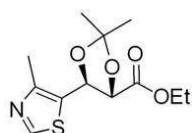
(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 381) に代えて、(E) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 394) を用いたことを除いては、製造例 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.0 g、50 ~ 70 %) を取得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.11 (t, J=7.0, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.11 (t, J=3.8, 1H), 5.70 (d, J=20.7, 1H), 5.92 (d, J=4.0, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

40

【0441】

製造例 396: (4 S, 5 S) - エチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



50

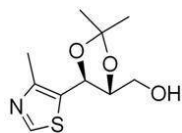
(2S, 3S)－エチル－3－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 381）に代えて、(2S, 3S)－エチル－3－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 395）を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.6 g、55～70%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.17 (t, J=3.6, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.0 2H), 4.40 (d, J=14.0, 1H), 5.53 (d, J=7.2, 1H), 9.01 (s, 1H)

【0442】

10

製造例 397: (4R, 5S)－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル）メタノール



(4R, 5R)－エチル－5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 385）に代えて、(4S, 5S)－エチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 396）を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.7 g、70～90%）を収得した。

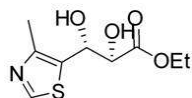
20

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.42 (d, J=7.6, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (d, J=3.2, 1H), 5.02 (t, J=5.4, 1H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 8.98 (s, 1H)

【0443】

製造例 398: (2R, 3R)－エチル－3－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート

30



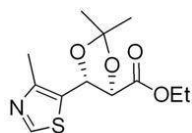
(E)－エチル－3－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)アクリレート（製造例 380）に代えて、(E)－エチル－3－(4－メチルチアゾール－5－イル)アクリレート（製造例 394）を用いたことを除いては、製造例 384 と実質的に同様の方法により、標題化合物（6.0 g、50～70%）を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.11 (t, J=7.0, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.11 (t, J=3.8, 1H), 5.70 (d, J=20.7, 1H), 5.92 (d, J=4.0, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

40

【0444】

製造例 399: (4R, 5R)－エチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



50

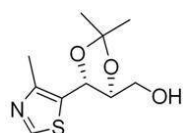
(2S, 3S)－エチル－3－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 381）に代えて、(2R, 3R)－エチル－3－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 398）を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物（5.0 g、65～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.17 (t, J=3.6, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.0, 2H), 4.40 (d, J=14.0, 1H), 5.53 (d, J=7.2, 1H), 9.01 (s, 1H)

【0445】

製造例 400: (4S, 5R)－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル）メタノール

10



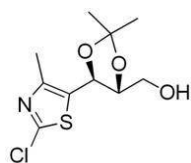
(4R, 5R)－エチル－5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 385）に代えて、(4R, 5R)－エチル－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 399）を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物（4.1 g、70～90%）を収得した。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.42 (d, J=7.6, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (d, J=3.2, 1H), 5.02 (t, J=5.4, 1H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 8.98 (s, 1H)

【0446】

製造例 401: (4R, 5S)－エチル－5－(2－クロロ－4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



30

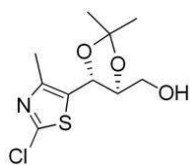
THF (20 ml) 内に (4R, 5S)－5－(4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル）メタノール（製造例 397、3.1 g、14.3 mmol）の攪拌溶液に n－ブチルリチウム（14.3 ml、35.7 mmol）及び CCl_4 （4.1 ml、42.8 mmol）を－78℃で加えた。この混合物を 0.5 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈させ、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（2.8 g、70～90%）を生成した。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.40 (d, J=5.6, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (d, J=8.4, 1H)

【0447】

製造例 402: (4S, 5R)－エチル－5－(2－クロロ－4－メチルチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩



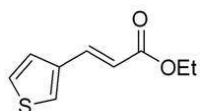
(4 R, 5 S) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 397) に代えて、(4 S, 5 R) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 400) を用いたことを除いては、製造例 401 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 90%) を収得した。

10

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=1.40 (d, J=5.6, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (d, J=8.4, 1H)

【0448】

製造例 403: (E) - エチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) アクリレート



20

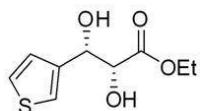
THF (40 ml) 内にトリエチルホスホノ酢酸 (5.36 ml、26.7 mmol) の攪拌溶液に t-BuOK (2 g、26.7 mmol) を室温で滴下して添加し、上記温度で 30 分間攪拌した。次いで、チオフェン - 3 - カルバルデヒド (8 g、26.7 mmol) を加えて 90 °C で攪拌し、上記温度で 30 分攪拌した。生成物 1 M HCl 溶液で反応を終了させた。結果混合物をエチルアセテートを用いて水から抽出した。混合有機層を乾燥させて (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残余物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.9 g、70 ~ 90%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.34 (t, J=7.2, 3H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 6.31 (d, J=15.6, 1H), 6.89 (d, J=4, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (d, J=4, 1H), 7.80 (d, J=15.6, 1H)

30

【0449】

製造例 404: (2 R, 3 S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパノアート



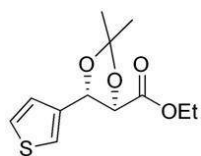
(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E) - エチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) アクリレート (製造例 403) を用いたことを除いては、製造例 384 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.0 g、60 ~ 80%) を収得した。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.34 (t, J=7.2, 3H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 4.65 (d, J=5.5, 1H), 5.13 (d, J=5.5, 1H), 6.93 (dd, J=6.09, J=1.32, 1H), 7.47 (dd, J=6.09, J=1.73, 1H), 7.88 (dd, J=1.73, J=1.32, 1H)

【0450】

製造例 405: (4 R, 5 S) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



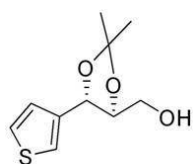
(2S, 3S)－エチル－3－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 3－ジヒドロキシプロパノアート（製造例 381）に代えて、(2R, 3S)－エチル－2, 3－ジヒドロキシ－3－(チオフエン－3－イル)プロパノアート（製造例 404）を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物（3.0 g、65～80%）を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (t, J =7.1, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.16 (q, J =7.1, 2H), 4.21 (d, J =7.0, 1H), 4.94 (d, J =7.0, 1H), 6.95 (dd, J =6.0, J =1.3, 1H), 7.48 (dd, J =6.0, J =1.7, 1H), 7.90 (dd, J =1.7, J =1.3, 1H)

【0451】

製造例 406: ((4S, 5S)－2, 2－ジメチル－5－(チオフエン－3－イル)－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メタノール



20

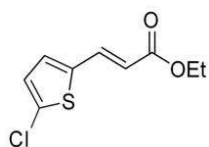
(4R, 5R)－エチル－5－(2, 4－ジクロロチアゾール－5－イル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 385）に代えて、(4R, 5R)－エチル－2, 2－ジメチル－5－(チオフエン－3－イル)－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸塩（製造例 405）を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.2 g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.47-3.6 (m, 2H), 3.84~3.88 (m, 1H), 4.82 (d, J =7.0, 1H), 6.93 (dd, J =6.1, J =1.3, 1H), 7.47 (dd, J =6.1, J =1.7, 1H), 7.89 (dd, J =1.7, J =1.3, 1H)

30

【0452】

製造例 407: (E)－エチル－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)アクリレート



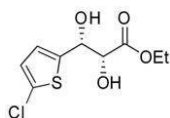
40

チオフエン－3－カルバルデヒドに代えて、5－クロロチオフエン－3－カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 403 と実質的に同様の方法により、標題化合物（4.0 g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.36 (t, J =7.2, 3H), 4.20 (q, J =7.2, 2H), 6.13 (d, J =15.6, 1H), 6.89 (d, J =4, 1H), 7.65 (d, J =15.6, 1H), 7.83 (d, J =4.2, 1H)

【0453】

製造例 408: (2R, 3S)－エチル－2, 3－ジヒドロキシ－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)プロパノアート

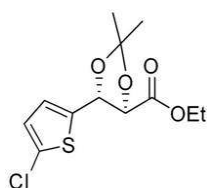


(E)－エチル－3－(チオフエン－3－イル)アクリレート（製造例403）に代えて、(E)－エチル－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)アクリレート（製造例407）を用いたことを除いては、製造例404と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.8 g、60～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (d, $J=8.4$, 1H), 3.32 (d, $J=5.6$, 1H), 4.33 (q, $J=7.2$, 2H), 4.4 (dd, $J=2.4$, $J=5.2$, 1H), 5.16 (dd, $J=2$, $J=8$, 1H), 6.82 (d, $J=4$, 1H), 6.88 (dd, $J=0.8$, $J=3.6$, 1H)

【0454】

製造例409：(4R, 5S)－エチル－2, 2－ジメチル－5－(5－クロロチオフエン－2－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩

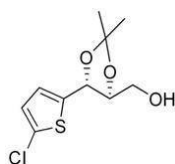


(2R, 3S)－エチル－2, 3－ジヒドロキシ－3－(チオフエン－3－イル)プロパノアート（製造例404）に代えて、(2R, 3S)－エチル－2, 3－ジヒドロキシ－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)プロパノアート（製造例408）を用いたことを除いては、製造例405と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.85 g、65～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.31 (t, $J=7.2$ 3H), 1.54 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.42 (d, $J=7.2$, 1H), 5.29 (d, $J=7.2$, 1H), 6.81 (q, $J=4$, 1H), 6.88 (d, $J=3.2$, 1H)

【0455】

製造例410：((4S, 5S)－2, 2－ジメチル－5－(5－クロロチオフエン－2－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－イル)メタノール

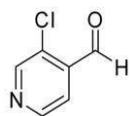


(4R, 5R)－エチル－2, 2－ジメチル－5－(チオフエン－3－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例405）に代えて、(4R, 5R)－エチル－2, 2－ジメチル－5－(5－クロロチオフエン－2－イル)－1, 3－ジオキサラン－4－カルボン酸塩（製造例409）を用いたことを除いては、製造例406と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.8 g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.54-3.79 (m, 2H), 4.28~4.42 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.2$, 1H), 6.47 (d, $J=6.1$, 1H), 6.51 (d, $J=6.1$, 1H)

【0456】

製造例411：3－クロロイソニコチンアルデヒド



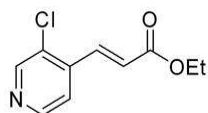
250 ml の丸底フラスコに、LDA (11 ml、22.02 mmol) を THF (200 ml) 内に 3-クロロピリジン (1 g、8.80 mmol) に -78°C で滴下して加え、同じ温度で 1~2 時間攪拌した。次いで、DMF (822 μl 、10.56 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。EA (エチルアセテート) 及び水を上記反応混合物に添加し、層分離後に追加的に水溶液相を有機溶媒で抽出した。混合有機抽出物を無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.33 g、30~65%) を生成した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J=8.0$, 1H), 8.71 (d, $J=4.0$, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

【0457】

製造例 412: (E)-エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル) アクリレート



20

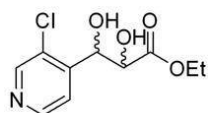
3-クロロイソニコチンアルデヒド (製造例 411、0.54 g、3.79 mmol) をベンゼンに溶解した。室温で、トリエチルホスホノ酢酸 (753 μl 、3.79 mmol) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (468 mg、4.17 mmol) を加えて攪拌した。反応が終了すると、収得した生成物を水及びエチルアセテート (EA) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で脱水させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.57 g、70~90%) を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40 (t, $J=12$, 3H), 4.13 (q, $J=6.6$, 2H), 6.61 (d, $J=16.0$, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$, 1H), 8.51 (d, $J=4.0$, 1H), 8.66 (s, 1H)

30

【0458】

製造例 413: エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



(E)-エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル) アクリレート (製造例 412、0.57 g、2.69 mmol) をアセトン (11.4 ml) / 水 (2.3 ml) / *t*-BuOH (2.3 ml) の混合物に溶解した。NMO (0.47 g、4.03 mmol)、四酸化オスミウム (Osmium Tetroxide) (13.6 mg、0.05 mmol) をここに添加し 40°C で攪拌した。反応が終了すると、収得した生成物を水及びアセテート (EA) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で脱水させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.44 g、60~80%) を生成した。

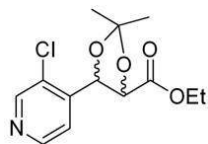
40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J=12.0$, 3H) 4.15 (q, $J=6.6$, 2H) 4.26 (d, $J=4.0$, 1H) 5.24 (d, $J=4.0$, 1H) 5.44 (br s, 1H) 5.98 (br s, 1H) 7.59 (d, $J=8.0$, 1H) 8.52 (d, $J=4.0$, 1H) 8.56 (s, 1H)

【0459】

50

製造例 414: エチル-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

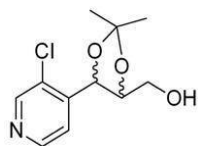


(2R, 3S)-エチル-2,3-ジヒドロキシ-3-(チオフェン-3-イル)プロパノアート (製造例 404) に代えて、エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート (製造例 413) を用いたことを除いては、製造例 405 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5.26 g、70~90%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J=12.0$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.23 (q, $J=6.0$, 2H), 4.38 (d, $J=7.2$, 1H), 5.67 (d, $J=8.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$, 1H), 8.56 (d, $J=4.0$, 1H), 8.57 (s, 1H)

【0460】

製造例 415: (5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

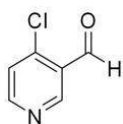


(4R, 5R)-エチル-2,2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩 (製造例 405) に代えて、エチル-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩 (製造例 414) を用いたことを除いては、製造例 406 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.18 g、70~90%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=8.0$, 6.0, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=8.0$, 6.0, 1H), 5.37 (d, $J=8.0$, 1H), 7.57 (d, $J=6.0$, 1H), 8.57 (d, $J=12$, 2H)

【0461】

製造例 416: 4-クロロイソニコチンアルデヒド



3-クロロピリジン に代えて、エチル-4-クロロピリジンを用いたことを除いては、製造例 411 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0 g、60~80%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J=5.2$, 1H), 8.70 (d, $J=5.2$, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

【0462】

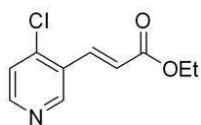
製造例 417: (E)-エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)アクリレート

10

20

30

40

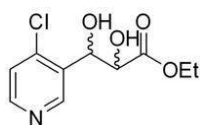


3-クロロイソニコチンアルデヒド（製造例411）に代えて、エチル4-クロロニコチンアルデヒド（製造例416）を用いたことを除いては、製造例412と実質的に同様の方法により、標題化合物（4.0g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.37 (t, J =7.0, 3H), 4.33 (q, J =6.6, 2H), 6.57 (d, J =16.4, 1H), 7.39 (d, J =5.2, 1H), 7.98 (d, J =16.0, 1H), 8.49 (d, J =5.2, 1H), 8.82 (s, 1H)

【0463】

製造例418：エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート

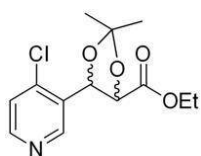


(E)-エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)アクリレート（製造例412）に代えて、(E)-エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)アクリレート（製造例417）を用いたことを除いては、製造例413と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.4g、60～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.34 (t, J =7.2, 3H), 4.35 (q, J =7.0, 2H), 4.45 (d, J =2.4, 1H), 5.49 (d, J =2.0, 1H), 7.32 (d, J =5.2, 1H), 8.46 (d, J =4.4, 1H), 8.79 (s, 1H)

【0464】

製造例419：エチル-5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩



エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例413）に代えて、エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例418）を用いたことを除いては、製造例414と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.3g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.25 (t, J =7.2, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.22 (q, J =8.27, 2H), 4.37 (d, J =7.6, 1H), 5.56 (d, J =7.6, 1H), 7.31 (d, J =5.2, 1H), 8.48 (d, J =5.2, 1H), 8.78 (s, 1H)

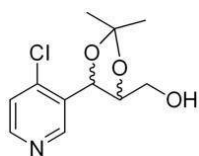
【0465】

製造例420：(5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

20

30

40



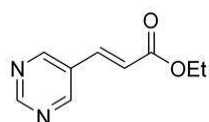
エチル-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例414)に代えて、エチル-5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例419)を用いたことを除いては、製造例415と同様の方法により、標題化合物(0.8g、70~90%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.95~3.99 (m, 2H), 5.39 (d, J =8.4, 1H), 7.32 (d, J =5.6, 1H), 8.46 (d, J =5.2, 1H), 8.82 (s, 1H)

【0466】

製造例421: (E)-エチル-3-(ピリミジン-5-イル)アクリレート



20

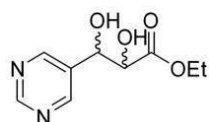
DMF (75ml) 内に5-ブロモピリミジン (5g、31.4mmol) にエチルアクリレート (9.5ml、94.4mmol) を室温で加えた。ジイソプロピルアミン (7.5ml、42.8mmol)、トリメチルフォスフェイト (0.19ml、1.6mmol)、Pd(Pac)₂ (0.18g、0.78mmol) を加えた。上記反応混合物を110℃で2時間加熱した。反応混合物を室温で冷却させ、H₂Oで反応を終了させた上でEA (エチルアセテート) で抽出した。水層をEAで抽出して分離した。混合有機層をH₂Oで洗浄した後、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.9g、70~90%) を生成した。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (t, J =6.8, 3H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.61 (d, J =17.2, 1H), 7.63 (d, J =16.4, 1H), 8.90 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)

【0467】

製造例422: エチル-3-(ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



40

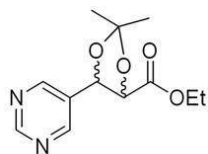
(E)-エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)アクリレート(製造例417)に代えて、(E)-エチル-3-(ピリミジン-5-イル)アクリレート(製造例421)を用いたことを除いては、製造例418と同様の方法により、標題化合物 (1.6g、40~60%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.07-1.39 (m, 3H), 4.16-4.34 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.01 (s, 1H)

【0468】

製造例423: エチル-2,2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

50



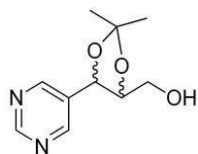
エチル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例418)に代えて、エチル-3-(ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例422)を用いたことを除いては、製造例419と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.97g、40~60%)を収得した。

10

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J=7.2$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.35 (d, $J=8.0$, 1H), 5.18 (d, $J=7.6$, 1H), 8.82 (s, 2H), 9.20 (s, 1H)

【0469】

製造例424: (2,2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メタノール



20

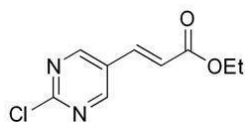
エチル-5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-カルボン酸塩(製造例419)に代えて、エチル-2,2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサソラン-4-カルボン酸塩(製造例423)を用いたことを除いては、製造例420と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.65g、70~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.75 (s, -OH), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 5.0 (d, $J=8.4$, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)

30

【0470】

製造例425: (E)-エチル-3-(2-クロロピリミジン-5-イル)アクリレート



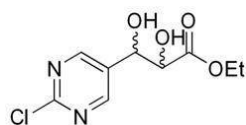
5-ブロモピリミジンに代えて、2-クロロ-5-ブロモピリミジンを用いたことを除いては、製造例421と実質的に同様の方法により、標題化合物(9.7g、50~70%)を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (t, $J=6.8$, 3H), 4.32 (qt, $J=7.2$, 2H), 6.59 (d, $J=16.4$, 1H), 7.60 (d, $J=16.4$, 1H), 8.77 (s, 2H)

【0471】

製造例426: エチル-3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート

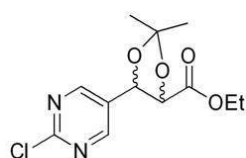


(E)-エチル-3-(ピリミジン-5-イル)アクリレート(製造例421)に代えて、(E)-エチル-3-(2-クロロピリミジン-5-イル)アクリレート(製造例425)を用いたことを除いては、製造例422と同様の方法により、標題化合物(2.1g、40~60%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.33-1.37 (m, 3H), 2.97 (d, $J=7.2$, 1H), 3.31 (d, $J=1$ 10
8.4, 1H), 4.34~4.55 (m, 3H), 5.10 (d, $J=7.2$, 1H), 8.72 (s, 2H)

【0472】

製造例427: エチル-2,2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

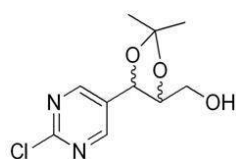


エチル-3-(ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロシプロパノアート(製造例422)に代えて、エチル-3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロシプロパノアート(製造例426)を用いたことを除いては、製造例423と同様の方法により、標題化合物(0.98g、40~60%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J=7.2$ 3H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.27
-4.34 (m, 3H), 5.19 (d, $J=7.6$, 1H), 8.71 (s, 2H)

【0473】

製造例428: (2,2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

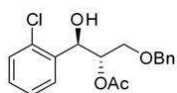


エチル-2,2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例423)に代えて、エチル-2,2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例427)を用いたことを除いては、製造例424と同様の方法により、標題化合物(0.71g、70~90%)を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.54 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.21 (s, -OH), 3.71-3.76
(m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 5.02 (d, $J=8.0$, 1H), 8.68 (s, 2H)
)

【0474】

製造例429: (1R,2S)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート



20

30

40

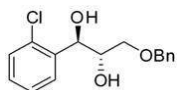
50

製造例 376 に記載の通り、アセテートの位置異性質体 (regio isomer) を分離してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、精製して標題化合物 (0.42 g、収率 10~30%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 5.41 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.22~7.55 (m, 9H)

【0475】

製造例 430: (1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) プロパン-1, 2-ジオール



10

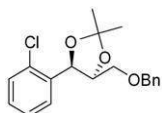
(1S, 2R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシプロピルアセテート (製造例 376) に代えて、(1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート (製造例 429) を用いたことを除いては、製造例 377 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.31 g、80~95%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.02 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H)

20

【0476】

製造例 431: (4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン



30

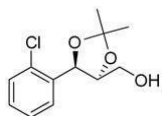
(±) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) プロパン-1, 2-ジオール (製造例 372) に代えて、(1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2-クロロフェニル) プロパン-1, 2-ジオール (製造例 430) を用いたことを除いては、製造例 373 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.84 g、80~100%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H)

【0477】

製造例 432: ((4S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール

40



(±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン (製造例 373) に代えて、((4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン (製造例 431) を用いたことを除いては、製造例 374 と実質的に同様の方法に

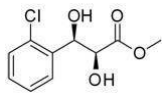
50

より、標題化合物（0.82 g、80～100%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)

【0478】

製造例433：（2S, 3R）-メチル-3-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



10

（E）-1-クロロ-2-（3-（メトキシメトキシ）プロプ-1-エンイルベンゼン（製造例2）に代えて、（E）-メチル-3-（2-クロロフェニル）アクリレート（製造例24）を用いたことを除いては、製造例3と実質的に同様の方法により、標題化合物（14.2 g、70～90%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.79 (d, $J=7.2$, 1H), 3.13 (d, $J=6.0$, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.50 (dd, $J=5.6$, 2.4, 1H), 5.51 (dd, $J=7.2$, 2.4, 1H), 7.62~7.26 (m, 4H)

【0479】

【表 1】

スルファメート化合物の実施例 (A = フェニル)

番号	A=フェニル	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	キラル-1	キラル-2
1	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
4	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(anti)	Rac.(anti)
5	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
10	2-Cl	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
11	2-Cl	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
12	2-Cl	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
13	2-Cl	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
14	2-Cl	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
15	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	S	S

10

20

30

19	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
22	2-F	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
23	2-F	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
24	2-F	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
25	2-F	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
26	2-F	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
27	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
34	2-I	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
35	2-I	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
36	2-I	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
37	2-I	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
38	2-I	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
39	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S

10

20

30

40

41	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
46	2,4-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
47	2,4-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
48	2,4-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
49	2,4-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
50	2,4-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
51	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
58	2,6-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
59	2,6-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
60	2,6-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
61	2,6-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
62	2,6-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S

10

20

30

40

63	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66*	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
72	2-NH ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
73	2-NH ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
74	2-NH ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
75	2-NH ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
76	2-NH ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
77	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
84	2-NO ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S

10

20

30

40

85	2-NO ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
86	2-NO ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
87	2-NO ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
88	2-NO ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
89	2-NO ₂	1	0	0	シクロカルボニル		H	H	R	R
90	2-NO ₂	1	0	0	シクロカルボニル		H	H	S	S
91	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
98	2-Me	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
99	2-Me	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
100	2-Me	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
101	2-Me	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
102	2-Me	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
103	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	R	R
104	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

10

20

30

40

107	H	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
110	H	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
111	H	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
112	H	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
113	H	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
118	H	1	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
119	H	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
120	H	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
121	H	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
126	H	1	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S
127	H	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
128	H	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S

10

20

30

40

129	H	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	1	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R
134	H	1	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S
135	H	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
136	H	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
137	2-Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	2-Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	2-Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	2-Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	2-Cl	1	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
142	2-Cl	1	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
143	2-Cl	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
144	2-Cl	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
145	2-Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	2-Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	2-Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	2-Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	2-Cl	1	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
150	2-Cl	1	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S

10

20

30

40

151	2-Cl	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
152	2-Cl	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
153	2-Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
154	2-Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	2-Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	2-Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	2-Cl	1	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R
158	2-Cl	1	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S
159	2-Cl	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
160	2-Cl	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
161	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
162	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
177*	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

*: ナトリウム塩

【 0 4 8 0 】

10

20

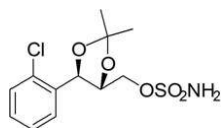
【表 2】

スルファメート化合物の実施例（A = ヘテロ環）

No	A	X	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	キラルー1	キラルー2
163	チアゾール	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
164	チアゾール	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
165	チアゾール	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
166	チアゾール	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
167	チアゾール	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
168	チアゾール	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
169	チアゾール	2-Cl,4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
170	チアゾール	2-Cl,4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
171	チオフェン	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
172	チオフェン	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
173	ピリジン	3-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
174	ピリジン	4-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
175	ピリミジン	H	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
176	ピリミジン	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)

【0481】

実施例 1-1：（（4R, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキサラン-4-イル）メチルスルファメート



100ml フラスコに、アセトニトリル（2.26ml、43.2mmol）を加えて 0℃に冷却させた。クロロスルホニルイソシアネート（1.5ml、17.3mmol）及び蟻酸（0.65ml、17.3mmol）を滴下して加え、室温で6時間攪拌した。N, N-ジメチルアセトアミド（13.2ml、142.7mmol）中に（（4R, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキサラン-4-イル）メタノール（製造例6、1.05g、4.3mmol）を0℃でゆっくり添加し室温で1時間攪拌した。上記反応混合物をH₂Oで反応終了させ、EtOAcで抽出してH₂Oで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（1.00g、50～80%）を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.11-4.10 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.37 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28-7.56 (m, 4H)

【0482】

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

100ml 丸底フラスコに、((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (製造例6、10.0g、41.2mmol)、50ml のトルエン、7.92g のスルファミド (82.4mmol) 及び13.0g のピリジン (165mmol) を室温で加えた。上記混合物を1.5時間還流させた (湯温 (bath temperature) 135℃)。この反応混合物を室温に冷却させた後、溶液を27.5ml の3N NaOH溶液 (82.4mmol) で抽出した。水層を50ml のトルエンで洗浄した。上記混合物に50ml のメタノール及び35ml の水を添加した後、酢酸をゆっくり加え、pH 6.0に酸性化して標題化合物 (9.9g、60~80%) を収得した。

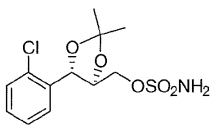
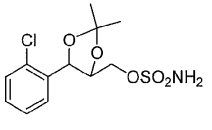
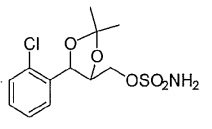
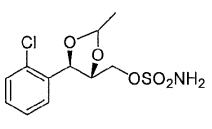
10

製造例1に記載の方法に従って、実施例2~64、67~88、91~102、105~176の下記化合物を製造した。

【0483】

【表 3】

スルファメート化合物の実施例の特性

実施例 番号	構造	化学名	出発 物質	^1H NMR (400MHz)
2		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 7、27	$^{\circ}\delta$ 1.59 (s,3H), 1.65 (s,3H), 4.12~4.07 (m, 1H), 4.54~4.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.37 (d, J=8.8, 1H), 7.29~7.65 (m, 4H)
3		(5 - (2 - クロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート (SS & RR 混 合物)	製造例8	$^{\circ}\delta$ 1.57 (s,3H), 1.63 (s,3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.53~4.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.37 (d, J=8.4, 1H) 7.28~7.65 (m, 4H)
4		(5 - (2 - クロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート (SR & RS 混合物)	製造例 374	$^{\circ}\delta$ 1.59 (s,3H), 1.65 (s,3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.50~4.42 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.35 (d, J=8.4, 1H) 7.28~7.65 (m, 4H)
5		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例61	$^{\circ}\delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.22 (dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

10

20

30

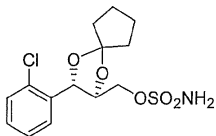
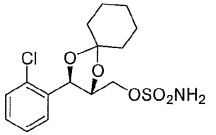
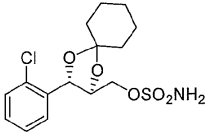
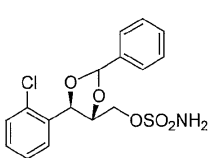
40

6		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例63	^1H δ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.22 (dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).
7		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例65	^1H δ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
8		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例67	^1H δ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.96 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
9		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスル ファメート	製造例69	^1H δ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)

10

20

30

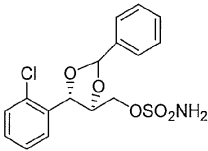
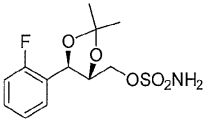
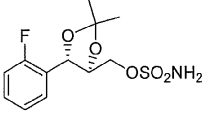
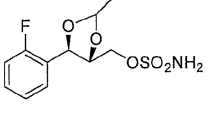
10		((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト	製造例71	$^D\delta$ 1.64~1.75 (m, 4H), 1.85~19.9 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)
11		((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト	製造例73	$^D\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59(t, J=8.0, 1H), 6.6 8 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
12		((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト	製造例75	$^D\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
13		((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト	製造例77	$^D\delta$ 4.25 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.55(d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)

10

20

30

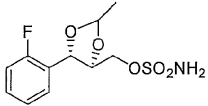
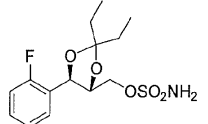
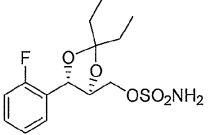
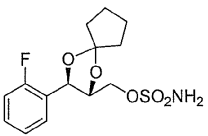
40

14		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例79	δ 4.28 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.58 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)
15		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチ ルスルファメート	製造例13	δ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23 (d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)
16		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチ ルスルファメート	製造例15	δ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23 (d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)
17		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニ ル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファ メート	製造例84	δ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

10

20

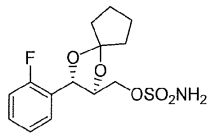
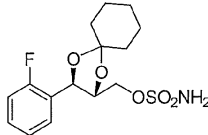
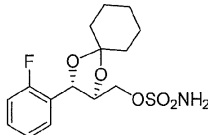
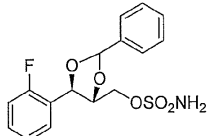
30

18		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -フルオロフェニ ル) - 2 -メチル - 1, 3 -ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファ メート	製造例86	$^D\delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.18 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).
19		((4 R, 5 R) - 5 - (2 -フルオロフェニ ル) - 2, 2 -ジエチル - 1, 3 -ジオキサラン - 4 -イル) メチルスル ファメート	製造例88	$^C\delta$ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
20		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -フルオロフェニ ル) - 2, 2 -ジエチル - 1, 3 -ジオキサラン - 4 -イル) メチルスル ファメート	製造例90	$^C\delta$ 1.59 (s, 10H), 4.14 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.65 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.60 (m, 4H)
21		((2 R, 3 R) - 3 - (2 -フルオロフェニ ル) - 1, 4 -ジオキサ スピロ [4, 4] ノナン - 2 -イル) メチルスル ファメート	製造例92	$^D\delta$ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.84~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.19~4.25 (m, 1H), 5.25 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)

10

20

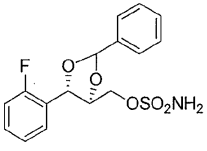
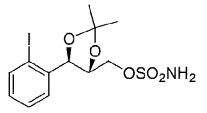
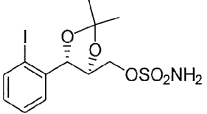
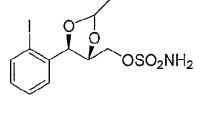
30

22		((2S, 3S) - 3 - (2-フルオロフェニ ル) - 1, 4-ジオキサ スピロ [4, 4] ノナン - 2-イル) メチルスル ファメート	製造例94	$^{\text{D}}\delta$ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)
23		((2R, 3R) - 3 - (2-フルオロフェニ ル) - 1, 4-ジオキサ スピロ [4, 5] デカン - 2-イル) メチルスル ファメート	製造例96	$^{\text{D}}\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
24		((2S, 3S) - 3 - (2-フルオロフェニ ル) - 1, 4-ジオキサ スピロ [4, 5] デカン - 2-イル) メチルスル ファメート	製造例98	$^{\text{D}}\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
25		((4R, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニ ル) - 2-フェニル - 1, 3-ジオキサラン - 4-イル) メチルスル ファメート	製造例 100	$^{\text{D}}\delta$ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4 .59(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3. 3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25(m, 1H), 7.76(m, 1H)

10

20

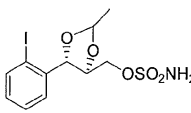
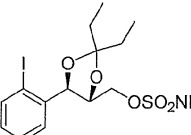
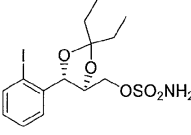
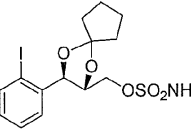
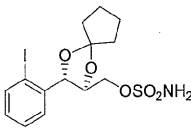
30

26		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニ ル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 102	$^D\delta$ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4.5 9(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3.3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.76(m, 1H)
27		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例21	$^D\delta$ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H), , 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)
28		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例23	$^D\delta$ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H), , 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)
29		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 107	$^D\delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.10 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).

10

20

30

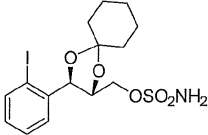
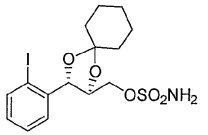
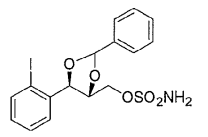
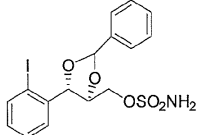
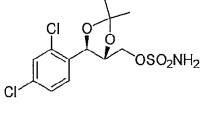
30		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -ヨードフェニル) - 2 -メチル- 1, 3 - ジオキソラン- 4 -イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 109	$^D\delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J =7.0, 1H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).
31		((4 R, 5 R) - 5 - (2 -ヨードフェニル) - 2, 2 -ジエチル- 1, 3 -ジオキソラン- 4 -イル) メチルスル ファメート	製造例 111	$^C\delta$ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59(q, J=8.0, 4H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J=7.0 , 1H), 7.13~7.56(m, 4H)
32		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -ヨードフェニル) - 2, 2 -ジエチル- 1, 3 -ジオキソラン- 4 -イル) メチルスル ファメート	製造例 113	$^C\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J=7.0 , 1H), 7.13~7.56(m, 4H)
33		((2 R, 3 R) - 3 - (2 -ヨードフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン- 2 -イル) メチルスル ファメート	製造例 115	$^D\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J=7.0 , 1H), 7.13~7.56(m, 4H)
34		((2 S, 3 S) - 3 - (2 -ヨードフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン- 2 -イル) メチルスル ファメート	製造例 117	$^D\delta$ 1.46~1.92(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.22(d, J=7.0 , 1H), 7.13~7.59(m, 4H)

10

20

30

40

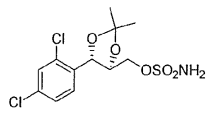
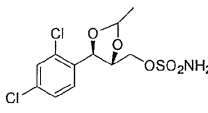
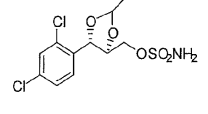
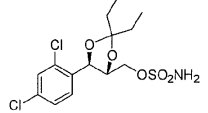
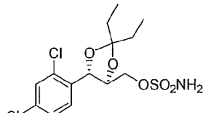
35		((2R, 3R) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン-2 -イル) メチルスルファ メート	製造例 119	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4.02 -4.31(m, 2H), 4.51(q, $J=7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.65(m, 4H)
36		((2S, 3S) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン-2 -イル) メチルスルファ メート	製造例 121	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4. 02-4.31(m, 2H), 4.51(q, J $=7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.6m, 4H)
37		((4R, 5R) - 5 - (2-ヨードフェニル) - 2-フェニル-1, 3 -ジオキソラン-4-イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 123	$^{\text{D}}\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)
38		((4S, 5S) - 5 - (2-ヨードフェニル) - 2-フェニル-1, 3 -ジオキソラン-4-イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 125	$^{\text{D}}\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)
39		((4R, 5R) - 5 - (2, 4-ジクロロフェ ニル) - 2, 2-ジメチ ル-1, 3-ジオキシラ ン-4-イル) メチルス ルファメート	製造例38	$^{\text{C}}\delta$ 1.27(s, 6H), 3.90~ 4.15(m, 2H), 4.37(q, $J=7.0$, 1H), 4.79(s, 2H), 5.12(d, $J=7.0$, 1H), 7.29~7.42 (m, 2H), 7.79(s, 1H).

10

20

30

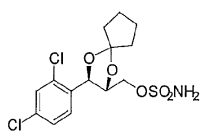
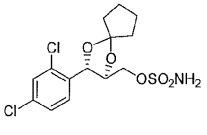
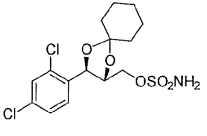
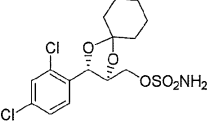
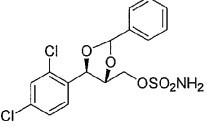
40

40		((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 , 2 - ジメチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルフアメート	製造例31	$^{\circ}\delta$ 1.27(s,6H),3.90- 4.15(m,2H),4.37(q, $J=7.0$, 1H),4.79(s,2H),5.12(d, $J=7.0$, 1H),7.29~7.42 (m,2H),7.79(s,1H).
41		((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルフ アメート	製造例 127	$^{\circ}\delta$ 1.40(s,3H),3.81- 4.08(m,2H),4.25(q, $J=7.0$, 1H),4.81(s,2H),5.03(q, $J=6.8$, 1H),5.12(d, $J=7.0$, 1H),7.21~7.27(m,2H),7.70(s, 1H).
42		((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルフ アメート	製造例 129	$^{\circ}\delta$ 1.40(s,3H),3.81- 4.08(m,2H),4.25(q, $J=7.0$, 1H),4.81(s,2H),5.03(q, $J=6.8$, 1H),5.12(d, $J=7.0$, 1H),7.21~7.27(m,2H),7.70(s, 1H).
43		((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 , 2 - ジエチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルフアメート	製造例 131	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H),3.96- 4.21(m,2H),4.42(q, $J=7.0$, 1H),4.88(s,2H),5.17(d, $J=7.0$, 1H),7.24~7.30(m,2H), 7.73(s,1H).
44		((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 , 2 - ジエチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルフアメート	製造例 133	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.96- 4.21(m,2H),4.42(q, $J=7.0$, 1H),4.88(s,2H),5.17(d, $J=7.0$, 1H),7.24~7.30(m,2H), 7.73(s,1H).

10

20

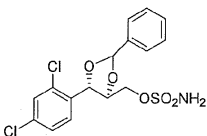
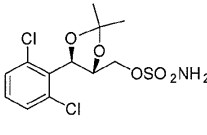
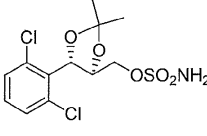
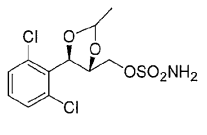
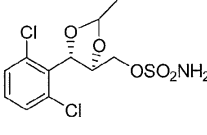
30

45		((2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 135	^1H δ 1.46~1.90(m,8H),3.79 ~4.05(m,2H),4.25(q, $J=7.0$, 1H),4.80(s,2H),5.11(d, $J=7.0$, 1H),7.28~7.34(m,2H), 7.76(s,1H).
46		((2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 137	^1H δ 1.46~1.90(m,8H),3.79~ 4.05(m,2H),4.25(q, $J=7.0$, 1H),4.80(s,2H),5.11(d, $J=7.0$, 1H),7.28~7.34(m, 2H),7.76(s,1H).
47		((2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 139	^1H δ 1.33~1.72(m,10H), 3.78~4.03(m,2H),4.22(q, $J=7.0$, 1H),4.78(s,2H), 5.07(d, $J=7.0$, 1H),7.26~ 7.32(m,2H),7.77(s,1H).
48		((2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 141	^1H δ 1.33~1.72(m,10H), 3.78~4.03(m,2H),4.22(q, $J=7.0$, 1H),4.78(s,2H), 5.07(d, $J=7.0$, 1H),7.26~ 7.32(m,2H),7.77(s,1H).
49		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 2 -フェニル 1, 3 -ジオキサラン 4 -イル) メチルスル ファメート	製造例 143	^1H δ 3.96~4.21(m,2H),4.42 (q, $J=7.0$, 1H),4.88(s,2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H),5.97 (s,1H),7.14~7.39(m,8H)

10

20

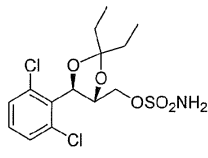
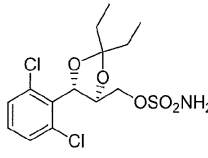
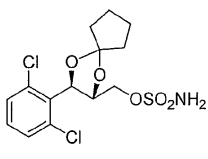
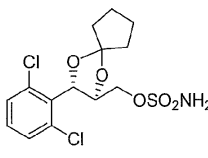
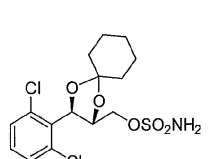
30

50		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 145	^1H δ 3.96-4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.14-7.39(m, 8H)
51		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート	製造例41	^1H δ 1.27(s, 6H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45-7.58(m, 3H).
52		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート	製造例35	^1H δ 1.27(s, 6H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45-7.58(m, 3H).
53		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 147	^1H δ 1.40(s, 3H), 3.88-4.13 (m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.07(q, $J=6.8$, 1H), 5.21(d, $J=7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H).
54		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 149	^1H δ 1.40(s, 3H), 3.88-4.13 (m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.07(q, $J=6.8$, 1H) , 5.21(d, $J=7.0$, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.45-7.58(m, 3H).

10

20

30

55		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2, 2 -ジエチ ル - 1, 3 -ジオキサ ン - 4 -イル) メチルス ルファメート	製造例 151	$^c\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.86~ 4.11(m, 2H), 4.49(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
56		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2, 2 -ジエチ ル - 1, 3 -ジオキサ ン - 4 -イル) メチルス ルファメート	製造例 153	$^c\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.86~4 .11(m, 2H), 4.49(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
57		((2 R, 3 R) - 3 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 155	$^D\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~ 4.24(m, 2H), 4.45(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
58		((2 S, 3 S) - 3 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 157	$^D\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~ 4.24(m, 2H), 4.45(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
59		((2 R, 3 R) - 3 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 1, 4 -ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 -イル) メチルス ルファメート	製造例 159	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=$ 7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58 (m, 3H).

10

20

30

60		((2 S, 3 S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート	製造例 161	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45 ~7.58(m, 3H).
61		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 163	^1H δ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s , 1H), 7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7 .58(m, 3H).
62		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 165	^1H δ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s , 1H), 7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7 .58(m, 3H).
63		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例47	^1H δ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7$.02, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m , 4H).
64		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例51	^1H δ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt , $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, J =7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7. 13(m, 4H).

10

20

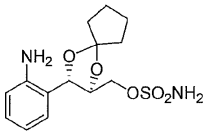
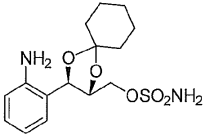
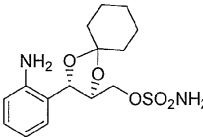
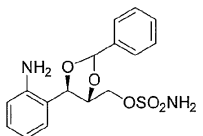
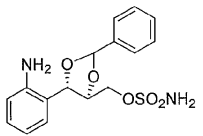
30

67		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 206	^1H δ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7$.0, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.2 7(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H).
68		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 207	^1H δ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7.0$, 1 H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H)
69		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例208	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 6.27(s, 2H), 6.71~7.14(m, 4H)
70		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 209	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 6.27(s, 2H), 6.71~7.14(m, 4H) .
71		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスル ファメート	製造例 210	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6 .27(s, 2H), 6.70~7.11(m, 4H)

10

20

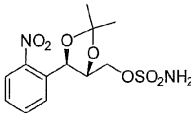
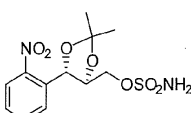
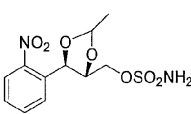
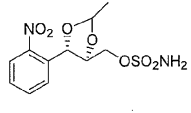
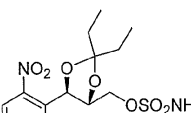
30

72		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 211	$^D\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6 .27(s, 2H), 6.70~7.11(m, 4H)
73		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 212	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.43 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.25(s, 2H), 6.71 ~7.12(m, 4H).
74		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 213	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.43 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.25(s, 2H), 6.71 ~7.12(m, 4H)
75		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 214	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~6.74 (m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H), 7.36 ~7.38(m, 5H).
76		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニ ル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 215	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~6.74 (m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H), 7.36 ~7.38(m, 5H).

10

20

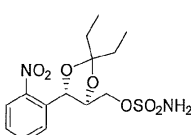
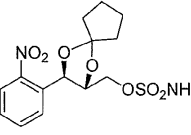
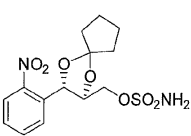
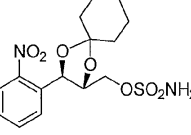
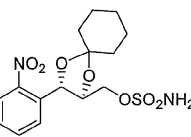
30

77		((4 R, 5 R) - 5 - - (2 - ニトロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 46	^1H δ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)
78		((4 S, 5 S) - 5 - - (2 - ニトロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 50	^1H δ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
79		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 167	^1H δ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
80		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 169	^1H δ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
81		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 171	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).

10

20

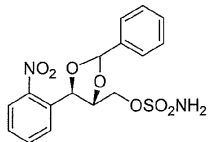
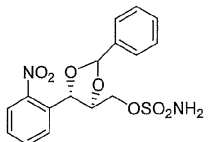
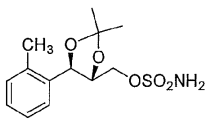
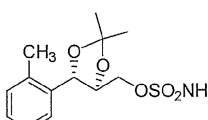
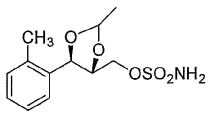
30

82		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファ メート	製造例 173	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
83		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 175	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
84		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 177	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
85		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 179	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).
86		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 181	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

30

87		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 183	$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s,2H), 3.96~4.21 (m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.73~6.74(m,2H), 7.11 ~7.13(m,2H), 7.36~7.38(m,5H)
88		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 185	$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s,2H), 3.96~4.21 (m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.73~6.74(m,2H), 7.11 ~7.13(m,2H), 7.36~7.38(m,5H)
91		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例56	$^{\text{C}}\delta$ 1.38(s,3H), 1.40(s,3H), 2.2 4(s,3H), 4.29(d, $J=3.3$, 2H), 4. 74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.06 (d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s,2H), 7.1 3~7.29(m,4H)
92		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例59	$^{\text{C}}\delta$ 1.38(s,3H), 1.40(s,3H), 2.2 4(s,3H), 4.29(d, $J=3.3$, 2H), 4. 74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.06 (d, $J=7.0$, 1H), 5.52 (s,2H), 7.13~7.29(m,4H)
93		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 187	$^{\text{C}}\delta$ 1.40(d, $J=6.4$, 3H), 2.24(s,3 H), 4.27(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.70(d, $J=3.3$, 2H), 5.13(d, $J=7$.0, 1H), 5.40(q, $J=6.4$, 1H), 5.5 2(s,2H), 7.13~7.29(m,4H)

10

20

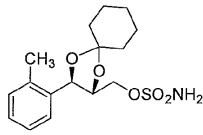
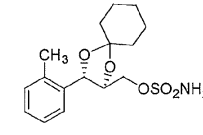
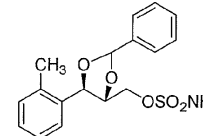
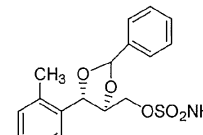
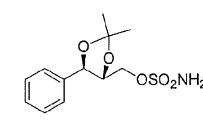
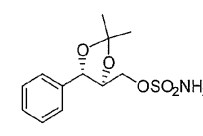
30

94		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 189	^1H δ 1.40(d, J =6.4, 3H), 2.24(s, 3H), 4.27(dt, J =7.0, J =3.3, 1H), 4.70(d, J =3.3, 2H), 5.13(d, J =7.0, 1H), 5.40(q, J =6.4, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H)
95		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 191	^1H δ 1.05(t, J =6.8, 3H), 1.15(t, J =6.8, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, J =3.3, 2H), 4.75(dt, J =7.0, J =3.3, 1H), 5.10(d, J =7.0, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
96		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 193	^1H δ 1.05(t, J =6.8, 3H), 1.15(t, J =6.8, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, J =3.3, 2H), 4.75(dt, J =7.0, J =3.3, 1H), 5.10(d, J =7.0, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
97		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 195	^1H δ 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, J =3.267, 2H), 4.36(dt, J =7.1, J =3.3, 1H), 5.13(d, J =7.0, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
98		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 197	^1H δ 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, J =3.267, 2H), 4.36(dt, J =7.1, J =3.3, 1H), 5.13(d, J =7.0, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)

10

20

30

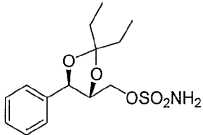
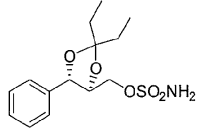
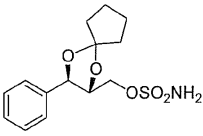
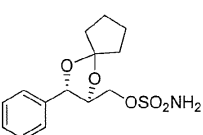
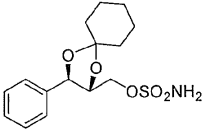
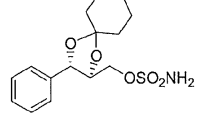
99		((2R, 3R) - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 199	$^{\text{C}}\delta$ 1.40~1.49(m, 2H), 1.53~1.60 (m, 4H), 1.61~2.09(m, 4H), 2.24 (s, 3H), 4.23(d, $J=3.3$, 2H), 4.7 5(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d , $J=7.0$, 1H), 5.62(s, 2H), 7.13~ 7.30(m, 4H)
100		((2S, 3S) - 3 - (2-メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 201	$^{\text{C}}\delta$ 1.40~1.49(m, 2H), 1.53~1.60 (m, 4H), 1.61~2.09(m, 4H), 2.24 (s, 3H), 4.23(d, $J=3.3$, 2H), 4.7 5(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d , $J=7.0$, 1H), 5.62(s, 2H), 7.13~ 7.30(m, 4H)
101		((4R, 5R) - 5 - (2-メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 203	$^{\text{C}}\delta$ 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2 H), 4.64(d, $J=5.7$, 1H), 4.75(dt , $J=5.7$, $J=3.3$, 1H), 5.59(m, 1H) , 5.78(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H) , 7.33(ddt, $J=7.7$, $J=7.5$, $J=1.5$, 1H), 7.40~7.75(m, 4H)
102		((4S, 5S) - 5 - (2-メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 205	$^{\text{C}}\delta$ 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2 H), 4.64(d, $J=5.7$, 1H), 4.75(dt , $J=5.7$, $J=3.3$, 1H), 5.59(m, 1H) , 5.78(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H) , 7.33(ddt, $J=7.7$, $J=7.5$, $J=1.5$, 1H), 7.40~7.75(m, 4H)
105		((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメ チル - 1, 3 - ジオキシ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 219	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H , 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H) , 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
106		((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメ チル - 1, 3 - ジオキシ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 222	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H , 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H) , 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)

10

20

30

40

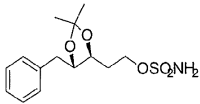
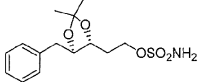
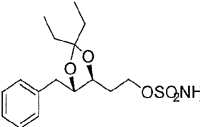
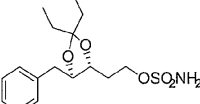
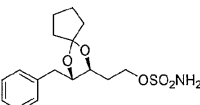
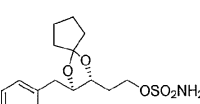
107		((4 R, 5 R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエ チル - 1, 3 - ジオキシ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 224	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
108		((4 S, 5 S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエ チル - 1, 3 - ジオキシ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 226	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
109		((2 R, 3 R) - 3 - フ ェニル - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 228	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
110		((2 S, 3 S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオ キサスピロ [4, 4] ノ ナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 230	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
111		((2 R, 3 R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオ キサスピロ [4, 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 232	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).
112		((2 S, 3 S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオ キサスピロ [4, 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 234	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H)

10

20

30

40

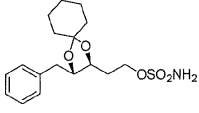
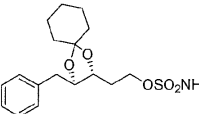
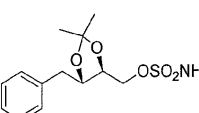
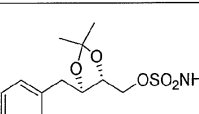
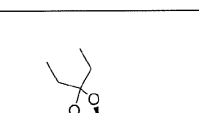
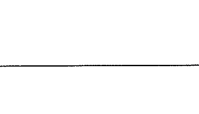
113		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 241	^1H δ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)
114		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 244	^1H δ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
115		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 247	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
116		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 250	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
117		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート	製造例 252	^1H δ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).
118		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート	製造例 254	^1H δ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).

10

20

30

40

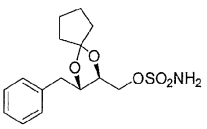
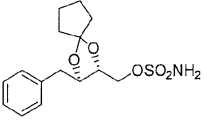
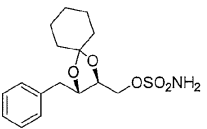
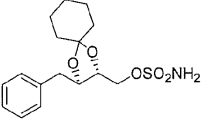
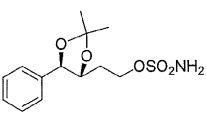
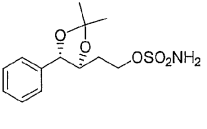
119		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチ ルスルファメート	製造例 256	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
120		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート	製造例 258	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
121		((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメ チル - 1 , 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 262	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
122		((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメ チル - 1 , 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 271	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
123		((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエ チル - 1 , 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 264	$^C\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
124		((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエ チル - 1 , 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 273	$^C\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)

10

20

30

40

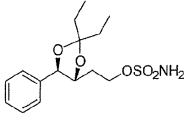
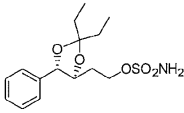
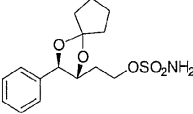
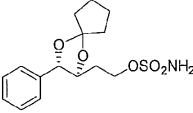
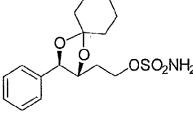
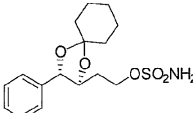
125		((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 4] ノ ナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 266	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).
126		((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 4] ノ ナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 275	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).
127		((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 268	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).
128		((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 277	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).
129		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 285	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)
130		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 289	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).

10

20

30

40

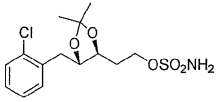
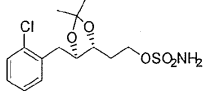
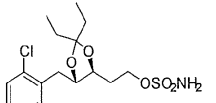
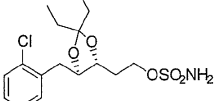
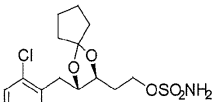
131		2-((4R, 5R) - 5-フェニル-2, 2- ジエチル-1, 3-ジオ キソラン-4-イル) エ チルスルファメート	製造例 291	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
132		2-((4S, 5S) - 5-フェニル-2, 2- ジエチル-1, 3-ジオ キソラン-4-イル) エ チルスルファメート	製造例 297	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
133		2-((2R, 3R) - 3-フェニル-1, 4- ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート	製造例 293	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
134		2-((2S, 3S) - 3-フェニル-1, 4- ジオキサスピロ [4, 4] ノナン-2-イル) エチルスルファメート	製造例 299	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
135		2-((2R, 3R) - 3-フェニル-1, 4- ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート	製造例 295	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).
136		2-((2S, 3S) - 3-フェニル-1, 4- ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2-イル) エチルスルファメート	製造例 301	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

30

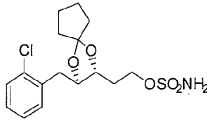
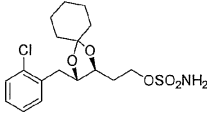
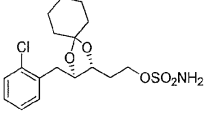
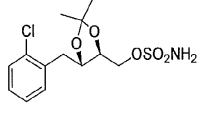
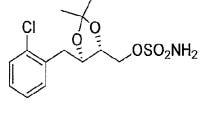
40

137		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベン ジル) - 2 , 2 - ジメチ ル - 1 , 3 - ジオキサ ン - 4 - イル) エチルス ルファメート	製造例308	$^D\delta$ 1.27(s,6H),1.40(s, 3H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2 H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H) ,5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.6 4(m,2H),7.77~7.90(m,2H) .
138		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 311	$^D\delta$ 1.27(s,6H),1.40(s, 3H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2 H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H) ,5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.6 4(m,2H),7.77~7.90(m,2H) .
139		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 314	$^C\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59 (q, $J=8.0$,4H),2.0(s,2H),3.96 ~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H) ,7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H) .
140		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 317	$^C\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59 (q, $J=8.0$,4H),2.0(s,2H),3.96 ~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H) ,7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H) .
141		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファメート	製造例 319	$^D\delta$ 1.46~1.56(m,6H),1.65~ 1.90(m,2H),2.0(s,2H),3.96~4 .21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7 .62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m, 2H) .

10

20

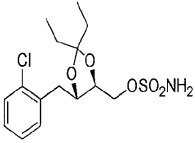
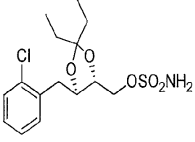
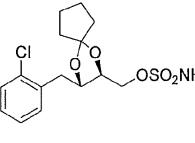
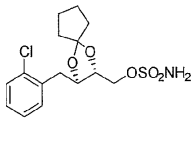
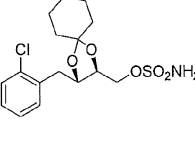
30

142		2 - ((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1, 4 - ジオキサ スピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファメート	製造例 321	$^D\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
143		2 - ((2 S, 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1, 4 - ジオキサ スピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファメート	製造例 323	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).
144		2 - ((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1, 4 - ジオキサ スピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファメート	製造例 325	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).
145		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 329	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
146		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 338	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

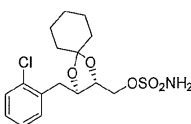
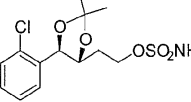
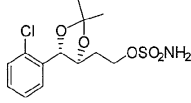
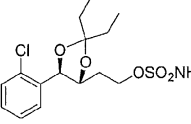
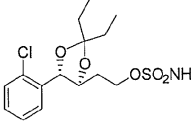
30

147		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 331	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
148		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 340	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
149		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 333	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65 ~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~ 4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, J =3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m , 2H).
150		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 342	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, J =3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
151		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 335	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

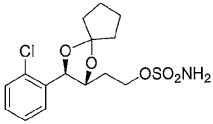
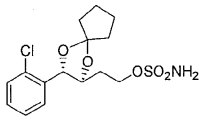
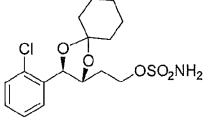
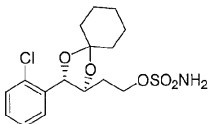
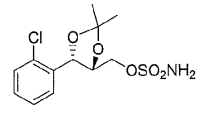
30

152		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート	製造例 344	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
153		2 - ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 352	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
154		2 - ((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 356	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
155		2 - ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 358	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
156		2 - ((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 364	^1H δ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

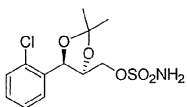
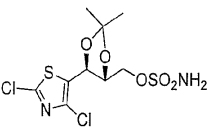
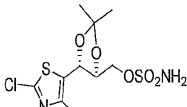
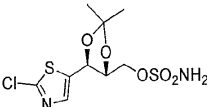
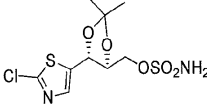
30

157		2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 360	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
158		2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 366	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
159		2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 362	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
160		2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 368	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
161		((4R, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 379	^1H δ 1.53(s, 3H), 1.66(s, 3H), 3.14~3.06(m, 2H), 4.26(d, $J=12$, 2H), 4.83~4.78(m, 1H), 5.63(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.35~7.16(m, 8H), 7.61(dd, $J=7.4, 1.6$, 1H)

10

20

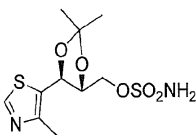
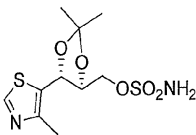
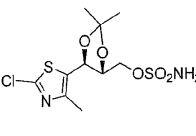
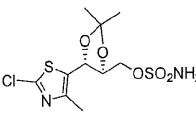
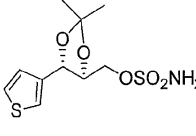
30

162		((4 S, 5 R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 2, 2 -ジメチル - 1, 3 -ジオキソラン - 4 -イル) メチルスルファ メート	製造例 432	^1H δ 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.68-3.88 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.88- 4.93 (m, 1H), 5.64 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.29-7.66 (m, 4H)
163		((4 R, 5 S) - 5 - (2, 4 -ジクロロチア ゾール - 5 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 1, 3 -ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメ ート	製造例 383	^1H δ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.21~4.24(m, 1H), 4.25~4. 27(m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(brs, 2H).
164		((4 S, 5 R) - 5 - (2, 4 -ジクロロチア ゾール - 5 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 1, 3 -ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメ ート	製造例 386	^1H δ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H) , 4.21~4.24(m, 1H), 4.25~4.27 (m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(brs, 2H).
165		((4 R, 5 S) - 5 - (2 -クロロチアゾール - 5 -イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -ジオ キソラン - 4 -イル) メ チルスルファメート	製造例 390	^1H δ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H) , 4.16~4.19(m, 1H), 4.20~4.22(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7.65 (brs, 2H), 7.74(s, 1H).
166		((4 R, 5 S) - 5 - (2 -クロロチアゾール - 5 -イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -ジオ キソラン - 4 -イル) メ チルスルファメード	製造例 393	^1H δ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H) , 4.16~4.19(m, 1H), 4.20~4.2 2(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7. 65(brs, 2H), 7.74(s, 1H).

10

20

30

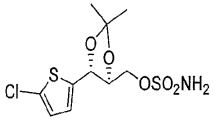
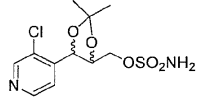
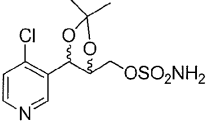
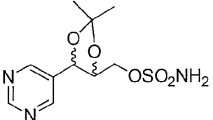
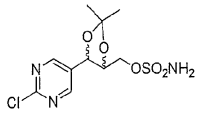
167		((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 397	^1H δ 1.43(s,3H), 1.47(s,3H), 2.39(s,3H), 4.06~4.10(m, 1H), 4.13(d, J=4.0, 2H), 5.27(d, J=8.0, 1H), 7.62(bris, 2H), 9.04(s, 1H)
168		((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 400	^1H δ 1.42(s,3H), 1.47(s,3H), 2.39(s,3H), 4.08~4.11(m, 1H), 4.13(d, J=4.0, 2H), 5.27(d, J=8.0, 1H), 7.62(bris, 2H), 9.04(s, 1H).
169		((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 401	^1H δ 1.43(s,3H), 1.44(s,3H), 2.33(s,3H), 4.11~4.25(m, 1H), 4.15(d, J=4.4, 2H), 5.22(d, J=8.0, 1H), 7.62(bris, 2H).
170		((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 402	^1H δ 1.43(s,3H), 1.44(s,3H), 2.33(s,3H), 4.11~4.25(m, 1H), 4.15(d, J=4.4, 2H), 5.22(d, J=8.0, 1H), 7.62(bris, 2H).
171		((4 S, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 406	^1H δ 1.41(s,3H), 1.45(s,3H), 4.05~4.15(m, 2H), 4.54~4.71(m, 1H), 4.94(d, J=7.6, 1H), 7.03(d, J=3.6, 1H), 7.14(s, 1H), 7.22(bris, 2H), 7.42(d, J=3.6, 1H)

10

20

30

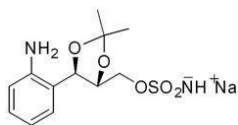
40

172		((4 S, 5 R) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート	製造例 410	$^D\delta$ 1.51(s, 3H), 1.54(s, 3H), 4.11~4.14(m, 2H), 4.16~4.18(m, 1H), 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.05(dd, J=3.6, J=10.0, 2H), 7.63(brs, 2H)
173		(5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート	製造例 415	$^D\delta$ 1.39(s, 3H), 1.48(s, 3H), 4.16~4.21(m, 2H), 4.27~4.22(m, 1H), 5.23(d, J=8.0, 1H), 7.37(br s, 2H), 7.62(d, J=4.0, 1H), 8.59(d, J=4.0, 1H) 8.66(s, 1H)
174		(5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート	製造例 420	$^D\delta$ 1.47(s, 3H), 1.54(s, 3H), 4.23~4.30(m, 2H), 4.40(s, 1H), 5.25(d, J=8.0, 1H), 7.58(brs, 2H), 7.59(s, 1H), 8.53(d, J=5.2, 1H), 8.75(s, 1H)
175		2, 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート	製造例 424	$^C\delta$ 1.32(s, 3H), 1.35(s, 3H), 3.86~3.90(m, 1H), 4.06~4.14(m, 2H), 4.82(d, J=8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.63(s, 2H), 8.95(s, 1H).
176		(2, 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート	製造例 428	$^C\delta$ 1.29(s, 3H), 1.33(s, 3H), 3.86~3.90(m, 1H), 4.10~4.18(m, 2H), 4.62(d, J=8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.67(s, 2H).

 ^{C} : CDCl₃, ^{D} : DMSO

【0484】

実施例 65 : ナトリウム (((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルホニル) アミド



蒸留水 (55 ml) 中に ((4 R, 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 63、5.5 g) の攪拌溶液に 1 N NaOH (23 ml) を添加した上で、加熱した。30 分後、結果混合物を室温に冷却させ減圧下で濃縮した。EA (エチルアセテート、16.5 ml)

10

20

30

40

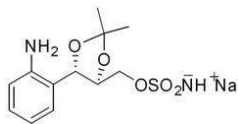
50

中に未精製生成物にエーテル（200 ml）を低温でゆっくり加えた。沈殿物をろ過してヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して標題化合物（4.7 g、65～85%）を収得した。

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

【0485】

実施例66：ナトリウム（（（4S, 5S）-5-（2-アミノフェニル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルホニル）アミド



10

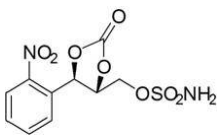
（（4R, 5R）-5-（2-アミノフェニル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート（実施例63）に代えて、（（4R, 5R）-5-（2-アミノフェニル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート（実施例64）を用いたことを除いては、製造例65と実質的に同様の方法により、標題化合物（4.23 g、65～85%）を収得した。

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

20

【0486】

実施例89：（（4R, 5R）-5-（2-ニトロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート



30

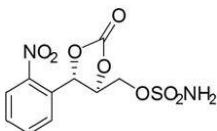
EtOAc（50 ml）中に（（4R, 5R）-5-（2-ニトロフェニル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート（実施例77、5.2 g、16 mmol）の攪拌溶液に3N HCl（24.6 ml、80.0 mmol）を室温に加えた。上記混合物を5時間攪拌した。結果混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄してMgSO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。THF（35 ml）中に攪拌した未精製生成物にCDI（2.91 g、17.9 mmol）を室温に加えた。上記混合物を1時間攪拌した。結果混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄してMgSO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物（2.6 g、60～80%）を生成した。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.0 (s, 2H), 4.08~4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.47 (d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H)

40

【0487】

実施例90：（（4S, 5S）-5-（2-ニトロフェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート



50

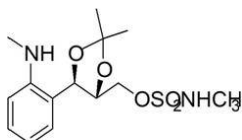
((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 77) に代えて、((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 78) を用いたことを除いては、製造例 89 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、50 ~ 80%) を収得した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.0 (s, 2H), 4.08~4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) 5.47 (d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H)

【0488】

実施例 103: ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート

10



EtOH (10 ml) 中に ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 63、0.68 g、2.25 mmol) 及びベンゾトリアゾール (0.27 g、2.25 mmol) の攪拌溶液にホルムアルデヒド (H_2O 中 10 wt%, 0.62 ml、2.25 mmol) 及び NaBH_4 (0.085 g、2.25 mmol) を 0°C でゆっくり加えた。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製生成物を SiO_2 ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (0.3 g、30 ~ 50%) を生成した。

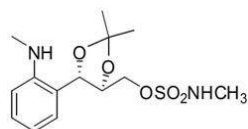
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99~7.20 (m, 4H)

【0489】

実施例 104: ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート

30



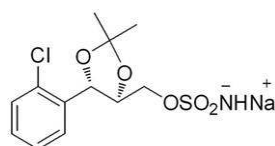
((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 63) に代えて、((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 64) を用いたことを除いては、製造例 103 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.5 g、50 ~ 80%) を収得した。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99~7.20 (m, 4H)

【0490】

実施例 177: ナトリウム (((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) スルホニル) アミド



50

MTBE及びIPAの混合物（50 ml、3：1、v/v）中に（（4S, 5S）-5-（2-クロロフェニル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルスルファメート（実施例2、5.0 g、15.5 mmol）の攪拌溶液に6 N NaOH水溶液（2.5 ml、14.2 mmol）を室温で添加した後、1時間0℃で攪拌した。結果混合物の溶媒を除去した。濃縮された残余物にH₂O及びIPAの混合物（15 ml、1：2、v/v）を室温で添加した後、30分間攪拌した。混合物にMTBE（75 ml）を添加した後、1時間0℃で攪拌した。固体生成物をろ過し自然乾燥して標題化合物を収得した（4.76 g、70～90%）。

含水量：1.54%、MP：1st 67.6～67.7℃、2nd 126.9℃

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.77 (dd, J=7.2, 11.2, 1H), 3.87 (dd, J=2.8, 11.2, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 5.09 (d, J=8.4, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.61 (dd, J=1.8, 7.4, 1H)

【0491】

実験例1：完全プロイント抗原補強剤（Complete Freund's Adjuvant、CFA） - 誘導炎症性痛症モデルでの抗異質痛活性（Antiallodynic Activity）評価

雄スーブラグ - ダウリ（Sprague-Dawley）ラット（200-220g、Nara Bio、韓国）を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ24±2℃、50±10%に維持した。

【0492】

CFA-誘導炎症性痛症に少し変形されたNagakura et al.（2003）とGregory P. et al.（2010）の手順を導入した。CFA（sigma、米国）をイソフルレーンとNO₂の流量比を4：4にして機体麻酔下で100 μL体積で左の靴底（plantar）に注入した。模造（sham）対照群に100 μLの生理食塩水を注入し、ピークル対照群は、ピークルの投与を除いて、CFA注入モデルと同様にした。

【0493】

触覚的敏感度（機械的異質痛、mechanical allodynia）をフォン・フレイモノフィラメント（von Frey monofilament）を利用して、処理前と後の評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、CFA-注入動物（n = 4～6）、模造 - 手術動物（n = 12）とピークル - 手術動物（n = 17）を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバー（stainless steel mesh chamber）に置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足（ipsilateral hind paw）の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント（0.4、1、2、4、6、8、及び15g）で容量高低法（up-and-down method）（Dixon、1980）を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法（Dixon、1980）に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した：[Xth] log = [vFr] log + ky、ここでは、[vFr]は、最後に使用されたフォン・フレイの力であり、k = 0.2249であり、これはフォン・フレイモノフィラメント間の平均間隔であり、（log単位で）、yは回避反応のパターンに応じた値である（Dixon、1980）。動物が最も高いフォン・フレイヘア（von Frey hair）（15g）に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

【0494】

実施例化合物の抗異質痛効果を10、30、及び60mg / kg（n = 4～6）の服用量で、30%（v / v）PEGのピークルに体重あたり5 μL / gの体積で腹腔内投与して評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム（0.5時間）で行った。

模造群（%対照）に対する相対値を計算して表4に示した。表4は、ラットでのCFA-誘導痛症モデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0495】

【表 4】

CFA-誘導痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	CFA モデル: ED50mg/kg	
1	#60 (21.1%, 0.5h)	
2	5.9 (0.5h)	
3	#60 (24.0%, 0.5h)	
4	#60 (49.9%, 0.5h)	10
6	#60 (22.4%, 0.5h)	
8	#40 (23.3%, 0.5h)	
10	#60 (20.7%, 0.5h)	
12	#18 (48.8%, 0.5h)	
27	#18 (20.2%, 0.5h)	
28	#40 (17.8%, 0.5h)	
40	#60 (22.5%, 0.5h)	20
52	#60 (33.3%, 0.5h)	
66	#60 (16.5%, 1h)	
70	#40 (18.8%, 0.5h)	
72	#40 (22.6%, 0.5h)	
74	#60 (37.1%, 0.5h)	
76	#40 (25.7%, 0.5h)	
90	#60 (15.6%, 0.5h)	
92	#18 (22.3%, 0.5h)	30
104	#40 (24.1%, 0.5h)	
106	#18 (23.2%, 0.5h)	
108	#40 (37.5%, 0.5h)	
110	#40 (42.7%, 0.5h)	
112	#40 (41.1%, 0.5h)	
114	#40 (29.8%, 0.5h)	
116	#40 (14.5%, 0.5h)	40
118	#40 (25.0%, 0.5h)	
120	#40 (23.0%, 0.5h)	
122	#18 (22.3%, 0.5h)	
124	#40 (34.23%, 0.5h)	

126	#40 (43.47%, 0.5h)	
128	#18 (24.5%, 0.5h)	
130	#40 (19.4%, 0.5h)	
132	#40 (24.8%, 0.5h)	
134	#18 (71.1%, 0.5h)	
136	#18 (32.4%, 0.5h)	
138	#40 (32.7%, 0.5h)	10
140	#40 (37.4%, 0.5h)	
142	#40 (24.9%, 0.5h)	
144	#40 (36.6%, 0.5h)	
146	#40 (16.5%, 0.5h)	
148	#40 (15.5%, 0.5h)	
150	#40 (17.6%, 0.5h)	
152	#40 (34.9%, 0.5h)	
154	#40 (32.1%, 0.5h)	20
156	#40 (30.8%, 0.5h)	
158	#40 (29.8%, 0.5h)	
160	#40 (38.4%, 0.5h)	
163	#40 (23.1%, 0.5h)	
164	#60 (66.8%, 0.5h)	
165	>60 (Seizure)	
166	#60 (30.4%, 0.5h)	30
167	#60 (38.6%, 0.5h)	
168	#60 (77.2%, 0.5h)	
170	#60 (24.2%, 0.5h)	
171	#60 (29.8%, 0.5h)	
172	#60 (35.9%, 0.5h)	
173	#60 (33.9%, 0.5h)	
174	#60 (24.7%, 0.5h)	
175	#60 (44.4%, 0.5h)	40
176	#60 (40.0%, 0.5h)	
177	#15 (67.2%, 0.5h)	

ビーグル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0496】

実験例2：結紮モデル (Chung Model) での抗異質痛活性評価

雄スーブラグ - ダウリ (Sprague-Dawley) ラット (200-220g、Nara Bio、韓国) を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、

それぞれ $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $50 \pm 10\%$ に維持した。神経病手術（脊椎神経結紮、SNL）モデルをKimとChung（1992）に記載された方法に基づいて実施した。簡単に、動物をイソフルレーンと NO_2 の流量比を4:4にして機体麻酔した。左の腰椎管神経（lumbar spinal nerves）L5とL6を分離して、4-0シルク糸でしっかりくくり付けた。傷をゲンタマイシン抗生物質溶液（ 4mg/kg 、体重当たり $4\mu\text{L/g}$ ）で処理し、傷ついた筋肉をCat cut chrome4/0糸に縫合し、皮膚をDafilon4/0糸に縫合した。模造対照群を脊髄神経が露出されたのと同じ方法で準備したが、L5及びL6神経はくくり付けていなかった。しかし、ピークル対照群は、ピークルの投与を除いて、SNLモデルと同様にした。

【0497】

触覚的敏感度（機械的異質痛、mechanical allodynia）をフォン・フレイモノフィラメント（von Frey monofilament）を利用して、処理前と後の評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、SNL-手術動物（ $n = 4 \sim 6$ ）、模造 - 手術動物（ $n = 4 \sim 10$ ）とピークル - 手術動物（ $n = 4 \sim 13$ ）を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバー（stainless steel mesh chamber）に置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足（ipsilateral hind paw）の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント（0.4、1、2、4、6、8、及び15g）で容量高低法（up-and-down method）（Dixon、1980）を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法（Dixon、1980）に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここでは、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォン・フレイの力であり、 $k = 0.2249$ であり、これはフォン・フレイモノフィラメント間の平均間隔であり、（log単位で）、 y は回避反応のパターンに応じた値である（Dixon、1980）。動物が最も高いフォン・フレイヘア（von Frey hair）（15g）に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

【0498】

すべての動物を、化合物投与前18時間の間絶食させた。実施例化合物の抗異質痛効果を様々な服用量（ $n = 5 \sim 6$ ）で、30%（v / v）PEG400又は20%（v / v）Tween80又は生理食塩水のピークルに体重あたり $5\mu\text{L/g}$ の体積で腹腔内投与して評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム（0.5時間）で行った。

模造群（%対照）に対する相対値を計算して表5に示した。表4は、ラットでのSNLモデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0499】

10

20

30

【表 5】

SNL モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	SNL モデル: ED50mg/kg
2	18.2 (1h)
15	69.8 (0.5h)
16	24.6 (0.5h)
27	#50 (17.3%, 0.5h)
28	#90 (72.6%, 0.5h)
72	#50 (35.1%, 0.5h)
76	#90 (22.9%, 0.5h)
92	#50 (37.3%, 0.5h)
106	#50 (25.4%, 0.5h)
118	#90 (38.3%, 0.5h)
122	#50 (64.1%, 0.5h)
138	#90 (71.4%, 0.5h)
146	#90 (45.8%, 0.5h)

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0500】

実験例3：ねじり試験 (Writhing Test)

スルファメート誘導体化合物の痛症緩和効果を確認するために、ねじり試験を一般的な痛症動物モデルでFischer、L.G. et al.(2008)を参照して行った。

【0501】

ICRマウス（オス、24-28g; Orient Bio、韓国）を試験前の試験の部屋で1時間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を20mg / kg、体重当たり10 μ L/ gの服用量で経口投与した（n = 3~5 / 群）。すべての化合物を30%（v / v）PEG 400又は20%（v / v）Tween 80のビークルに溶解させた。対照群を化合物なしでビークルのみ処理した。

【0502】

化合物投与1時間後に、体重当たり10 μ L/ gの服用量で0.6%酢酸をマウスに腹腔投与した。動物をケージで5分間飼いならした。5分間飼いならされた後、ねじり（腹部収縮）の数を15分間Korzeniewska-Rybicka、I. et al. (1998)を参考にして係数し、対照群と比較した。

10

20

30

40

50

対照群（%対照）に対する相対値を計算して、表6に示した。

【0503】

【表6】

ねじり試験の実施例化合物の効果

実施例 No	ねじり試験: ED50mg/kg
2	28.4 (0.5h)
12	#50 (37.7%, 0.5h)
15	#20 (74.4%, 0.5h)
27	#50 (48.2%, 0.5h)
28	#90 (66.0%, 0.5h)
72	#50 (38.1%, 1h)
76	#90 (40.5%, 0.5h)
106	#50 (26.4%, 1h)
108	#90 (23.9%, 1h)
112	#90 (14.0%, 0.5h)
122	#50 (48.8%, 1h)
128	#50 (44.6%, 1h)
134	#50 (9.6%, 0.5h)
136	#50 (49.8%, 0.5h)
138	#90 (35.8%, 0.5h)
140	#90 (47.5%, 1h)
154	#90 (73.8%, 0.5h)
156	#90 (23.9%, 1h)

10

20

30

40

ピークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0504】

実験例4：手術後 - 誘導痛症モデルでの抗異質痛活性評価

50

総201匹のラット、300-320gの雄スーブラグ - ダウリラット (Orient Bio、韓国) を使用した (表7に列挙)。ラットを手術前少なくとも3日間飼いならし、手術前に食べ物と水を自由に食べるようにした (室温と湿度をそれぞれ $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $50 \pm 10\%$ で維持)。手術後、モデルの手術実行の手順にBrennan et al (1996) を適用した。まず、異質痛症を有するラット (8g未満の臨界値) を前 - フォンフレイ試験から除いた。手術後手術 (post-operation surgery) の間に、ラットを2%のイソフルレーンに機体麻酔した。ラットを板に顔を下にしたまま寝かせて低体温症に備えて、 37°C で固定した。足の東側性の靴底側 (左) を10%ポビドン - ヨウ素溶液で消毒された方法 (sterile manner) で準備した。縦方向の切開 (1cm) (図2-A) をブレード (番号11) で皮膚と足の東側性の靴底側のカバー部分を貫通して、かかとの近位端の下0.5cmからつま先まで拡張して実施した。ラットの足裏の筋肉を持ち上げて縦方向に切開した (図2-B)。軽く圧力を加えて止血した後、皮膚を逆に2つのマットレス縫合 (4-0 Dafilon) した (図2-C)。傷口を10%ポビドン - ヨウ素溶液ガーゼで覆って、抗生物質 (ゲンタマイシン、 $8\text{mg} / \text{kg}$, ip) を注入した。手術後1日に、縫合糸をハロセン麻酔下で、約30時間後に除去した。

10

【0505】

回復2-3日後、前 - フォン・フレイ試験で良い反応を有するラット (4g未満の臨界値) を選択した。上記反応に応じて、同じ平均反応を持つそれぞれ3つの群に分けた：1群、手術後及び薬物処理；2群、手術後及びピークル処理；3群、手術後無し及びピークル処理。本研究では、2群を模造対照群 (陽性) とした。2群を手術後の痛症発生の失敗可能性を確認するために使用した。

20

【0506】

効能測定のために、C群の臨界値を100%効能で指定して、C群に対してA群の臨界値のパーセント (それぞれの異なる投与量レベルに対して) を効能として計算した。効能値に基づいて、ED50をログ フィーティング (log fitting) を利用して計算した。明らかなED50がない場合に、最も高く試験された投与量又は最も高く試験された投与量より大きい値でパーセント効能を示した。

【0507】

痛症臨界値試験のために、すべての動物をステンレスメッシュチャンバーに置いて試験ボックス内で30分の間で飼いならした。東側性後足に対する触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4、6、8、及び15g) で容量高低法 (Dixon、1980) を用いて3回測定した。それぞれの足の50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォンフレイの力であり、 $k = 0.2249$ で、これは、フォンフレイモノフィラメント間の平均間隔であり、(log単位で)、 y は回避反応のパターンに応じた値である (Dixon、1980)。動物が最も高いフォンフレイヘア (15g) に対して反応がない場合は、足を18.4gの値で指定した。

30

【0508】

薬物を実施例2に対して30%PEG400、プレがバリンに対して0.9%生理食塩水、タイレノールに対して20%Tween80、トピラメイトに対して0.9%生理食塩水に溶解させた。上記のピークルは、化合物の溶解度に応じて選択される。すべての薬物 ($5 \mu\text{L} / \text{g}$) を腹腔内投与した。

40

模造群 (%対照) に対する相対値を計算して表8に示した。表8は、ラットでの手術後 - 誘導痛症モデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0509】

【表 7】

本研究に使われた動物の数

群		実施例 2	プレガバリン	タイレノール	トピラメイト
A	手術後 & 薬物処理	35	18	18	6
B	手術後 & ビークル処理	36	18	18	6
C	模造群	24	6	12	4

10

全体的な実験のタイムラインを図1に示し、さらに詳しい手順は、下記の部門で説明する。

【0510】

【表 8】

手術後 - 誘導痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	手術後: ED50mg/kg
2	1.8 (0.5h)
177	#2 (64.4%, 0.5h)

20

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0511】

実験例5: ストレプトゾトシン (Streptozotocin, STZ) - 誘導糖尿病の痛症モデルでの抗異質痛活性評価

雄スーブラグ - も私たちラット (200-220g, Nara Bio, 韓国) を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ24±2℃、50±10%に維持した。

30

【0512】

STZ-誘導糖尿病の痛症モデルをRakieten et al. (1963) と Bertrand Aubel et al. (2004) の変形された方法で確立した。すべての動物をSTZ注入の前4~6時間絶食させた。STZ (sigma、米国) を20mMナトリウムシトレートバッファー、pH 5.5 (Sigma、米国) に溶解させ、75mg / kg、体重当たり4μL/gをラットの腹腔内に注入した。模造対照群を20mMナトリウムシトレートバッファー、pH 5.5と同じ体積で注入し、ビークル対照群はビークルのみ投与することを除いて、STZモデルと同様にした。突然の低血糖症 (sudden hypoglycemia) に備えて、ラットに10%の砂糖水を2日間供給した。3日後に、糖尿病の誘導を血糖測定器 (blood glucose meter) (Life Scan One Touch Ultra、米国) で尾静脈の血糖量を測定して確認した。もし血糖値が72時間まで> 300mg / dlでなければ、ラットを糖尿病群から除外させた。

40

【0513】

触覚的敏感度 (機械的異質痛) をフォン・フレイモノフィラメントを用いて、処理前と後で評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、SNL-手術動物 (n = 4~6)、模造 - 手術動物 (n = 4~10) とビークル - 手術動物 (n = 4~13) を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバーに置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4、6、8、及び15g) で容量高低法 (Dixon, 1980) を用いて3回測定した。触覚的敏感度試

50

験をDixon's方法（Dixon、1980）に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した： $[Xth] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォン・フレイの力で、 $k = 0.2249$ であり、これは、フォン・フレイモノフィラメントの間の平均間隔であり、 $(\log$ 単位で) y は回避反応のパターンに応じた値である（Dixon、1980）。動物が最も高いフォン・フレイヘア（15g）に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

【0514】

実施例化合物の抗異質痛効果を10、30、及び60mg/kg（ $n=6$ ）の投与量で30%（v/v）PEGのビークルに体重あたり5 μ L/gの体積を腹腔内投与し、評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム（0.5時間）で行った。

10

模造群（%対照）に対する相対値を計算して、表9に示した。表9は、ラットでのSTZ-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0515】

【表9】

STZ-誘導の痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	STZ モデル : ED50mg/kg
2	7.9 (0.5h)

20

【0516】

実験例6：伝熱板試験（Hot-plate Test）

スルファメート誘導体化合物の痛症緩和効果を確認するために、絶縁板試験を一般的な痛症動物モデルで（Neuroscience; Behavioral Neuroscience Unit 8.9）、現在のプロトコルを参照して行った。

【0517】

ICRマウス（オス、30-35g; Orient Bio、韓国）を試験前に試験の部屋で1時間の間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を150mg/kg、体重あたり10 μ L/gの用量で経口投与した（ $n = 7 \sim 10$ / 群）。すべての化合物を30%（v/v）PEG 400又は20%（v/v）Tween 80のビークルに溶解させた。対照群を化合物なしでビークルのみ処理した。

30

【0518】

化合物投与0.5時間後に、マウスを $55 \pm 1^\circ\text{C}$ で先に加熱した伝熱板の上に置いた後（Hu、X. et al、2008）、それぞれのマウスが足を板で離したり、振ったり、足や後足をなめたり、板からジャンプする時点まで回避潜伏期時間を測定した（カット - オフ時間：30秒）。対照群（%対照）に対する相対値を計算し、表10に示した。

【0519】

【表 10】

伝熱板試験での実施例化合物の効果

実施例 No	伝熱板試験: ED50 mg/kg
2	#200 (123.6%)
15	112.6 (0.5h)
16	116.3 (1h)
28	#100 (126.4%)

10

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0520】

実験例7: ビンクリスチン (Vincristine) - 誘導痛症モデルでの抗異質痛活性評価
雄スーブラグ - ダウリラット (300-320g, Nara Bio、韓国) を手術前1週間飼いならし、実験の間に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $50 \pm 10\%$ に維持した。

【0521】

20

ビンクリスチンを少し変形されたNatsuko et al. (2001) の手順によって確立した。次のようにビンクリスチンを小型 - 浸透圧ポンプを用いて、14日間継続的に静脈内に投与した: ビンクリスチン硫酸溶液 (Hospira, Australia) を0.9%生理食塩水で最終投与量を30ug / kgで希釈させた。上記のポンプ (Alzet Model 2002、米国) を、ビンクリスチン溶液で満たし、投与前4時間、 37°C で 恒温処理 (incubation) を介して準備した。簡単に、動物をイソフルエンザレンとN₂Oの流量比を4:4にして機体麻酔した。PE-60チューブで作られたカテータ (catheter) をラット内の外径静脈 (jugular vein) に挿入した。模造対照群は、外径静脈を露出する上記と同様の方法で準備するが、外径静脈を切っていないかった。ビークル対照群をビークルの投与を除いて、ビンクリスチン注入モデルと同様にした。

30

【0522】

触覚的敏感度 (機械的異質痛) を フォン・フレイモノフィラメントを用いて、処理前と後で評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、ビンクリスチン注入動物 (n = 6)、模造 - 手術動物 (n = 12) とビークル - 手術動物 (n = 18) を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバーに置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4、6、8、及び15g) で容量高低法 (Dixon, 1980) を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法 (Dixon, 1980) に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、[vFr]は、最後に使用されたフォン・フレイの力で、 $k = 0.2249$ であり、これは、フォン・フレイモノフィラメントの間の平均間隔であり、(log単位で)、yは回避反応のパターンに応じた値である (Dixon, 1980)。動物が最も高いフォン・フレイヘア (15g) に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

40

【0523】

実施例化合物の抗異質痛効果を1、5、及び10mg/ kg (n=6) の投与量で30% (v/ v) PEGのビークルに体重あたり5 μL / gの体積を腹腔内投与し、評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム (0.5時間) で行った。

模造群 (%対照) に対する相対値を計算して、表11に示した。表11は、ラットでのビンクリスチン-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

50

【0524】

【表11】

ビンクリスチン-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	ビンクリスチンモデル: ED50 mg/kg
2	1.0(0.5h)

10

【0525】

実験例8: 尾 - フリック試験 (Tail-flick Test)

スルファメート化合物の痛症緩和効果を確認するために、尾 - フリック試験を一般的な痛みの動物モデルでNeuroscience; Behavioral Neuroscience Unit8.9の現在のプロトコルを参照して行った。

【0526】

ICRマウス (オス、25-30g; Orient Bio、韓国) を試験前に試験の部屋で1時間の間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を150mg / kg、体重当たり10 μ L / gの用量で経口投与した (n = 7~10 / 群)。すべての化合物を30% (v / v) PEG 400又は20% (v / v) Tween 80のビークルに溶解させた。対照群を化合物なしでビークルのみ処理した。

20

【0527】

化合物投与後、マウスの尾を尾 - フリック痛覚喪失計 (tail-flick analgesia meter) に置いた。組織の損傷を避けるために、痛症刺激に対する最大の露出時間を15秒に制限した。回避潜伏期をそれぞれのマウスが反応する時点での時間で測定した。対照群 (%対照) に対する相対値を計算した。

模造群に対する相対値を計算して、表12に示した。表12は、ラットでの尾 - フリック試験で、実施例化合物の効果を示す。

【0528】

【表12】

30

尾 - フリック試験で、実施例化合物の効果

実施例 No	尾 - 動き試験: 用量
2	>200
15	>200
16	>200
28	>200

40

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0529】

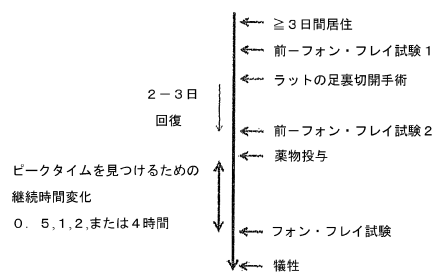
[統計分析]

実験結果をmean $\pm$ semで示した。グループ間の差をANOVAで統計分析してから、ダンネッ

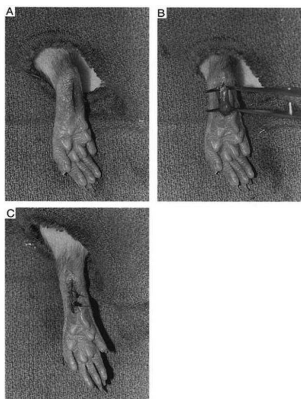
50

トテスト（Dunnett's test）又はボンペローニテスト（Bonferroni test）を利用して検証した。pが0.05未満の場合、グループ間の差が統計学的有意性があると判断した。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>A 6 1 P</i>	<i>3/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>3/10</i>	
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/381</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/381</i>	
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/427</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/427</i>	
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/443</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/443</i>	
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/506</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/506</i>	
<i>C 0 7 D</i>	<i>417/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>417/04</i>	<i>C S P</i>
<i>C 0 7 D</i>	<i>409/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>409/04</i>	
<i>C 0 7 D</i>	<i>405/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>405/04</i>	

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0063138 (US, A1)
 米国特許第05998380 (US, A)
 米国特許出願公開第2013/0252924 (US, A1)
 国際公開第2008/054291 (WO, A1)
 米国特許第04591601 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K *3 1 / 3 5 7*
A 6 1 K *3 1 / 3 8 1*
A 6 1 K *3 1 / 4 2 7*
A 6 1 K *3 1 / 4 4 3*
A 6 1 K *3 1 / 5 0 6*
A 6 1 P *3 / 1 0*
A 6 1 P *2 5 / 0 4*
A 6 1 P *2 5 / 0 6*
A 6 1 P *2 9 / 0 0*
A 6 1 P *3 5 / 0 0*
C 0 7 D *4 0 5 / 0 4*
C 0 7 D *4 0 9 / 0 4*
C 0 7 D *4 1 7 / 0 4*
 CAplus/REGISTRY (STN)

(54)【発明の名称】 痛症を治療又は緩和するためのスルファメート誘導体化合物。 {SULFAMATE DERIVATIVE COMPOUNDS FOR USE IN TREATING OR ALLEVIATING PAIN}