(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年4 月29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035547 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 233/94, 233/92

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013134

(22) 国際出願日: 2003 年10 月14 日 (14.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-299896
2002 年10 月15 日 (15.10.2002) JP
特願2003-37914 2003 年2 月17 日 (17.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都 千代田区 神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後藤 文孝 (GOTO,Fumitaka) [JP/JP]; 〒771-0131 徳島県 徳島市 川内町大松878-6 Tokushima (JP). 武村 憲昭 (TAKEMURA,Noriaki) [JP/JP]; 〒771-0144 徳島県 徳島市 川内町榎瀬511-1 ガーデンハウスTADA-B-201 Tokushima (JP). 大谷 直明 (OTANI,Tadaaki) [JP/JP]; 〒771-0212 徳島県 板野郡 松茂町中喜来字稲本80-2 シャンドルフルールC-211 Tokushima (JP). 長谷川 武司 (HASEGAWA,Takeshi) [JP/JP]; 〒771-1211 徳島県 板野郡 藍住町徳命字元村146-11 第一愛日ハイツ607 Tokushima (JP). 壷内 英継 (TSUBOUCHI,Hidetsugu) [JP/JP]; 〒770-0862 徳島県 徳島市 城東町1丁目2-35 Tokushima (JP). 宇積 尚登 (UTSUMI,Naoto) [JP/JP]; 〒772-0017 徳島県 鳴門市 撫養町立岩字七枚220番地2 Tokushima (JP). 藤田 繁和 (FUJITA,Shigekazu) [JP/JP]; 〒779-0315 徳島県 鳴門市 大麻町市場字大畑24番地 Tokushima (JP). 黒田 英明 (KURODA,Hideaki) [JP/JP]; 〒779-3118 徳島県 徳島市 国府町井戸字前野5-7 Tokushima (JP). 志津田 卓也 (SHITSUTA,Takuya) [JP/JP]; 〒771-0218 徳島県 板野郡 松茂町住吉487 コーポラスKOKUFU3-A Tokushima (JP). 佐々木 博文 (SASAKI,Hirofumi) [JP/JP]; 〒771-0201 徳島県 板野郡 北島町北村字三町地33-15 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA,Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都 千代田区 大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, BY, CA, CN, EG, ID, IN, KR, MX, PH, PL, RU, SG, UA, US, VN, ZA.

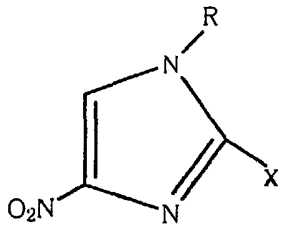
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-SUBSTITUTED 4-NITROIMIDAZOLE COMPOUND AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: １位置換—４—ニトロイミダゾール化合物及びその製造法



(1)

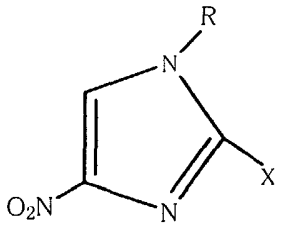
(57) Abstract: A 1-substituted 4-nitroimidazole compound represented by the general formula (1): (1) [wherein R represents hydrogen, lower alkyl substituted by lower alkoxy, lower alkyl substituted by phenyl(lower alkoxy), lower alkyl substituted by cyano, phenyl(lower alkyl) optionally having as a substituent lower alkoxy on the phenyl ring, or a group represented by $-CH_2R^A$; and X represents halogeno or a group represented by $S(O)_n-R^1$]; or a salt of the compound. The compound of the general formula (1) is useful as an intermediate for various medicines and agricultural chemicals, especially as an intermediate for antitubercular agents.

[続葉有]

WO 2004/035547 A1

(57) 要約:

本発明は、一般式（１）



(1)

（式中、Ｒは水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基－CH_2R^Aを示し、Ｘはハロゲン原子又は基Ｓ（Ｏ）ｎ－R^1を示す。）で表わされる１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物又はその塩及びその製造方法を提供する。一般式（１）の化合物は、種々の医薬、農薬の合成中間体、特に抗結核薬を製造するための中間体として有用である。

明　細　書

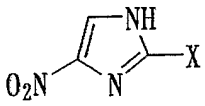
１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物及びその製造法

技術分野

本発明は、１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物及びその製造法に関する。

背景の技術

一般式（２）



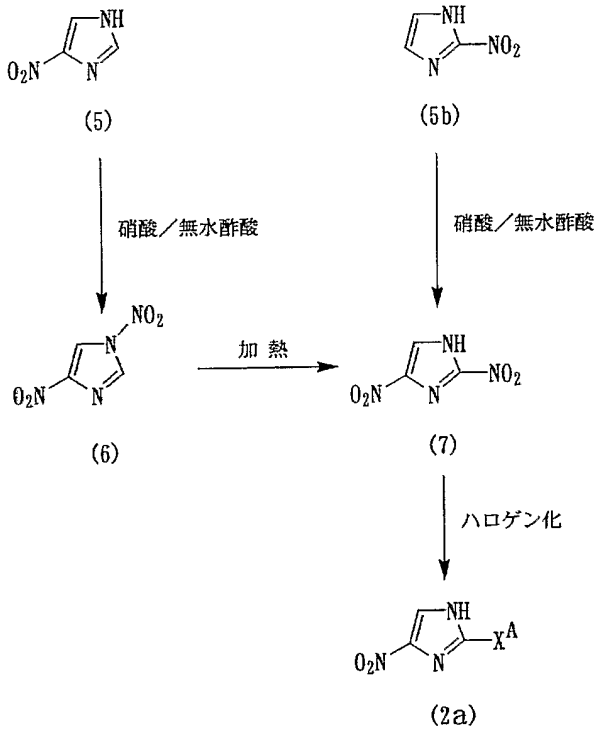
(2)

[式中、Ｘは、ハロゲン原子又は基－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｒ^{1}を示す。ｎは０又は１若しくは２の整数を示す。Ｒ^{1}はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を１～３個有することのあるフェニル基を示す。]

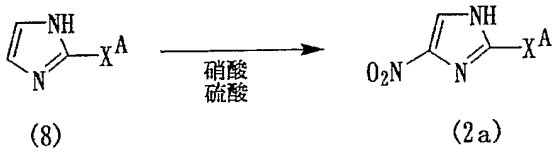
で表される４－ニトロイミダゾール化合物及びその塩は、種々の医薬、農薬等の合成中間体としてとりわけ抗結核薬を製造するための中間体として有用な化合物である。

従来、一般式（２）の４－ニトロイミダゾール化合物の製造法としては、例えば、下記反応式－１及び反応式－２に示す方法が知られている（スウィンスキーら、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第５６巻、第１２６１－１２７２頁（１９８２年）（Jerzy SUWINSKI, Ewa SALWINSKA, Jan WATRAS and Maria WIDEL, Polish Jounal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982)）参照）。

［反応式－１］



［反応式－２］



［式中、X^Aは、ハロゲン原子を示す。］

しかしながら、これらの方法には、種々の欠点があり、工業的製造方法として不適である。

例えば、反応式－１に示す方法では、反応中間体である化合物（６）及び化合物（７）が、化学的に不安定な化合物であり、落下、摩擦等の衝撃により爆発する危険がある。また、この方法では、化合物（６）を加熱して化合物（７）に導く反応（１３０℃付近）において化合物（６）のＴＮＲ温度（Temperature of No Return：化学プロセス内の装置で安全に取り扱うことができる最大温度６０～７０℃付近）を超えていること等から、目的化合物を工業的に大量生産するに

は、非常な危険が伴っていた。

反応式－２に示す方法は、化合物（８）をニトロ化する反応であるが、このニトロ化では、化合物（２ａ）が低収率で得られるに過ぎず、工業的に不利である。

発明の開示

本発明は、下記一般式（１）で表わされる１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物又はその塩及びその製造方法を提供することを目的とする。

また、本発明は、爆発等の危険の少ないより安全な方法で、高収率、高純度で一般式（２ａ）で表される４－ニトロイミダゾール化合物を製造する方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、抗結核薬を製造するための中間体として使用できる新規な一般式（１０）で表わされる１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物及び一般式（２ｂ）又は（２ｃ）で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記目的を達成するために一般式（２ａ）で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造方法及び抗結核薬を製造するための中間体として使用できる新規な１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（３）で表される４－ニトロイミダゾール化合物、下記一般式（４）で表される４－ニトロイミダゾール化合物、下記一般式（２５）で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物、下記一般式（２６）で表わされる１－ニトロイミダゾール化合物、下記一般式（１０）で表わされる１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物又は一般式（２６）又は（２ｃ）で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物を中間体として用いること、及び下記一般式（１５）で表わされるイミダゾール化合物を新規な方法でニトロ化することによって、上記目的を達成できることを見い出した。

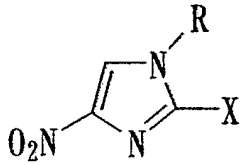
即ち、本発明者らの研究によれば、①下記一般式（３）で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元し、得られる下記一般式（１ａ）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を脱$R^{A'}$基化することにより、②下記一般式（４）で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元することにより、③下記一般式（１５）で表わされるイミダゾール化合物を新規の方法でニトロ化することにより、一般式（２ａ）で表される４－ニトロイミダゾール化合物を、爆発等

の危険の少ないより安全な方法で、しかも高収率、高純度で製造できることを見い出した。

本発明者らは、また、この方法の途中で生成する一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物が、文献未記載の新規化合物であることをも見い出した。

本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

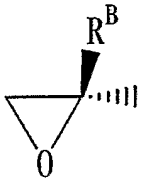
１．本発明は、一般式



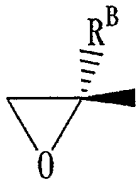
(1)

[式中、Ｒは、水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基$-CH_2R^A$を示す。

R^Aは、



基　又は



基

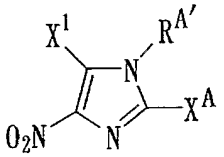
を示す。R^Bは水素原子又は低級アルキル基を示す。

Ｘは、ハロゲン原子又は基－Ｓ（Ｏ）ｎ－R^1を示す。ｎは０又は１若しくは２の整数を示す。R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を１～３個有することのあるフェニル基を示す。

但し、Ｘがハロゲン原子を示すとき、Ｒは水素原子であってはならない。]

で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物又はその塩である。

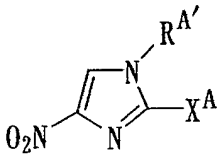
２．本発明は、一般式



(3)

[式中、$R^{A'}$は低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。X^1及びX^Aは、それぞれハロゲン原子を示す。]

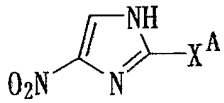
で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式



(1a)

[式中、$R^{A'}$及びX^Aは前記に同じ。]

で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を脱$R^{A'}$基化することを特徴とする一般式

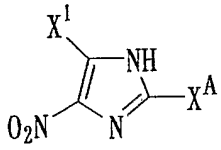


(2a)

[式中、X^Aは前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

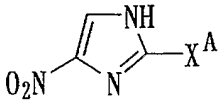
３．本発明は、一般式



(4)

[式中、X^A及びX^1は、前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式

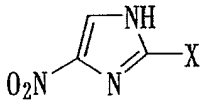


(2a)

[式中、X^Aは前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

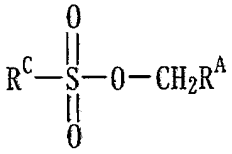
４．本発明は、一般式（２）



(2)

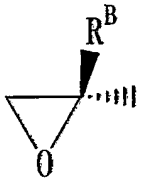
[式中、Ｘは、前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物と一般式（１１）

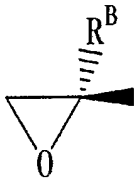


(11)

[式中、R^Aは、

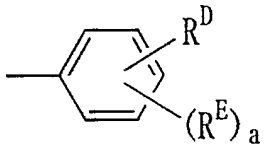


基　又は



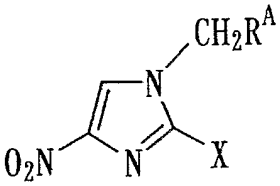
基

を示す。R^Bは、水素原子又は低級アルキル基を示す。R^Cは、基



を示す。R^Dは、ニトロ基を示す。R^Eは、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。ａは、０、１又は２を示す。ａが２を示す場合、２つのR^Eは、同一であってもよいし、異なっていてもよい。]

で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、一般式（１０）

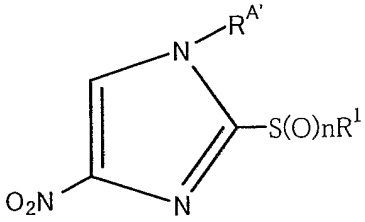


(10)

[式中、R^A及びＸは前記に同じ。]

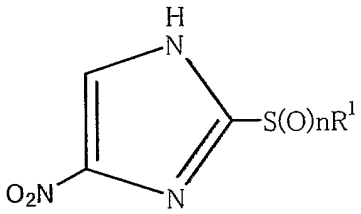
で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

５．本発明は一般式



(25) 又は (25a)

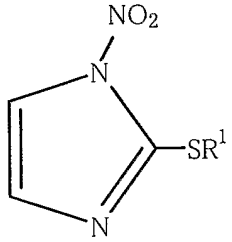
[式中$R^{A'}$、ｎ及びR^{1}は前記に同じ。]で表わされる１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を脱$R^{A'}$基化することを特徴とする一般式



(2b)又は(2c)

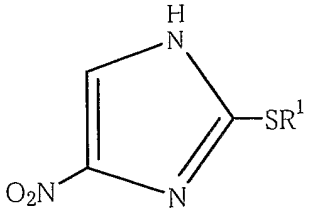
[式中R^{1}及びｎは前記同じ。]で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

６．本発明は、一般式



(26)

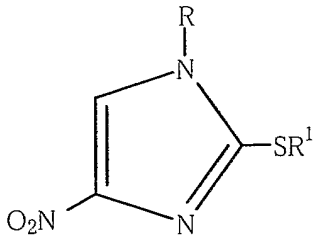
[式中R^{1}は前記に同じ。]で表わされる１－ニトロイミダゾール化合物を転位することを特徴とする一般式



(2b)

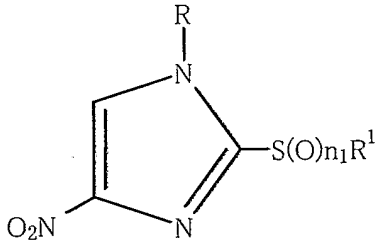
[式中、R^{1}は前記に同じ。]で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

７．本発明は、一般式



(25),(2b)又は(10c)

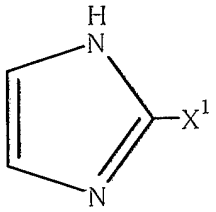
[式中R及びR^1は前記に同じ。]で表わされる４－ニトロイミダゾールを酸化することを特徴とする一般式



(25a),(2c)又は(10d)

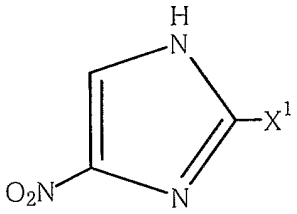
[式中R^1及びRは前記に同じ。n_1は１又は２を示す。]で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

８．本発明は、一般式



(15)

[式中X^1は前記に同じ。]で表わされるイミダゾール化合物をニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下ニトロ化することを特徴とする一般式



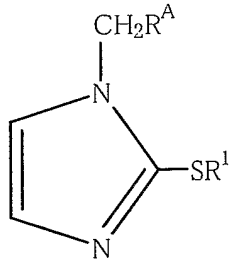
(15a)

[式中X^1は前記に同じ。]で表わされる４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

９．本発明は、上記８におけるニトロニウムハロゲン化ボレート類がニトロニウムテトラフルオロボレートである４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

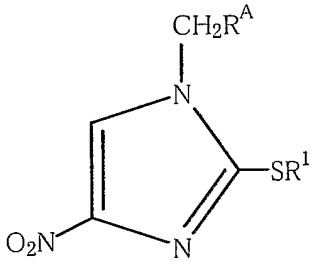
１０．本発明は、上記９におけるニトロ化を、ニトロメタン中で行う、４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

１１．本発明は、一般式



(27)

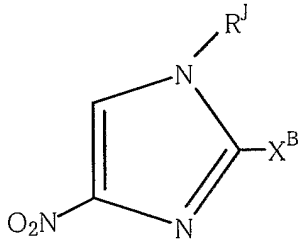
[式中Ｒ^{1}及びＲ^{A}は前記に同じ。]で表わされる１位置換イミダゾール化合物をニトロ化することを特徴とする一般式



(10c)

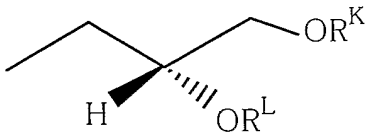
[式中Ｒ^{1}及びＲ^{A}は前記に同じ。]で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

１２．本発明は、一般式

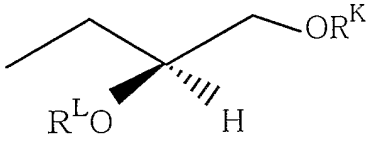


(41)

[式中Ｘ^{B}は、臭素原子、又は基－Ｓ（Ｏ）ｎＲ^{1}（Ｒ^{1}及びｎは前記同じ。）を示す。Ｒ^{J}は、基



又は基



（Ｒ^{K}及びＲ^{L}は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基又は水素原子を示す。）を示す。]で表される４－ニトロイミダゾール誘導体又はその塩である。

１３．本発明は、（Ｓ）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニル

メチル）－４－ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

１４．本発明は、（R）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

１５．本発明は、（S）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

１６．本発明は、（R）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

本発明の一般式（１）の１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物及び一般式（１０）の１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は文献未記載の新規化合物である。

本発明の一般式（１）の１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、医薬、農薬の合成中間体として、とりわけ抗結核薬を製造するための中間体として有用な一般式（２）の４－ニトロイミダゾール化合物を製造するための中間体として有用である。また、本発明の一般式（１０）の１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、抗結核薬を製造するための中間体として有用である。

上記一般式（１）において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子を例示できる。

低級アルコキシ基置換低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル、３－メトキシプロピル、エトキシメチル、ジエトキメチル、ジメトキシメチル、１－エトキシエチル、３－エトキシプロピル、４－エトキシブチル、５－イソプロポキシペンチル、６－（ｎ－プロポキシ）ヘキシル、１，１－ジメチル－２－ブトキシエチル、２－メチル－３－ｔｅｒｔ－ブトキシプロピル、２－（ｎ－ペンチルオキシ）エチル、ｎ－ヘキシルオキシメチル基等の炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基が１～２個置換した炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基としては、例えば、ベンジルオキシメチル、（２－フェニルエトキシ）メチル、（１－フェニルエトキシ）メチル、

3－（3－フェニルプロポキシ）プロピル、4－（4－フェニルブトキシ）ブチル、5－（5－フェニルペンチルオキシ）ペンチル、6－（6－フェニルヘキシルオキシ）ヘキシル、1，1－ジメチル－（2－フェニルエトキシ）エチル、2－メチル－3－（3－フェニルプロポキシ）プロピル、2－ベンジルオキシエチル、1－ベンジルオキシエチル、3－ベンジルオキシプロピル、4－ベンジルオキシブチル、5－ベンジルオキシペンチル、6－ベンジルオキシヘキシル基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシ基が置換した炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2－フェニルエチル、1－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチル、6－フェニルヘキシル、1，1－ジメチル－2－フェニルエチル、2－メチル－3－フェニルプロピル、4－メトキシベンジル、3－メトキシベンジル、2－メトキシベンジル、3，4－ジメトキシベンジル、3，4，5－トリメトキシベンジル、2－（4－エトキシフェニル）エチル、1－（3－プロポキシフェニル）エチル、3－（2－ブトキシフェニル）プロピル、4－（4－ペンチルオキシフェニル）ブチル、5－（4－ヘキシルオキシフェニル）ペンチル、6－（2，4－ジエトキシフェニル）ヘキシル、1，1－ジメチル－2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル、2－メチル－3－（2－メトキシ－6－プロポキシフェニル）プロピル基等のフェニル環上に炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1～3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

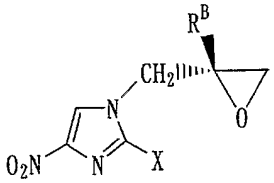
シノア置換低級アルキル基としては、例えばシアノメチル、2－シアノエチル、1－シアノエチル、3－シアノプロピル、4－シアノブチル、5－シアノペンチル、6－シアノヘキシル、1，1－ジメチル－2－シアノエチル、2－メチル－3－シアノプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状のシアノアルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる

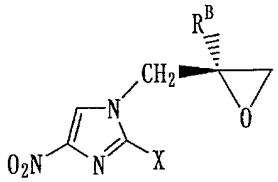
群から選ばれた基を１～３個有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－エチルフェニル、３－エチルフェニル、４－エチルフェニル、４－イソプロピルフェニル、３－ブチルフェニル、４－ペンチルフェニル、４－ヘキシルフェニル、３，４－ジメチルフェニル、３，４－ジエチルフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２，５－ジメチルフェニル、２，６－ジメチルフェニル、３，４，５－トリメチルフェニル、２－ニトロフェニル、３－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、３，４－ジニトロフェニル、２，４－ジニトロフェニル、２，５－ジニトロフェニル、２，６－ジニトロフェニル、３，４，５－トリニトロフェニル、４－フルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２，３－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、３－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、４－ヨードルフェニル、２－ブロモフェニル、３－ブロモフェニル、４－ブロモルフェニル、３，５－ジクロロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２－ヨードフェニル、３－ヨードフェニル、２，３－ジブロモフェニル、２，４－ジヨードフェニル、２，４，６－トリクロロフェニル、２－クロロ－４－ニトロフェニル、３－ニトロ－４－メチルフェニル、３－エチル－２－ニトロフェニル、２－フルオロ－４－ニトロ－６－メチルフェニル基等のフェニル環上にニトロ基、ハロゲン原子及び置換基として炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状アルキル基なる群から選ばれた基を１～３個有することがあるフェニル基を例示できる。

低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル基等の炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物には、下記一般式（１０ａ）及び一般式（１０ｂ）で表される化合物が包含される。



(10a)

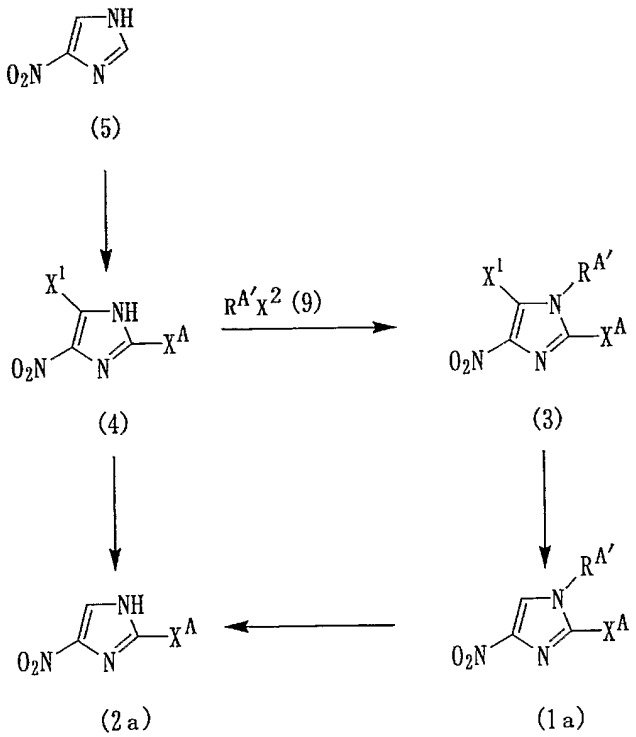


(10b)

本発明の一般式（２）の４－ニトロイミダゾール化合物の製造法について、以下に説明する。

一般式（２）の４－ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式－３に示す方法により製造される。

［反応式－３］



(5)

(4)

(3)

(2a)

(1a)

［式中、$R^{A'}$、X^{A}及びX^{1}は前記に同じ。X^{2}は、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。］

ここで、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－

ペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシ基等の炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。これらのうちメトキシ基及びエトキシ基が特に好ましい。

上記反応式－３において、化合物（５）を化合物（４）に導く反応は、適当な溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行うことができる。

使用されるハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン分子、塩化沃素、スルフリルクロリド、臭化第二銅等の銅化合物、Ｎ－ブロモコハク酸イミド、Ｎ－クロロコハク酸イミド等のＮ－ハロゲン化コハク酸イミド等、ヘキサクロロエタン等のハロゲン化アルキル等を例示できる。かかるハロゲン化剤は、化合物（５）に対して、通常等モル～１０倍モル、好ましくは等モル～５倍モル量使用するのがよい。

溶媒としては、例えば、水、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。

該反応には、反応系内に水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、ｎ－ブチルリチウム等のアルキルリチウム等を添加するのがよい。

該反応は、通常－５０～１５０℃付近、好ましくは－５０～１００℃付近にて行われ、通常５分～１０時間にて終了する。

化合物（４）と化合物（９）との反応において、X^2がハロゲン原子を示す場合は、一般に適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。

用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ｎ－ブチル等のエステ

ル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、２，４，６－コリジン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム水酸化カルシウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類等の無機塩基、ピリジン、２，４，６－コリジン、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノネン－５（ＤＢＮ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７（ＤＢＵ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）等の有機塩基等を挙げることができる。

塩基性化合物の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常１～５モル程度とするのがよい。

化合物（９）の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常少なくとも等モル程度、好ましくは１～５モル程度とするのがよい。

該反応は、通常－５０～２００℃程度、好ましくは－５０～１５０℃程度にて行われる。反応時間は、通常１～３０時間程度である。該反応系内には、ヨウ化ナトリウム等のハロゲン化アルカリ金属等を添加してもよい。

化合物（４）と化合物（９）との反応において、X^2が低級アルコキシ基を示す場合は、上記の反応条件において、塩基性化合物に変えてカンファースルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の酸を用いるのがよい。

酸の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常触媒量、好ましくは０．０１～０．２モル程度とするのがよい。

化合物（３）を化合物（１ａ）に導く反応及び化合物（４）を化合物（２ａ）に導く反応は、いずれも適当な溶媒中、還元剤の存在下に行われる。

使用される還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の金属亜硫酸物、水素化硼素テトラメチルアンモニウム、水素化硼素テトラ

エチルアンモニウム、水素化硼素テトラーｎーブチルアンモニウム、水素化シアノ硼素テトラーｎーブチルアンモニウム等の水素化硼素テトラ低級アルキルアンモニウム類、シアノ水素化硼素ナトリウム、シアノ水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン等の水素化還元剤等を例示できる。

使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジグライム、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

尚、還元剤としてジボラン等を用いた場合は、無水の溶媒を用いるのがよい。

還元剤の使用量は、化合物（３）又は（４）１モルに対して、通常は少なくとも等モル量、好ましくは１～１０モル程度がよい。

該反応は、通常０～１５０℃付近、好ましくは０～１２０℃付近にて行われ、一般に１～３０時間程度にて終了する。

又、適当な溶媒中、還元剤としてパラジウム、パラジウム－黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム－炭素、ロジウム－アルミナ、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル、酢酸パラジウム等の接触水素還元剤及び蟻酸、蟻酸ナトリウム、蟻酸アンモニウム、酢酸ナトリウム等の脂肪酸、脂肪酸アンモニウム塩或いは脂肪酸アルカリ金属塩を使用し、反応温度通常室温～２００℃、好ましくは、室温～１５０℃付近にて１～３０時間程度反応することによっても化合物（１ａ）又は（２ａ）を得ることができる。ここで使用される溶媒は、前述の水素化還元剤等を用いる還元で使用される溶媒をいずれも使用することができる。該反応には、トリエチルアミン等のアミン類及びトリーオルトートリルホスフィン等の燐化合物を添加してもよい。

接触水素還元剤の使用量は、化合物（３）又は（４）に対して、通常０．１～４０重量%、好ましくは０．１～２０重量%程度使用するのがよい。脂肪酸、脂肪酸アンモニウム塩或いは脂肪酸金属塩の使用量は、化合物（３）又は（４）に

１モルに対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは１～２０モル程度使用するのがよい。

更に、この反応は、適当な溶媒中、接触水素還元剤の存在下化合物（３）又は（４）を還元することによっても行われることができる。ここで使用される溶媒としては、例えば、水、酢酸等の脂肪酸、メタノール、エタノールイソプロパノール等のアルコール類、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、モノグライム、ジグライム、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ｎ－ブチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。又使用される接触水素還元剤としては、例えばパラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム－黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム－炭素、ロジウム－アルミナ、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。接触水素還元剤の使用量は、化合物（３）又は（４）に対して一般に０．０２～１倍重量程度とするのがよい。反応温度は、通常－２０～１００℃付近、好ましくは０～８０℃付近、水素圧は通常１～１０気圧とするのがよく、該反応は一般に０．５～２０時間程度で終了する。該反応系内には、トリエチルアミン等のアミン類を添加すると反応は有利に進行する。

又、適当な溶媒中、触媒の存在下、通常室温～２００℃、好ましくは、室温～１５０℃付近にて、１～１０時間程度反応させることによっても化合物（１ａ）又は（２ａ）を得ることができる。ここで使用される溶媒は、前述の水素化還元剤等を用いる還元で使用される溶媒をいずれも使用することができる。触媒としては、パラジウムアセテート－トリフェニルフォスフィン、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム等のパラジウム化合物を例示できる。触媒の使用量は、化合物（３）又は（４）１モルに対して、０．０１～５モル程度、好ましくは、０．０１～等モル程度使用するのがよい。該反応には、トリエチルシラン等のアルキルシラン化合物を添加すると反応は有利に進行する。

本還元反応では、イミダゾール環の５位が選択的に脱ハロゲン化され所望の一

般式（１ａ）又は（２ａ）の化合物を得ることができる。これは、本発明者らが初めて見付けた事実である。

化合物（１ａ）を化合物（２ａ）に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物又は酸性化合物の存在下に行われる。

用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ｎ－ブチル等のエステル類、酢酸、蟻酸等の脂肪酸類、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、前記化合物（４）と化合物（９）との反応においてX^2がハロゲン原子を示すときに用いた塩基性化合物をいずれも使用することができる。

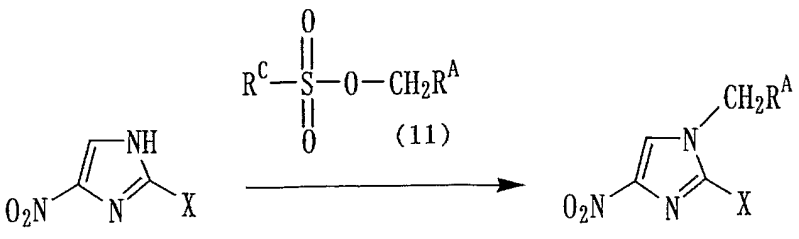
酸としては、公知のものを広く使用でき、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等を挙げることができる。

該反応は、通常０～１５０℃程度、好ましくは０～１００℃程度にて好適に進行し、一般に５分～３０時間程度で終了する。

該反応で酸を使用する場合には、反応系内にアニソール等を添加してもよい。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、例えば、下記反応式－４に示す方法により製造される。

［反応式－４］



(2) (10)

[式中、R^A、R^C及びXは前記に同じ。]

一般式（2）で表される4－ニトロイミダゾール化合物と化合物（11）との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下で行われる。

用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、o－クロロベンゼン、m－クロロバンゼン、2，3－ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert－ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸n－ブチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、1－メチル－2－ピロリジノン（NMP）、2，4，6－コリジン、ジメチルスルホキシド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、燐酸ナトリウム、燐酸カリウム等のアルカリ金属燐酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N－エチルジイソプロピルアミン、2，4，6－コリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N－メチルモルホリン、N，N－ジメチル－4－アミノピリジン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ノネン－5（DBN）、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデセン－7（DBU）、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）等を挙げることができる。

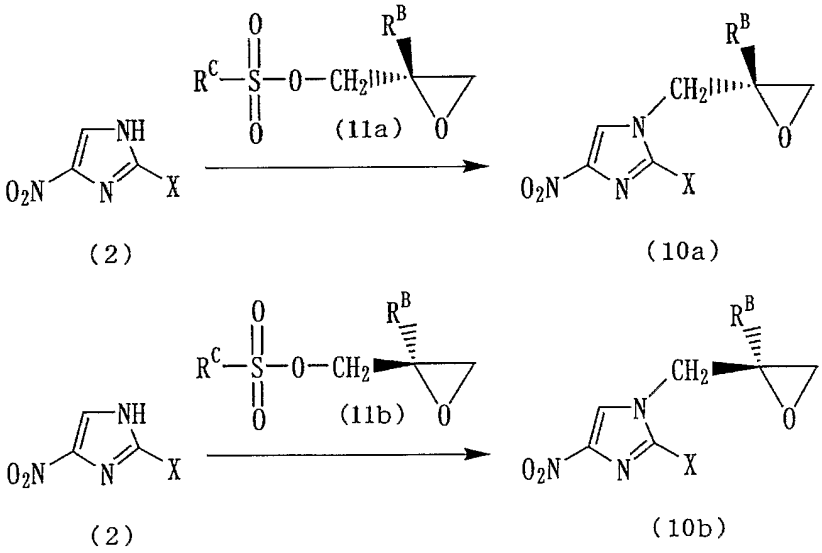
これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

化合物（２）の使用量は、化合物（１１）１モルに対して、通常０..１～５モル程度、好ましくは０．５～３モル程度である。塩基性化合物の使用量は、化合物（１１）１モルに対して、通常１～１０モル程度、好ましくは等モル～５モルである。

化合物（２）と化合物（１１）との反応は、通常０～１５０℃程度、好ましくは０～１００℃程度にて行われ、一般に１～１００時間程度で該反応は終了する。

上記反応においては、弗化セシウム等のハロゲン化物を反応系内に添加してもよい。

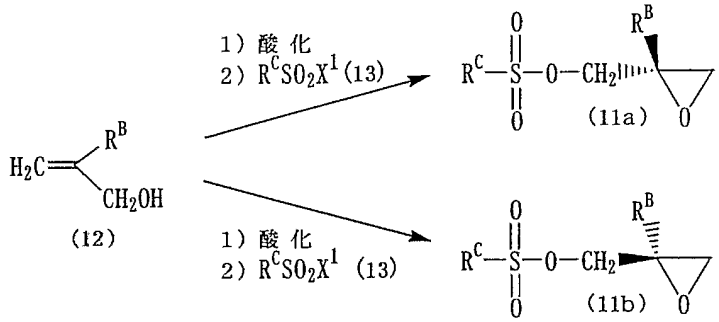
より具体的には、一般式（１０ａ）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物（２）と化合物（１１ａ）との反応により製造され、また、一般式（１０ｂ）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物（２）と化合物（１１ｂ）との反応により製造される。



上記反応において、化合物（２）としては、例えば、上記反応式－２、反応式－３又は後記反応式－８に示す方法で製造される化合物を出発原料として使用する。

他の一方の出発原料として用いられる化合物（１１）（化合物（１１ａ）及び化合物（１１ｂ））は、例えば、下記反応式－５に示す方法により公知の化合物（１２）から容易に製造される。

［反応式－５］



［式中、R^B及びR^Cは前記に同じ。X^1は前記に同じ。］

化合物（１１ａ）は、化合物（１２）を酸化し、次いで、酸化により得られた化合物に化合物（１３）を反応させることにより製造される。

化合物（１２）の酸化反応は、適当な溶媒中、右旋光性光学活性化合物の存在下、酸化剤を用いて行われる。

使用される酸化剤としては、公知の過酸化物を広く使用でき、例えば、クメンヒドロペルオキシド、ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシド等を挙げることができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム、ジメトキシエタン等のエーテル類、ｎ－ヘキサン、ｎ－ブタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

右旋光性光学活性化合物としては、例えば、（Ｄ）－（－）－酒石酸ジイソプロピル、（Ｄ）－（－）－酒石酸、（Ｄ）－（－）－ジパラトルオイル酒石酸、（Ｄ）－（－）－リンゴ酸、（Ｄ）－（－）－マンデル酸、（Ｄ）－（－）－カンファー１０－スルホン酸等の右旋光の光学活性な酸又はそのアルキルエステル等が挙げられる。

酸化剤の使用量としては、化合物（１２）１モルに対して、通常少なくとも１

モル程度、好ましくは１～３モル程度である。

光学活性化合物の使用量としては、化合物（１２）１モルに対して、通常０．０１モル～１モル程度、好ましくは０．０１～０．５モル程度である。

化合物（１２）の酸化反応は、通常－５０℃～室温付近、好ましくは－３０℃～室温付近にて行われ、一般に１～３０時間程度で終了する。

化合物（１２）の酸化反応の際に、反応系内に反応促進剤を添加するのが好ましい。反応促進剤としては、例えば、チタンテトライソプロポキシド等のアルコキシチタン類、モレキュラーシーブス５Ａ、モレキュラーシーブス４Ａ，モレキュラーシーブス３Ａ等のモレキュラーシーブス等が挙げられ、これらは１種単独で又は２種以上混合して使用される。アルコキシチタン類の使用量は、化合物（１２）１モルに対して、通常０．０１モル～１モル程度、好ましくは０．０１～０．５モル程度である。モレキュラーシーブスの使用量は、化合物（１２）に対して、通常０．１～１倍重量である。

上記酸化反応により得られた化合物（化合物（１４ａ））と化合物（１３）との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

使用される溶媒としては、上記化合物（１２）の酸化反応の際に使用した溶媒をいずれも使用することができる。

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、燐酸ナトリウム、燐酸カリウム等のアルカリ金属燐酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン、２，４，６－コリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノネン－５（ＤＢＮ）、１，

８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７（ＤＢＵ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）等を挙げることができる。

これらの塩基性化合物は、１種単独で又は２種以上混合して使用される。

化合物（１３）の使用量は、化合物（１２）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～２モル程度である。

塩基性化合物の使用量は、化合物（１２）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～２モル程度である。

化合物（１４ａ）と化合物（１３）との反応は、通常－５０℃～室温付近、好ましくは－３０℃～室温付近にて行われ、一般に１～２０時間程度で終了する。

本発明においては、化合物（１２）を酸化した後、生成する化合物（１４ａ）を単離することなく、反応混合物に化合物（１３）を反応させることにより、目的とする化合物（１１ａ）を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物（１２）を酸化した後、反応混合物に化合物（１３）を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

化合物（１１ｂ）は、化合物（１２）を酸化し、次いで、酸化により得られた化合物に化合物（１３）を反応させることにより製造される。

化合物（１２）の酸化反応は、右旋光性光学活性化合物の代わりに左旋性光学活性化合物を用いる以外は、上記化合物（１２）の酸化反応と同様の反応条件下に行われる。

使用される左旋光性光学活性化合物としては、例えば、（Ｌ）－（＋）－酒石酸ジイソプロピル、（Ｌ）－（＋）－酒石酸、（Ｌ）－（＋）－ジパラトルオイル酒石酸、（Ｌ）－（＋）－リンゴ酸、（Ｌ）－（＋）－マンデル酸、（Ｌ）－（＋）－カンファー１０－スルホン酸等の左旋性の光学活性な酸又はそのアルキルエステル等が挙げられる。

上記酸化反応により得られた化合物（化合物（１４ｂ））と化合物（１３）との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

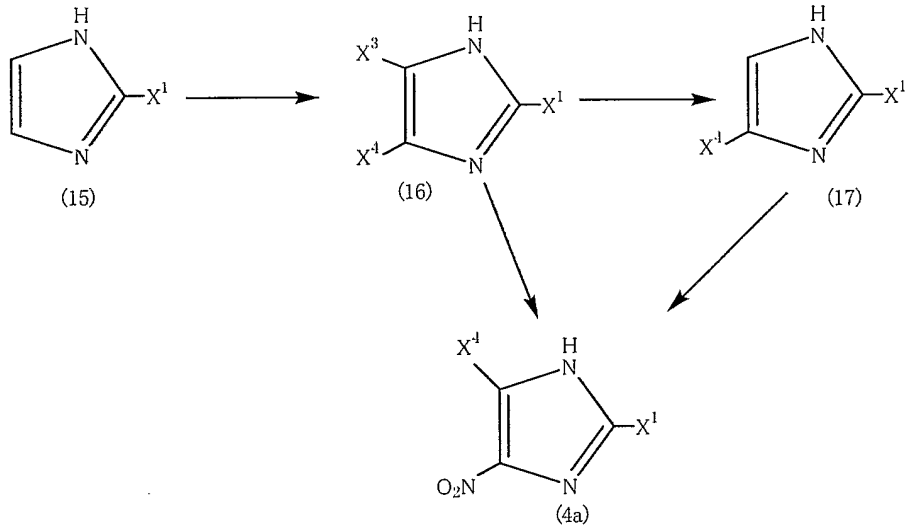
化合物（１４ｂ）と化合物（１３）との反応は、上記化合物（１４ａ）と化合物（１３）との反応と同様の反応条件下に行われる。

本発明においては、化合物（１２）を酸化した後、生成する化合物（１４ｂ）

を単離することなく、反応混合物に化合物（１３）を反応させることにより、目的とする化合物（１１ｂ）を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物（１２）を酸化した後、反応混合物に化合物（１３）を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

前記反応式－３の化合物（４）は以下の反応式によっても製造することができる。

［反応式－６］



［式中、X^1は前記に同じ。X^3及びX^4はそれぞれハロゲン原子を示す。］

化合物（１５）を化合物（１６）に導く反応は、前記反応式－３の化合物（５）を化合物（４）に導く反応と同様の条件下に行なうことができる。

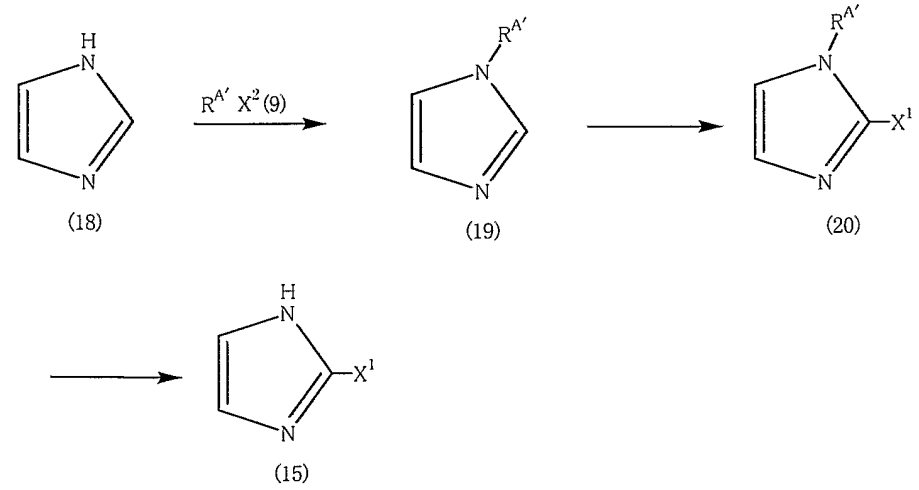
化合物（１６）を化合物（１７）に導く反応は、前記反応式－３の化合物（３）を化合物（１ａ）に導く反応及び化合物（４）を化合物（２ａ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（１６）又は化合物（１７）を化合物（４ａ）に導く反応は、一般に芳香族化合物のニトロ化反応と同様の条件下に行なわれることができる。例えば、溶媒中又は無溶媒中、ニトロ化剤の存在下に行われることができる。ここで使用される溶媒としては、酢酸、無水酢酸等の脂肪酸或いはその無水物、濃硫酸等の無機酸、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ニトロメタン等が例示できる。ニトロ化剤としては、例えば、発煙硝酸、濃硝酸、混酸（硫酸、発煙硫酸、燐酸又は無水酢酸と硝酸）、硝酸カリウム、硝酸ナトリウム等の硝酸アルカリ金属塩と硫酸との混合物、硝酸テトラｎ－ブチルアンモニ

ウム等の硝酸アルキルアンモニウム、ニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類等が例示できる。ニトロ化剤の使用量としては、化合物（１６）又は（１７）１モルに対して少なくとも等モル、一般に大過剰量使用するのがよい。硝酸アルキルアンモニウム類やニトロニウムハロゲン化ボレート類を使用する場合は、化合物（１６）又は（１７）１モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～５モル程度使用するのがよい。該反応は、通常－３０℃～室温付近にて１０分～２０時間程度にて終了する。ニトロ化剤として硝酸アルキルアンモニウム類を使用する場合には、反応系内に無水トリフルオロ酢酸等の無水脂肪酸を化合物（１６）又は（１７）１モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～３モル程度使用するのがよい。

出発原料の化合物（１５）は公知の化合物であるが、例えば以下の反応式の方法でも製造することができる。

［反応式－７］



［式中、X^1、X^2及び$R^{A'}$は前記に同じ。］

化合物（１８）と化合物（９）との反応は、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）との反応と同様の条件下に行われることができる。

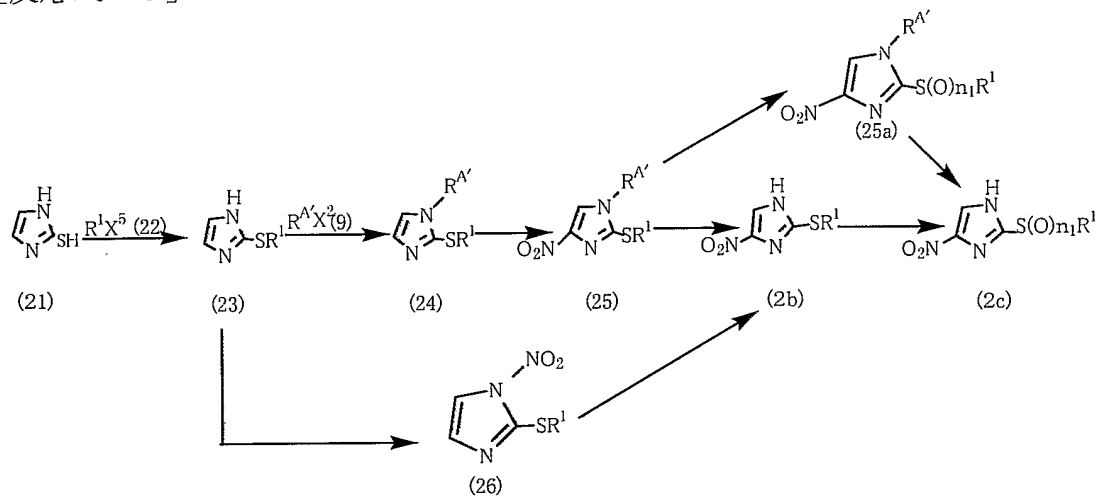
化合物（１９）を化合物（２０）に導く反応は、前記反応式－３の化合物（５）を化合物（４）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（２０）を化合物（１５）に導く反応は、前記反応式－３の化合物（１ａ）を化合物（２ａ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

一般式（２）の４－ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式－８に示す方法

によっても製造される。

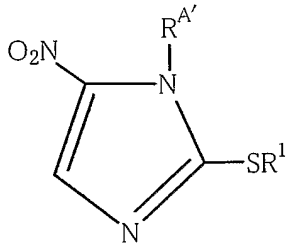
［反応式－８］



［式中、$R^{A'}$、R^1及びX^2は前記に同じ。n_1は、１又は２を示す。X^5はハロゲン原子を示す。］

化合物（２１）と化合物（２２）の反応及び化合物（２３）と化合物（９）の反応は、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）の反応と同様の条件下に行われることができる。又化合物（２４）は、化合物（２３）とアクリロニトリルとの反応によっても製造することができる。この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われることができる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）の反応で用いた溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。アクリロニトリルの使用量は、化合物（２３）１モルに対して、少なくとも等モル、好ましくは、等モル～１５モル程度使用するのがよい。該反応は、通常０～１５０℃、好ましくは、０～１００℃付近にて、通常１０分～５時間程度にて終了する。

化合物（２４）を化合物（２５）に導く反応及び化合物（２３）を化合物（２６）に導く反応は、前記反応式－６の化合物（１６）又は化合物（１７）を化合物（４ａ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。化合物（２４）を化合物（２５）に導く反応で、ニトロ基がイミダゾール骨格の５位に入った下記化合物（２５ａａ）も同時に得られるが、この化合物（２５ａａ）も化合物（２５）を化合物（２ｂ）に導く反応条件と同様の条件下に反応させることにより化合物（２ｂ）に導くことができる。



(25aa)

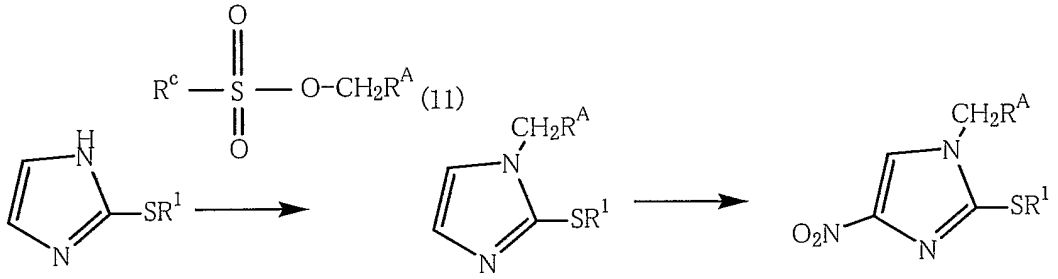
化合物（２５）を化合物（２ｂ）に導く反応及び化合物（２５ａａ）を化合物（２ｃ）に導く反応は、前記反応式－３の化合物（１ａ）を化合物（２ａ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（２６）を化合物（２ｂ）に導く反応は、適当な溶媒中加熱することにより行われることができる。ここで使用される溶媒としては、トルエン、キシレン、ベンゼン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。該反応は、通常室温～２００℃、好ましくは室温～１５０℃程度にて行われる。反応時間は、通常１０分～５時間程度である。

化合物（２ｂ）を化合物（２ｃ）に導く反応及び化合物（２５）を化合物（２５ａ）に導く反応は、適当な溶媒中酸化剤の存在下に行われる。ここで使用される溶媒としては、例えば水、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の脂肪酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等の低級アルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。使用される酸化剤としては、例えば過蟻酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、ｍ－クロロ過安息香酸、ｏ－カルボキシ過安息香酸等の過酸、過酸化水素、メタ過沃素酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩、四酢酸鉛等の鉛塩等が挙げられる。酸化剤は、通常、化合物（２５）又は化合物（２ｂ）に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～２倍モル量使用するのがよい。尚、ｎが２のスルホニル基に導く酸化反応の場合には、酸化剤の使用量を化合物（２５）又は化合物（２ｂ）に対して少なくとも２倍モル、好ましくは２倍モル～４倍モルとするのがよい。該反応は、通常－１０～４０℃、好ましくは－１０℃～室温付近にて行われ、１～３０時間程度で終了する。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール誘導体は、下記反応式－９に示す方法によっても製造することができる。

[反応式－９]



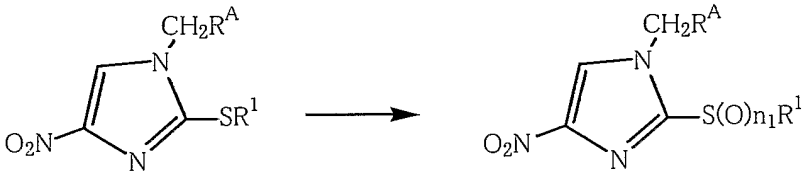
(23) (27) (10c)

[式中、R^1、R^A及びR^Cは前記に同じ。]

化合物（２３）と化合物（１１）の反応は、前記反応式－４の化合物（２）と化合物（１１）の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（２７）を化合物（１０ｃ）に導く反応は、前記反応式－６の化合物（１６）又は化合物（１７）を化合物（４ａ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

[反応式－１０]

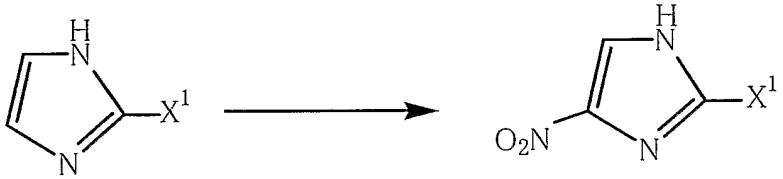


(10c) (10d)

[式中、R^A、R^1及びn_1は前記に同じ。]

化合物（１０ｃ）を化合物（１０ｄ）に導く反応は、前記反応式－８の化合物（２ｂ）を化合物（２ｃ）に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

[反応式－１１]



(15) (2a)

[式中、X^1は前記に同じ。]

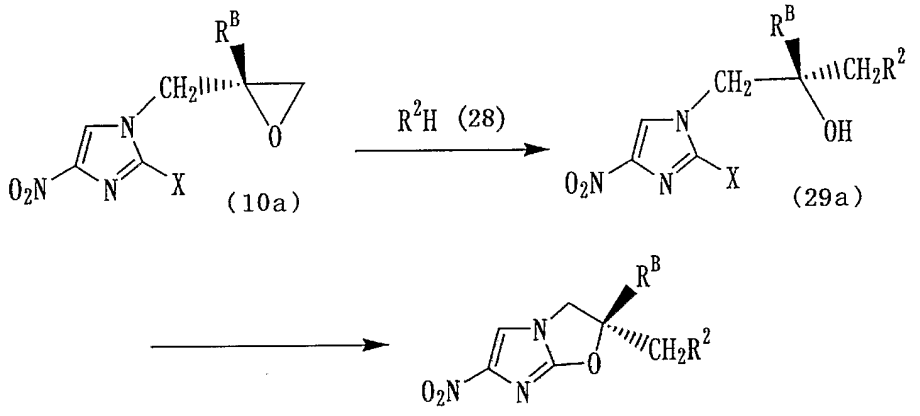
化合物（１５）を化合物（２ａ）に導く反応は、適当な溶媒中、または無溶媒中、ニトロ化剤としてニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下に行われることができる。

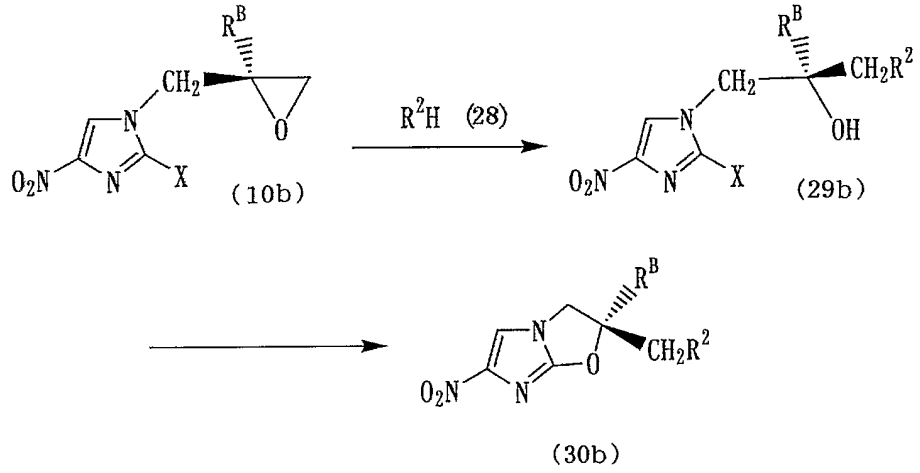
ここで使用される溶媒としては、酢酸、無水酢酸等の脂肪酸或いはその無水物、濃硫酸等の無機酸、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ニトロメタン等が例示できる。この中で、ニトロメタン中で行なうのが好ましい。ニトロ化剤の使用量は、化合物（１５）１モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～５モル程度使用するのがよい。該反応は、通常－３０℃～室温付近にて１０分～２０時間程度にて終了する。

該反応は、前記のように硝酸－硫酸等でニトロ化する方法が知られている。このニトロ化の条件では、化合物（２ａ）が低収率で得られるに過ぎず、工業的に不利であった。本発明では、ニトロ化剤としてニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類を用いることにより高収率、高純度で得ることができる。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物（化合物（１０ａ）及び（１０ｂ））は、例えば、下記反応式－１２に示す方法により、抗結核剤として有用な化合物（３０ａ）及び化合物（３０ｂ）に導くことができる。

[反応式－１２]





（式中、R^B及びXは前記に同じ。R^2は下記一般式（A）、（B）、（C）、（D）、（E）、（F）又は（G）で表わされる基を示す。また、R^B及び－$(CH_2)_2R^2$は、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して下記一般式（H）で表わされるスピロ環を形成していてもよい。）

以下に、一般式（A）～（H）について説明する。

一般式（A）で表される基：

$$-OR^3 \qquad (A)$$

（式中、R^3は、

A1）水素原子；

A2）Ｃ１～６アルキル基；

A3) Ｃ１～６アルコキシ－Ｃ１～６アルキル基；

A4) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、フェニルＣ１～６アルコキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及びフェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基が少なくとも１個置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

A5) ビフェニリルＣ１～６アルキル基；

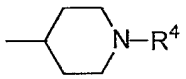
A6) フェニルＣ２～６アルケニル基；

A7) Ｃ１～６アルキルスルホニル基；

A8) Ｃ１～６アルキル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基；

A9) Ｃ１～６アルカノイル基；

A10) 一般式（Aa）で表される基：



(Aa)

（ここでR^4は、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、フェニルＣ１～６アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］又はフェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、フェニルＣ１～６アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］を示す。）；

A11) ビフェニリルＣ１～６アルコキシカルボニル基；

A12) ベンゾオキサゾリルＣ１～６アルキル基（ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

A13) ベンゾオキサゾリル基；

又は

A14) オキサゾリルＣ１～６アルキル基（オキサゾール環上には、フェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換してい

てもよい）を示す。

一般式（B）で表される基：

$$-SR^5 \qquad (B)$$

（式中、R^5は、テトラゾリル基［テトラゾール環上には、Ｃ１～６アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるフェニル基が置換していてもよい］又はベンゾオキサゾリル基を示す）、

一般式（C）で表される基：

$$-COOR^6 \qquad (C)$$

（式中、R^6はＣ１～６アルキル基を示す。）

一般式（D）で表されるカルバモイルオキシ基：

$$-OOCNR^7R^8 \qquad (D)$$

（式中、R^7及びR^8は、同一又は異なって、

D1）水素原子；

D2）Ｃ１～８アルキル基；

D3）ハロゲン置換Ｃ１～６アルキル基；

D4）Ｃ１～６アルコキシカルボニル－Ｃ１～６アルキル基；

D5）Ｃ３～８シクロアルキル基；

D6）フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

D7）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、Ｃ１～６アルカノイル基、カルボキシル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、Ｃ１～６アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい）；

D8）ナフチル基；

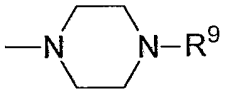
又は

D9) ピリジル基

を示す。

D10) R^7及びR^8は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記(D10-1)～(D10-3)に示す飽和複素環基又は下記(D10-4)～(D10-7)に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。

(D10-1) 一般式（Ｄａ）で示されるピペラジニル基：



(Da)

（ここでR^9は、

(Da1) 水素原子；

(Da2) Ｃ１～６アルキル基；

(Da3) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Da4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Da5) Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Da6) フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Da7) フェニルＣ３～６アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

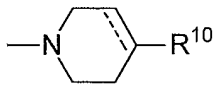
又は

(Da8) フェニルＣ１～６アルキリデン置換アミノ基（フェニル環上には、ハロゲ

ン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）

を示す。）；

（D10-2）一般式（Ｄｂ）で示される基：



(Db)

（式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。Ｒ^{10}は、

（Db1）水素原子；

（Db2）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

（Db3）フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

又は

（Db4）フェニルアミノ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）

を示す。）；

（D10-3）モルホリノ基;

（D10-4）インドリニル基（インドリン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

（D10-5）イソインドリニル基（イソインドリン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

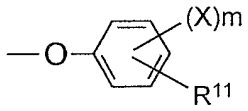
（D10-6）１，２，３，４－テトラヒドロキノリル基（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

又は

（D10-7）１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル基（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）

を示す。）

一般式（E）で表されるフェノキシ基：



(E)

［式中、Xはハロゲン原子又は置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ置換Ｃ１～６アルキル基を示す。mは０～３の整数を示す。R^{11}は、

E1）水素原子；

E2）ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；

E3）ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；

E4）一般式（Ｅａ）で表される基：

－（W）ｏ－$NR^{12}R^{13}$　　（Ｅａ）

（式中、Wは基－ＣＯ－又はＣ１～６アルキレン基を示す。ｏは０又は１を示す。R^{12}及びR^{13}は同一又は異なって、

(Ea1）水素原子；

(Ea2）Ｃ１～６アルキル基；

(Ea3）Ｃ１～６アルカノイル基；

(Ea4）Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Ea5）フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及びフェノキシ基［フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。また、Ｃ１～６アルキル部分には、Ｃ１～６アルコキシイミノ基が置換していてもよい。）；

(Ea6）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ea7）ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは

未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ea8) ピリジル基（ピリジン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

(Ea9) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ea10) フェノキシＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

又は

(Ea11) ベンゾイルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。）；

E5) イミダゾリル基；

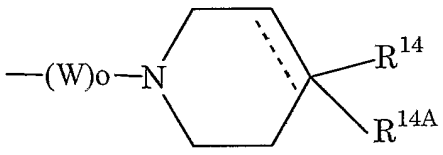
E6) トリアゾリル基；

E7) モルホリノ基；

E8) チオモルホリノ基；

E9) ｓ－オキシドチオモルホリノ基；

E10) 一般式（Ｅａａ）で示されるピペリジル基：



(Eaa)

（式中、W及びｏは前記に同じ。Ｒ^{14A}は、水素原子、水酸基、Ｃ１～６アルコキシ基又はフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子が置換していてもよ

い。］を示す。点線は二重結合であってもよいことを示す。点線が二重結合を示すときは、R^{14}のみが置換しているものとする。R^{14}及びR^{14A}は、これらが隣接する炭素原子と共に互いに結合してＣ１～４アルキレンジオキシ基を形成してもよい。R^{14}は、

(Eaa1) 水素原子；

(Eaa2) Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Eaa3) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；Ｃ１～４アルキレンジオキシ基；Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；シアノ基；Ｃ２～６アルケニル基；ニトロ基；フェニル基；置換基としてフェニル基、Ｃ１～６アルキル基、カルバモイル基及びＣ１～６アルカノイル基からなる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基；Ｃ１～６アルカノイル置換Ｃ１～６アルキル基；水酸基；Ｃ１～６アルコキシカルボニル置換Ｃ１～６アルキル基；フェニルＣ１～６アルキル基；Ｃ１～６アルカノイル基；Ｃ１～６アルキルチオ基；１，２，４－トリアゾリル基；イソオキサゾリル基；イミダゾリル基；ベンゾチアゾリル基；２Ｈ－ベンゾトリアゾリル基；ピロリル基；ベンゾオキサゾリル基；ピペラジニル基［ピペラジン環上には、置換基としてＣ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；ピペリジル基［ピペリジン環上には、少なくとも１個のアミノ基が置換していてもよい。該アミノ基上には置換基としてＣ１～６アルキル基及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。］及びカルバモイル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eaa4) 水酸基；

(Eaa5) カルボキシ基；

(Eaa6) フェニル基（フェニル環上には、置換基としてフェノキシ基［フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eaa7) Ｃ１～６アルコキシ基；

(Eaa8) Ｃ３～８シクロアルキル－Ｃ１～６アルコキシ基；

(Eaa9) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eaa10) テトラヒドロピラニルオキシ基；

(Eaa11) １，３－ジオキソラニル基；

(Eaa12) オキソ基；

(Eaa13) ナフチルオキシ基（ナフタレン環上には、少なくとも１個のＣ１～６アルキル基が置換していてもよい）；

(Eaa14) ２，３－ジヒドロベンゾフリルオキシ基（２，３－ジヒドロベンゾフラン環上には、Ｃ１～６アルキル基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eaa15) ベンゾチアゾリルオキシ基（ベンゾチアゾール環上には、少なくとも１個のＣ１～６アルキル基が置換していてもよい）；

(Eaa16) １，２，３，４－テトラヒドロナフチルオキシ基（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(Eaa17) １，３－ベンゾオキサチオラニルオキシ基（１，３－ベンゾオキサチオラン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(Eaa18) イソキノリルオキシ基；

(Eaa19) ピリジルオキシ基；

(Eaa20) キノリルオキシ基（キノリン環上には、少なくとも１個のＣ１～６アルキル基が置換していてもよい）；

(Eaa21) ジベンゾフリルオキシ基；

(Eaa22) ２Ｈ－クロメニルオキシ基（２Ｈ－クロメン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(Eaa23) ベンゾイソオキサゾリルオキシ基；

(Eaa24) キノキサリルオキシ基；

(Eaa25) ２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルオキシ基（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

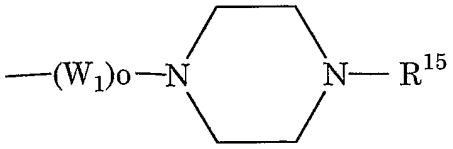
(Eaa26) ベンゾフラザニルオキシ基；

又は

(Eaa27) フェニルＣ２～６アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。］；

E11) 一般式（Ｅａｂ）で表される基：



(Eab)

［式中、ｏは前記に同じ。W_1は、低級アルキレン基を示す。R^{15}は、

(Eab1) 水素原子；

(Eab2) Ｃ１～６アルキル基（アルキル基上には、モルホリノ基、ベンゾイル基、置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるカルバモイル基又はシアノ基が置換していてもよい）；

(Eab3) Ｃ３～８シクロアルキル基；

(Eab4) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、Ｃ１～６アルキルチオ基、Ｃ１～６アルキルスル

ホニル基、フェニルＣ１～６アルコキシ基、Ｃ２～６アルカノイルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及び１，２，３－チアジアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab5) Ｃ２～６アルケニル基；

(Eab6) フェニル基（フェニル環上にハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab7) Ｃ１～６アルカノイル基；

(Eab8) フェニルＣ２～６アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab9) ベンゾイル基（ベンゼン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab10) Ｃ１～２０アルコキシカルボニル基（アルコキシ基上には、ハロゲン原子、置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基及びＣ１～６アルコキシ置換Ｃ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab11) フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキルチオ基、Ｃ１～６アルカノイル基を有することのあるアミノ基、フェニルＣ１～６アルコキシ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及び１，２，３－チアジアゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab12) フェニルＣ３～６アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、

ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab13) フェノキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab14) フェニルＣ１～６アルキルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab15) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab16) ベンゾフリル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（ベンゾフラン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい。）；

(Eab17) ベンゾチエニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab18) ナフチル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Eab19) ピリジル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（ピリジン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

(Eab20) フリル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（フラン環上には、少なくとも１個のニトロ基が置換していてもよい）；

(Eab21) チエニル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（チオフェン環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

(Eab22) チアゾリル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（チアゾール環上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは

未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab23) テトラゾリル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（テトラゾール環上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニル基［フェニル環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Eab24) ２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルオキシカルボニル基；

(Eab25) アダマンタン置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Eab26) フェニルＣ３～６アルキニルオキシカルボニル基；

(Eab27) フェニルチオＣ１～６アルコキシカルボニル基；

(Eab28) フェニルＣ１～６アルコキシ置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Eab29) Ｃ２～６アルケニルオキシカルボニル基；

(Eab30) Ｃ２～６アルキニルオキシカルボニル基；

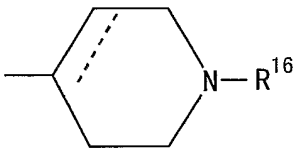
(Eab31) Ｃ３～８シクロアルキル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

又は

(Eab32) ベンゾイル置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基

を示す。）；

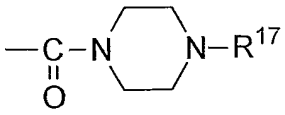
E12) 一般式（Ｅｂ）で表される基：



(Eb)

（式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R^{16}は、R^{15}と同一の基を示す。）

E13) 一般式（Ｅｃ）で示される基：



(Ec)

（式中、R^{17}は、

(Ec1) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲ

ン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ec2) Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

又は

(Ec3) フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。）；

E14) ピリジル基；

E15) 一般式（Ｅｅ）で示される基：



(Ee)

（式中、R^{46}は、フェニル基［フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］又はＣ１～６アルコキシカルボニル基を示す。）；

E16) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

E17) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキ

シ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

E18）８－アザビシクロ［３，２，１］オクチル基（８－アザビシクロ［３，２，１］オクタン環上には、少なくとも１個のフェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）が置換していてもよい）；

E19）一般式（Ｅｆ）で示される基：

$$-CH=N-NR^{47}R^{48} \qquad (Ef)$$

（式中、R^{47}及びR^{48}は、同一又は異なって、水素原子；Ｃ１～６アルキル基；フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］又はピリジル基［ピリジン環上には、置換基としてハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基を少なくとも１個が置換していてもよい］を示す。また、このR^{47}及びR^{48}は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子を介し又は介することなく互いに結合して５～７員環の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として少なくとも１個のフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］が置換していてもよい。）；

E20）フェニルＣ１～６アルコキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

E21）アミノ置換Ｃ２～６アルケニル基（該アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれる基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

又は

E22）オキサゾリジニル基（オキサゾリジン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）を示す。］

一般式（Ｆ）で表される基：

$$-NR^{19}R^{20} \qquad (F)$$

［式中、R^{19}及びR^{20}は、同一又は異なって、

F1）水素原子；

F2）Ｃ１～６アルキル基；

F3）フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、フェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；アミノ基（アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。）；ピペラジニル基［ピペラジン環上には、少なくとも１個のフェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）が置換していてもよい］及びピペリジル基［ピペリジン環上には、少なくとも１個のアミノ基が置換していてもよい。該アミノ基上には、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。］なる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよ

い）；

F4）フェノキシＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

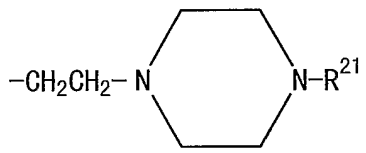
F5）アミノＣ１～６アルキル基（アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子もしくはハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

F6）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、フェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］及びＣ１～６アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

F7）Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

F8）フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

F9）一般式（Ｆａ）で表される基：

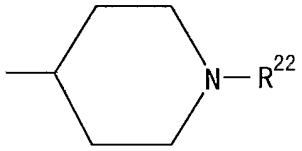


(Fa)

（ここで、R^{21}は、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子及びハ

ロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）又はフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）を示す。）；

F10）一般式（Ｆｂ）で表される１－置換－４－ピペリジル基：



(Fb)

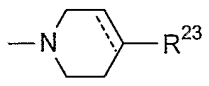
（ここで、R^{22}は、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）又はフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）を示す。）；又は

F11）ピペリジルＣ１～６アルキル基（ピペリジン環上には、少なくとも１個のフェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）が置換していてもよい）

を示す。；

F12）更に、R^{19}及びR^{20}は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記(F12-1)～(F12-10)に示す複素環を形成していてもよい。；

(F12-1）一般式（Ｆｃ）で表される基：



(Fc)

［ここで、点線は二重結合であってもよいことを示す。R^{23}は、

(Fc1）Ｃ１～６アルキル基；

(Fc2) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc3) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；置換基としてＣ１～６アルキル基及びフェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれる基を有することのあるアミノ基；フェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］、フェニルＣ１～６アルコキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］及びピペリジル基［ピペリジン環上には、少なくとも１個のアミノ基が置換していてもよい。該アミノ基上には、フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）及びＣ１～６アルキル基なる群より選ばれる基の少なくとも１種が置換していてもよい。］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc4) フェニルＣ１～６アルコキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc5) ビフェニリルＣ１～６アルコキシ基；

(Fc6) フェニル環上に少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよいフェ

ニルＣ３～６アルケニルオキシ基；

(Fc7) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc8) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc9) Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Fc10) フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fc11) フェニル環上に少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよいフェニルＣ１～６アルキルカルバモイル基；

(Fc12) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fc13) フェニルチオ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fc14) フェニルスルホキシド（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fc15) ピリジルＣ１～６アルコキシ基；

又は

(Fc16) 一般式（Ｆｃａ）で表される基：

$$-(C=O)_o-NR^{24}R^{25} \qquad (Fca)$$

（式中、ｏは前記に同じ。R^{24}及びR^{25}は、各々

(Fca1) 水素原子；

(Fca2) Ｃ１～６アルキル基；

(Fca3) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fca4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fca5) Ｃ１～６アルカノイル基；

(Fca6) フェニル環上に少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよいフェニルＣ２～６アルカノイル基；

(Fca7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fca8) Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

(Fca9) フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fca10) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

又は

(Fca11) ピペリジルオキシカルボニル基（ピペリジン環上には、置換基としてフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい］が少なくとも１個置換していてもよい。）

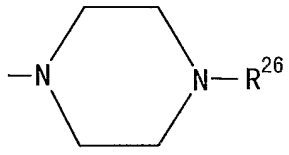
を示す。；

(Fca12) R^{24}及びR^{25}は、これらが隣接する窒素原子を介して５～６員環

の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；フェニルＣ２～６アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。］；

F12-2）一般式（Ｆｄ）で表される４－置換－１－ピペラジニル基：



(Fd)

（式中、Ｒ^{26}は、

(Fd1) 水素原子；

(Fd2) Ｃ１～６アルキル基；

(Fd3) Ｃ３～８シクロアルキル基；

(Fd4) Ｃ３～８シクロアルキルＣ１～６アルキル基；

(Fd5) Ｃ１～６アルコキシカルボニルＣ１～６アルキル基；

(Fd6) フェニルＣ２～６アルケニル基；

(Fd7) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；Ｃ３～８シクロアルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基；Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；フェノキシ基；フェニルＣ１～６アルキル基；フェニルＣ２～６アルケニル基；ピリジル基；イミダゾリル基及びピペリジル基からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい）；

(Fd8) ビフェニリルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及び置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd9) ナフチルＣ１～６アルキル基；

(Fd10) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；シアノ基；置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基；Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；カルボキシル基；フェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；アミノＣ１～６アルキル基［アミノ基上にはフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい］及びフェニルＣ１～６アルコキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置

換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd11) ビフェニリル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fd12) アミノ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、フェニルＣ１～６アルキルアミノ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）又はフェニルアミノ基（フェニル環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd13) ベンゾイルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

(Fd14) フェニルカルバモイルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fd15) チアゾリルＣ１～６アルキル基（チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd16) オキサゾリルＣ１～６アルキル基（オキサゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd17) インドリルＣ１～６アルキル基；

(Fd18) フリルＣ１～６アルキル基（フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fd19) イミダゾリルＣ１～６アルキル基（イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい）；

(Fd20) キノリルＣ１～６アルキル基；

(Fd21) テトラゾリル基（テトラゾール環上には、フェニル基が置換していても

よい）；

(Fd22) フェニル基が置換していてもよいピリミジル基；

(Fd23) ピリジル基；

(Fd24) ベンゾオキサゾリル基；

(Fd25) ベンゾチアゾリル基；

(Fd26) ベンゾオキサゾリルＣ１～６アルキル基（ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(FD27) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェノキシＣ２～６アルカノイル基；

(Fd28) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニルチオＣ２～６アルカノイル基；

(Fd29) フェニルＣ２～６アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd30) ベンゾイル基（フェニル環上にはハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及び置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd31) ビフェニリルカルボニル基；

(Fd32) ピリジルカルボニル基；

(Fd33) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニルＣ２～６アルケニルカルボニル基；

(Fd34) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニルＣ１～６アルキルスルホニル基；

(Fd35) ベンゼンスルホニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン原子及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fd36) 一般式（Ｆｄａ）で表される基：

$-COOR^{27}$ （Ｆｄａ）

（式中、R^{27}は、

（Fda1）ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～８アルキル基；

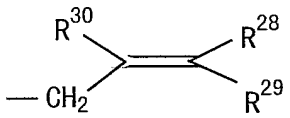
（Fda2）Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基；

（Fda3）Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル－Ｃ１～６アルキル基；

（Fda4）Ｃ１～６アルコキシ－Ｃ１～６アルキル基；

（Fda5）Ｃ１～６アルキル基を有することのあるアミノ－Ｃ１～６アルキル基；

（Fda6）一般式（Ｆｄｂ）で表される基



(Fdb)

（ここでR^{28}、R^{29}及びR^{30}は、各々水素原子；Ｃ１～６アルキル基；フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］を示す。）；

（Fda7）フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキルチオ基、フェニルＣ１～６アルコキシ基、ヒドロキシ基、Ｃ１～６アルキルスルフィニル基、Ｃ１～６アルキルスルホニル基、Ｃ１～６アルキルスルホニルオキシ基、シアノ基、Ｃ１～６アルカノイル基、ベンゾイル基、アルキル部分にＣ１～６アルコキシ基を有することのあるフェニルＣ１～６アルキル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、Ｃ１～６アルカノイルアミノ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、Ｃ１～６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニルアミノ基、トリＣ１～６アルキルシロキシ基、ピロリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及びイミダゾリル基からなる群より選ばれた基が１～５個置換していてもよい）；

（Fda8）ビフェニリルＣ１～６アルキル基；

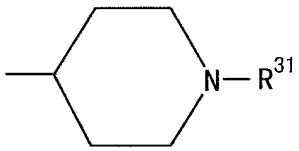
(Fda9) ベンズヒドリル基（ベンゼン環上には、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda10) フェノキシＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda11) フェニルＣ２～６アルキニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Fda12) ピリジルＣ１～６アルキル基；

(Fda13) 一般式（Ｆｄｃ）で表される基



(Fdc)

（ここで、R^{31}は、フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］又はベンゾイル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］を示す。）；

(Fda14) ピペリジノＣ１～６アルキル基（ピペリジン環上には、フェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のアルキル基を少なくとも１個有することのあるフェノキシ基が置換していてもよい）；

(Fda15) アミノＣ１～６アルキル基（アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキ

シ基を有することのあるフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda16) １，２，３，６－テトラヒドロピリジルＣ１～６アルキル基（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環上には、少なくとも１個のフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基が少なくとも１個置換していてもよい］が置換していてもよい）；

(Fda17) ナフチルＣ１～６アルキル基；

(Fda18) フルオレニルＣ１～６アルキル基；

(Fda19) ピリジルＣ１～６アルキル基；

(Fda20) フリルＣ１～６アルキル基（フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい）；

(Fda21) チエニルＣ１～６アルキル基；

(Fda22) オキサゾリルＣ１～６アルキル基（オキサゾール環上には、ハロゲン原子又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい）；

(Fda23) オキサジアゾリルＣ１～６アルキル基（オキサジアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい）；

(Fda24) ピラゾリルＣ１～６アルキル基（ピラゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい）；

(Fda25) ベンゾチエニルＣ１～６アルキル基（ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda26) チオフェン環上にハロゲン原子が置換していてもよいチエニルＣ１～６アルキル基；

(Fda27) ベンゾチアゾリルＣ１～６アルキル基；

(Fda28) ベンゾフラン環上にハロゲン原子が置換していてもよいベンゾフリルＣ１～６アルキル基；

(Fda29) インドリニルＣ１～６アルキル基（インドリン環上には、Ｃ１～６アルキル基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda30) ベンゾオキサゾリルＣ１～６アルキル基（ベンゾオキサール環上には、ハロゲン原子、Ｃ１～６アルキル基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda31) クロメニルＣ１～６アルキル基；

(Fda32) １，２，３，４－テトラヒドロキノリルＣ１～６アルキル基（キノリン環上には、Ｃ１～６アルキル基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fda33) チアゾリルＣ１～６アルキル基（チアゾール環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

又は

(Fda34) テトラゾリルＣ１～６アルキル基（テトラゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。）；

(Fd37) 一般式（Ｆｅ）であらわされる基：

$$-Z-NR^{32}R^{33} \qquad (Fe)$$

（式中、Ｚは－Ｃ＝Ｏ又は－Ｃ＝Ｓを示す。R^{32}及びR^{33}は、同一又は異なって、

(Fe1) 水素原子；

(Fe2) Ｃ１～６アルキル基；

(Fe3) Ｃ３～８シクロアルキル基；

(Fe4) フェニルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Fe5) フェニルＣ２～６アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換し

ていてもよい）；

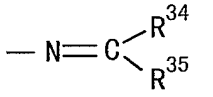
又は

（Fe6）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。；

（Fe7）或いは、R^{32}及びR^{33}は、これらが隣接する窒素原子と共に他の炭素原子を介して互いに結合してピペリジン環又は１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環を形成してもよい。該ピペリジン環及び１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環上には、フェニル基が置換してもよく、該フェニル基にはハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。）；

（Fd38）一般式（Ｆｆ）で表される基：



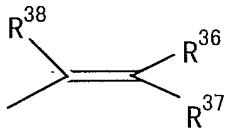
(Ff)

（式中、R^{34}は水素原子又はＣ１～６低級アルキル基を示す。R^{35}は、

（Ff1）Ｃ３～８シクロアルキル基；

（Ff2）Ｃ３～８シクロアルケニル基；

（Ff3）一般式（Ｆｆａ）で表される基：



(Ffa)

（ここで、R^{36}、R^{37}及びR^{38}は、各々水素原子；Ｃ１～６アルキル基；フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、Ｃ１～４アルキレンジオキシ基、Ｃ１～６アルキルスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキルチオ基、ニトロ基及び置換基としてＣ１～６アルカノイル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が１～５個置換していてもよい］；ベンゾフリル基［ベンゾフラン環上には、

ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；ビフェニリル基、フリル基［フラン環上には、置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基が置換していてもよい］又はチアゾリル基［チアゾール環上には、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基が少なくとも１個置換していてもよい］を示す。）；

(Ff4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６のアルキル基；Ｃ３～８シクロアルキル基；ヒドロキシル基；ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～８のアルコキシ基；Ｃ３～８シクロアルコキシ基；Ｃ１～４アルキレンジオキシ基；シアノ基；ニトロ基；フェニルＣ２～６アルケニル基；Ｃ２～６アルカノイルオキシ基；置換基としてＣ１～６アルカノイル基を有することのあるアミノ基；Ｃ１～６アルキルスルホニルアミノ基；フェニルＣ１～６アルコキシ基；フェノキシ基；Ｃ１～６アルキル基が少なくとも１個置換したアミノ基；フェニル基が少なくとも１個置換したアミノ基；アミノＣ１～６アルコキシ基［アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい］；Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；Ｃ１～６アルコキシカルボニルＣ１～６アルコキシ基；Ｃ１～６アルキルチオ基；ピロリル基；イミダゾリル基；ピペリジル基；モルホリノ基；ピロリジニル基；チエニル基；ベンゾフリル基；ピペラジニル基［ピペラジン環上には、置換基としてＣ１～６アルキル基、フェニルＣ１～６アルキル基及びＣ１～６アルキル基を少なくとも１種有することのあるベンゾイル基からなる群より選ばれた基が少なくとも1種置換していてもよい］；キノリル基［キノリン環上にＣ１～６アルコキシ基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；ピペリジン環上にカルボスチリル基が置換していてもよいピペリジルカルボニル基及びトリアゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ff5) ナフチル基（ナフタレン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及び置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していて

もよい）；

（Ff6）ビフェニリル基（ビフェニリル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～９アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

（Ff7）フルオレニル基；ピレニル基；

（Ff8）ベンゾフリル基（ベンゾフラン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

（Ff9）ベンゾチエニル基（ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

（Ff10）ピリジル基（ピリジン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基が少なくとも１種が置換していてもよい］、フリル基及びチエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

（Ff11）フリル基（フラン環上には、Ｃ１～６のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６のアルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい）；

（Ff12）ベンゾチアゾール基（ベンゾチアゾール環上には、置換基としてフェニル環上にＣ１～６のアルコキシ基を有することのあるフェニル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

（Ff13）チエニル基（チオフェン環上には、ハロゲン原子、ニトロ基、Ｃ１～

６アルキル基、ピラゾール環上にハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよいピラゾリル基及びチオフェン環上にハロゲン原子が置換していてもよいチエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ff14) インドリル基（インドール環上には、置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、フェニルＣ１～６アルキル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ff15) ピロリル基（ピロール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよいフェニル基及びＣ１～６アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ff16) クマリル基；

(Ff17) ベンゾイミダゾリル基（ベンゾイミダゾール環上には、少なくとも１個のチエニル基が置換していてもよい）；

(Ff18) オキサゾリル基（オキサゾール環上には、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

(Ff19) チアゾリル基（チアゾール環上には、少なくとも１個のフェニル基が置換していてもよい。該フェニル環上には、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい。）；

(Ff20) キノリル基；

(Ff21) ３，４－ジヒドロカルボスチリル基（３，４－ジヒドロカルボスチリル環上には、Ｃ１～６アルコキシ基、Ｃ１～６アルキル基及びフェニルＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）、カルボスチリル基（カルボスチリル環上には、Ｃ１～６アルコキシ基、Ｃ１～６アルキル基及びフェニルＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(Ff22) イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル基；

(Ff23) イミダゾ［２，１－ａ］ピリジル基；

(Ff24) クロマニル基（クロマン環上には、少なくとも１個のＣ１～６アルキ

ル基が置換していてもよい）；

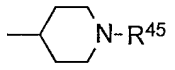
又は

（Ff25）２，３－ジヒドロベンゾフリル基

を示す。）；

又は

（Fd39）一般式（Ｆｆｂ）で表される基：



(Ffb)

（式中、R^{45}は、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；フェニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；アミノ置換Ｃ１～６アルキル基［アミノ基上には、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）及びＣ１～６アルキル基なる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；ベンゾイル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］；フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］又はフェニルＣ２～６アルケニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］を示す。）

を示す。）

F12-3）モルホリノ基；

F12-4）イミダゾリル基；

F12-5）１，４－ジオキサアザスピロ［４，５］デシル基（１，４－ジオキサアザスピロ［４，５］デカン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

F12-6）ホモピペラジニル基（ホモピペラジン環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニル置換もしくは未置換のフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

F12-7）ピペラジニル基（ピペラジン環上には、オキソ基、Ｃ１～６アルキル基、フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基の少なくとも１個が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

F12-8）ピペリジル基（ピペリジン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

F12-9）ピロリジニル基（ピロリジン環上には、置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基を有することのあるフェノキシＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

又は

F12-10）イソインドリニル基

を示す。；

F13）更に、R^{19}及びR^{20}は、これらが隣接する窒素原子と共にヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して、下記(F13-1)～(F13-11)に示す環状イミド又はアミドを形成していてもよい。

(F13-1）スクシンイミド基；

(F13-2）オキサゾリジニル基（オキサゾリジン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(F13-3）ベンゾ－１，３－オキサゾリジニル基（ベンゾ－１，３－オキサゾリ

ジン環上には、オキソ基、ハロゲン原子及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(F13-4) イミダゾリジニル基（イミダゾリジン環上には、オキソ基、フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子及びＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい］及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(F13-5) ベンゾイミダゾリジニル基（ベンゾイミダゾリジン環上には、オキソ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びピペリジル基［ピペリジン環上には、Ｃ１～６アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子が１～３個置換していてもよいフェニル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい）；

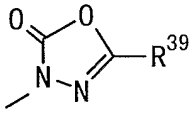
(F13-6) フタルイミド基；

(F13-7) インドリニル基（インドリン環上には、Ｃ１～６アルキル基、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

(F13-8) ２，３－ジヒドロベンゾチアゾリル基（２，３－ジヒドロベンゾチアゾール環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(F13-9) １Ｈ－２，４－ベンゾオキサジニル基（１Ｈ－２，４－ベンゾオキサジン環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

(F13-10) 一般式（Ｆｇａ）で表される基：



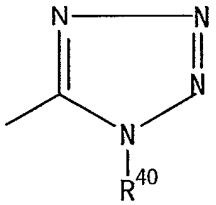
(Fga)

（式中、Ｒ^{39}は、水素原子；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニルＣ１～６アルキル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェノキシＣ１～６アルキル基；フェニル環上に置換

基としてハロゲン原子を有することのあるフェニルＣ２～６アルケニル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよいフェニル基；ピリジル基又はピラジニル基を示す。）

(F13-11) １，３－チアゾリジニル基（１，３－チアゾリジン環上には、置換基としてオキソ基及びフェニル環上にハロゲン置換又は未置換のＣ１～６アルキル基を有していてもよいフェニルＣ１～６アルキリデン基からなる群より選ばれる基の少なくとも１種が置換していてもよい。）

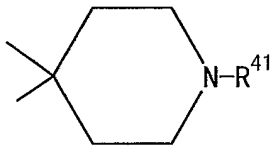
一般式（G）で表される基：



(G)

（式中、R^{40}は、Ｃ１～６アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基を示す。）

一般式（H）で表されるスピロ環基：



(H)

（式中、R^{41}は、

H1）水素原子；

H2）Ｃ１～６アルキル基；

H3）フェニル環上に置換基としてフェニル基を有することのあるフェニルＣ１～６アルキル基；

H4）フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、アミノ基［アミノ基上には、Ｃ１～６アルキル基及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少

なくとも１種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］、フェノキシ基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］及びピペリジル基［ピペリジン環上には、少なくとも１個のフェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換Ｃ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H5）ピペラジニルＣ１～６アルキル基（ピペラジン環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H6）ピペラジニルカルボニルＣ１～６アルキル基（ピペラジン環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基を有していてもよいフェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H7）フェニルカルバモイルＣ１～６アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

H8）ベンゾオキサゾリルＣ１～６アルキル基（ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも１個のオキソ基が置換していてもよい）；

H9）ベンゾチアゾリル基；

H10）テトラゾリル基（テトラゾール環上には、少なくとも１個のフェニル基が

置換していてもよい）；

H11）Ｃ１～６アルキルスルホニル基；

H12）フェニルスルホニル基（フェニル環上には、少なくとも１個のＣ１～６アルキル基が置換していてもよい）；

H13）フェニルチオカルバモイル基（フェニル環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

H14）Ｃ１～８アルコキシカルボニル基；

H15）フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、置換基としてＣ１～６アルコキシカルボニル基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、ニトロ基及びＣ１～６アルキルチオ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H16）ベンズヒドリルオキシカルボニル基（フェニル環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

H17）フェニル置換もしくは非置換のフェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基；

H18）ナフチルＣ１～６アルコキシカルボニル基；

H19）ピリジルＣ１～６アルコキシカルボニル基；

H20）Ｃ１～６アルコキシ置換Ｃ１～６アルコキシカルボニル基；

H21）ピペラジニルＣ１～６アルコキシカルボニル基（ピペラジン環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基及びフェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、少なくとも１個のハロゲン原子が置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H22）フェノキシカルボニル基（フェニル環上には、Ｃ１～６アルキル基及びＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H23）Ｃ１～６アルカノイル基；

H24）ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～

６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

H25）フェニルＣ１～６アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい）；

H26）フェノキシＣ１～６アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子が１～３個置換していてもよい）；

H27）ピペラジニルＣ２～６アルカノイル基（ピペラジン環上には、Ｃ１～６アルカノイル基、フェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、フェニル基、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい］、フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい］、フェニルカルバモイルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい］、フェニルカルバモイル基［フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも１種が置換していてもよい］及びベンゾオキサゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

H28）フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるアミノ基、カルボキシル基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルコキシ基、ピペラジン環上に置換基としてＣ１～６アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が１～３個置換していてもよい）；

H29）フェニルＣ１～６アルキルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のＣ

１～６アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）；

又は

H30）ピペラジニルカルボニル基（ピペラジン環上には、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基、フェニルＣ１～６アルコキシカルボニル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい］及びフェニルＣ１～６アルキル基［フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のＣ１～６アルキル基が少なくとも１個置換していてもよい］からなる群より選ばれた基の少なくとも１種が置換していてもよい）

を示す。）

但し、R^1が水素原子を示し、R^2が一般式（Ａ）で表される基を示す場合、R^3はイソプロピル基であってはならない。また、R^1が水素原子を示し、R^2が一般式（Ｅ）で表される基を示し、ｍが０を示す場合、R^{11}は水素原子であってはならない。更に、R^1が水素原子を示し、R^2が一般式（Ｆ）で表される基を示す場合、R^{19}は水素原子を示し且つR^{20}がtertーブトキシカルボニル基を示してはならない。］。

化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ）と化合物（２８）との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。

ここで使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、ｏ－クロロベンゼル、ｍ－クロロベンゼン、２，３－ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム、ジプロピルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ｎ－ヘキサン、ｎ－ブタン、シクロヘキサン、流動パラフィン等の飽和炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げるこ

とができる。

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、燐酸ナトリウム、燐酸カリウム等のアルカリ金属金属燐酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、１－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノネン－５（ＤＢＮ），１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７（ＤＢＵ），１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）等が挙げられる。

化合物（２８）の使用量は、化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～５モル程度である。

塩基性化合物の使用量は、化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ）１モルに対して、通常０．１～１モル程度、好ましくは０．１～０．５モル程度である。

化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ）と化合物（２８）との反応は、通常室温～１５０℃、好ましくは室温～１２０℃付近にて行われ、一般に１０分～２４時間程度で終了する。

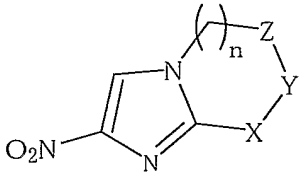
化合物（２９ａ）を化合物（３０ａ）に導く反応及び化合物（２９ｂ）を化合物（３０ｂ）に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下で行われる。

ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ）と化合物（２８）との反応で用いられる溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。

塩基性化合物の使用量は、化合物（２９ａ）又は（２９ｂ）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～２モル程度である。

該反応は、通常０～１５０℃、好ましくは０～１２０℃付近にて行われ、一般に１０分～４８時間程度にて終了する。

本発明の一般式（２）表される４－ニトロイミダゾール化合物は、又、ＷＯ９７／０１５６２（特表平１１－５０８２７０）記載の抗結核薬として有用な化合物（３８）に導くこともできる。



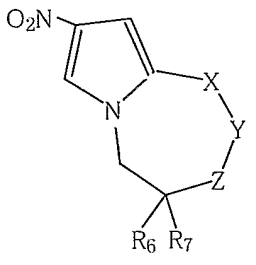
(38)

（式中、Ｘは、酸素、イオウまたはＮＲ$_2$であり、ここで、Ｒ$_2$は、水素、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ環アルキル、ＣＯＲ$_3$、ＳＯ$_2$Ｒ$_4$またはＣＯＮＲ$_4$Ｒ$_5$であり、ここで、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシアリール、アルキルヘテロ環、およびアルコキシヘテロ環から選択される：

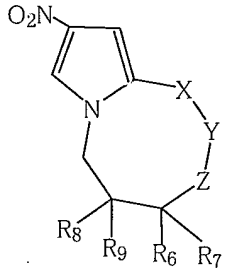
ｎは、１、２または３である；

ＹおよびＺは、独立して、酸素ＣＨ$_2$、ＣＯ、ＣＲ$_4$Ｒ$_5$、またはＮＲ$_4$から選択され、ここで、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、上で定義したものと同じである；

但し、ｎが２または３のとき、化合物（３８）は、さらに、それぞれ、以下の式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）で示すように、さらに置換し得る：



(IIa)



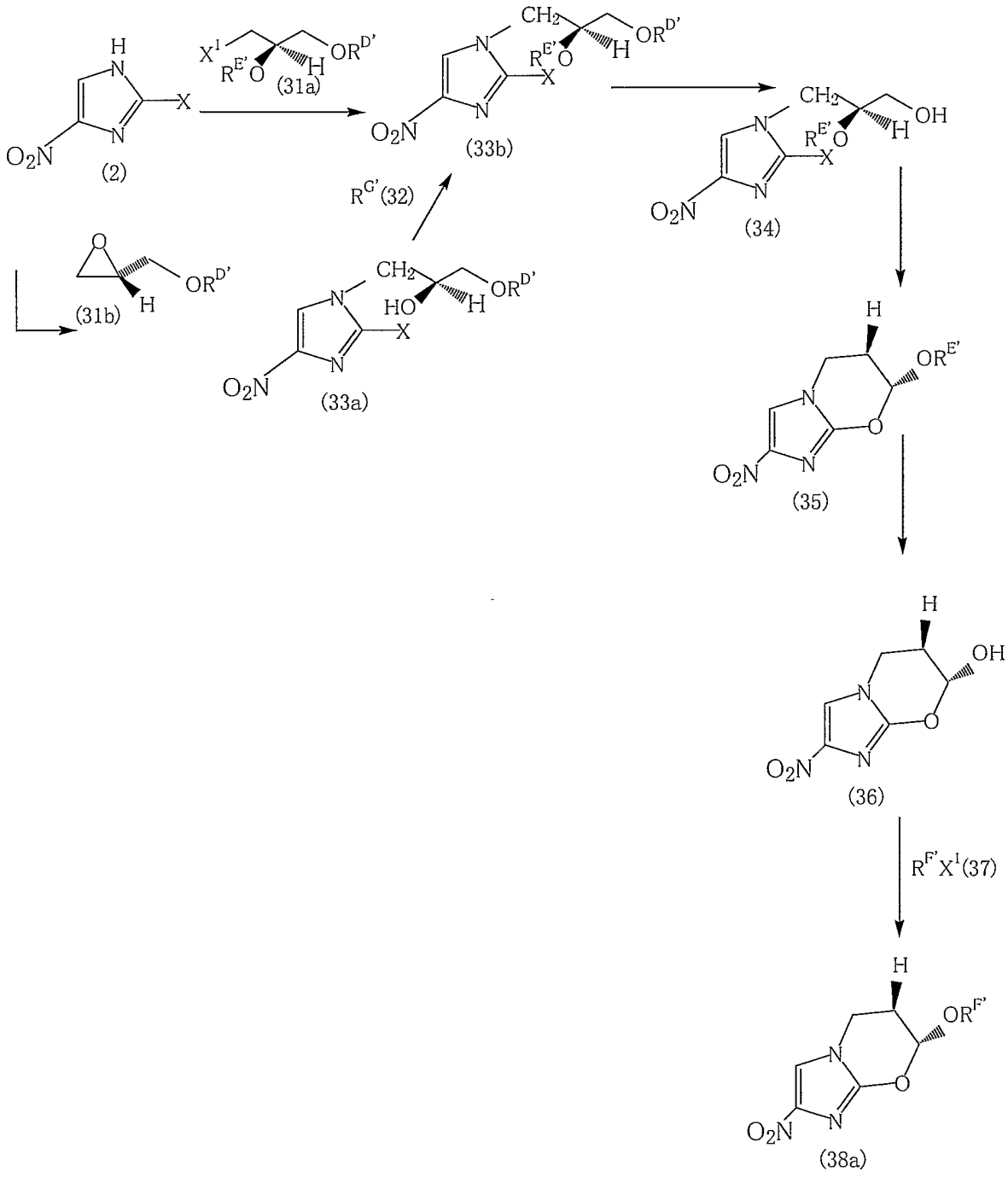
(IIb)

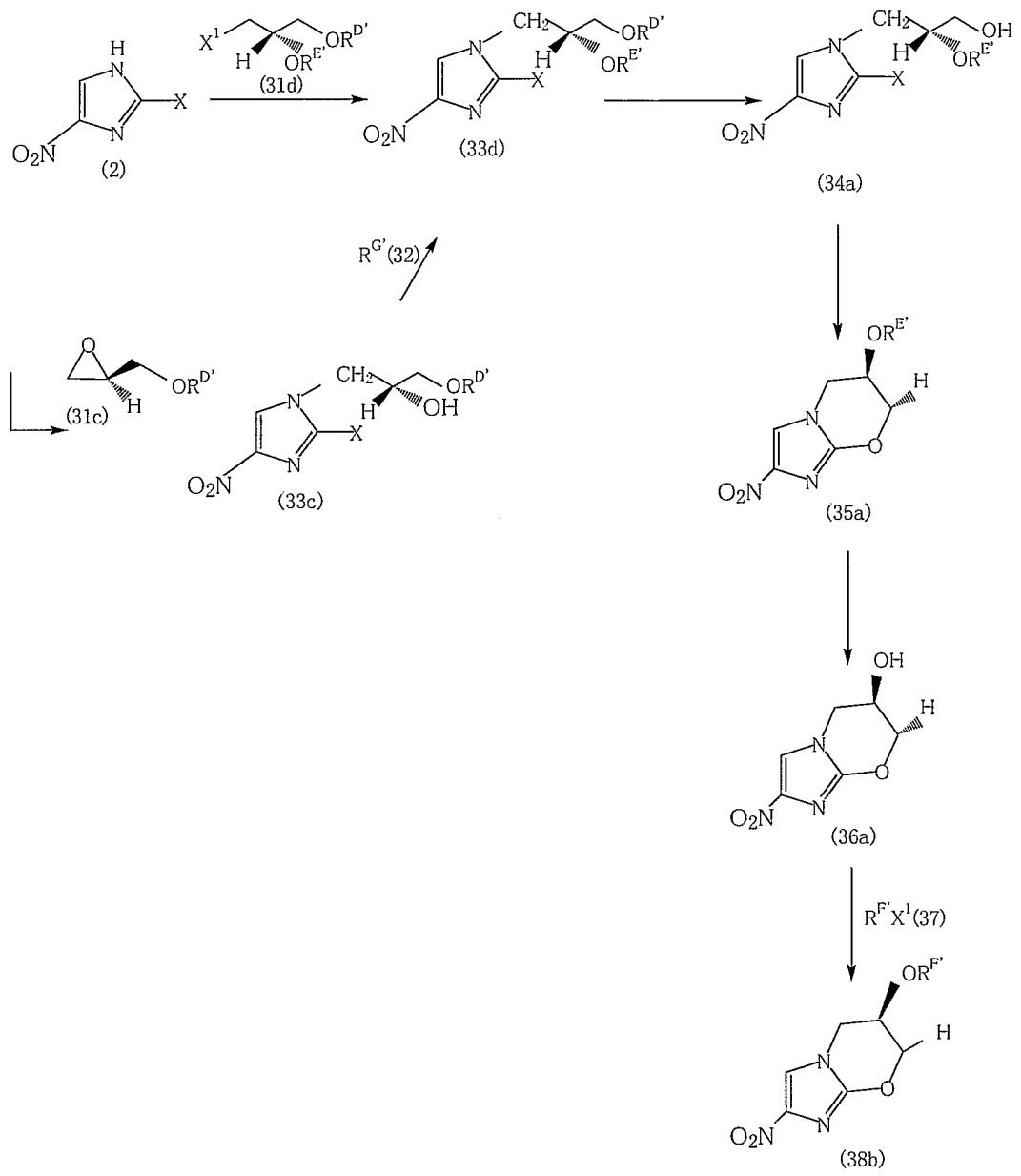
ここで、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、Ｒ$_8$およびＲ$_9$は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルアリール、アルコキシアルキルヘテロ環、アルキルアリールアルキルアリール、アルキルア

リール、アリール、アルキルシクロアルキル、アルコキシアリール、アルキルヘテロ環およびアルコキシヘテロ環から選択される。）。

化合物（３８）は、例えば、以下の反応式－１３の方法で製造することができる。

［反応式－１３］





[式中、X及びX^{1}は前記に同じ。R$^{D'}$及びR$^{E'}$は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。R$^{F'}$は、置換又は未置換のアリールアルキル基、アルキル基、置換又は未置換のアリールアルコキシアルキル基、又は置換又は未置換のヘテロ環アルキル基を示す。R$^{G'}$は、3，4－ジヒドロ－2H－ピラン又はR^{I}X$_1$を示す。X^{1}は前記に同じ。R^{I}は、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。]

ここでトリ低級アルキルシリル基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、ｎ－ブチルエチルメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジプロピルシリル、ｎ－ペンチルジエチルシリル、ｎ－ヘキシルプロピルメチルシリル基等の炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が３個置換したシリル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数１～６の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

化合物（２）と化合物（３１ａ）の反応及び化合物（２）と化合物（３１ｄ）の反応は、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）の反応においてX^2がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（３３ｂ）を化合物（３４）に導く反応及び化合物（３３ｄ）を化合物（３４ａ）に導く反応で、R^Dがトリ低紙アルキルシリル基を示す場合は、適当な溶媒中、脱シリル化剤の存在下に行われる。使用される溶媒としては、前記反応式－３の化合物（１ａ）を化合物（２ａ）に導く反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。脱シリル化剤としては、テトラブチルアンモニウムフルオライド等のアルキルアンモニウムハライド類を例示できる。脱シリル化剤の使用量は、化合物（３３ｂ）又は（３３ｄ）１モルに対して少なくとも等モル、好ましくは１～２モル使用するのがよい。該反応は、通常０～１００℃、好ましくは、０～７０℃付近にて１～３０時間程度にて終了する。R^Dがテトラヒドロピラニル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低紙アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す場合には、前記反応式－３の化合物（１ａ）を化合物（２ａ）に導く反応と同様の条件下に行うことができる。

化合物（２）と化合物（３１ｂ）の反応及び化合物（２）と化合物（３１ｃ）の反応は、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）の反応においてX^2がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（３３ａ）と化合物（３２）との反応及び化合物（３３ｃ）と化合物

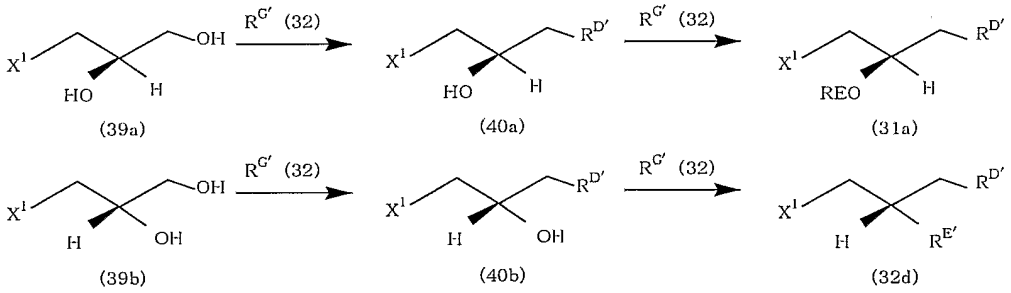
（３２）との反応は、後記反応式－１４の化合物（４０ａ）と化合物（３２）との反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（３４）を化合物（３５）に導く反応、化合物（３４ａ）を化合物（３５ａ）に導く反応、化合物（３５）を化合物（３６）に導く反応、化合物（３５ａ）を化合物（３６ａ）に導く反応、化合物（３６）と化合物（３７）の反応及び化合物（３６ａ）と化合物（３７）の反応は、ＷＯ９７／０１５６２（特表平１１－５０８２７０）記載の方法で製造することができる。

化合物（３３ａ）、（３３ｂ）（３３ｃ）、（３３ｄ）、（３４）及び（３４ａ）のうちＸが臭素原子、又は基－Ｓ（Ｏ）ｎＲ^{1}（Ｒ^{1}及びｎは前記に同じ。）を示す４－ニトロイミダゾール誘導体は新規化合物であり、上記の通り、抗結核薬の合成中間体として有用な化合物である。

出発原料の化合物（３１ａ）又は（３１ｄ）は、例えば下記反応式－１４の方法にて製造できる。

［反応式－１４］



［式中、Ｘ^{1}，Ｒ$^{D'}$、Ｒ$^{G'}$及びＲ$^{E'}$は前記に同じ。］

化合物（３９ａ）又は化合物（３９ｂ）と化合物（３２）との反応及び化合物（４０ａ）又は化合物（４０ｂ）と化合物（３２）との反応は、Ｒ$^{G'}$が３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピランの場合、適当な溶媒中反応することにより行われることができる。使用される溶媒としては、化合物（４）と化合物（９）の反応においてＸ^{2}がハロゲン原子を示す場合の反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。該反応は、通常０～１００℃、好ましくは０～７０℃付近にて１～３０時間程度にて終了する。該反応は、触媒として塩酸、硫酸等の鉱酸、ピリジニウムｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸等を添加することにより、有利に進行する。

$R^{G'}$ が基$R^{I}X^{1}$の場合、前記反応式－３の化合物（４）と化合物（９）の反応において、X^{2}がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物（３９ａ）又は化合物（３９ｂ）と化合物（３２）及び化合物（４０ａ）又は化合物（４０ｂ）と化合物（３２）との反応において、R^{G}が基$R^{I}X^{1}$でR^{1}がトリ低級アルキルシリル基の場合、適当な溶媒中、イミダゾールの存在下に反応することによっても化合物（４０ａ）及び（４０ｂ）を製造することができる。

ここで溶媒としては、前記反応式－３における化合物（４）と化合物（９）との反応においてX^{2}がハロゲン原子を示す場合の反応で用いられる溶媒をいずれも使用することができる。

化合物（３２）は、化合物（３９ａ）もしくは化合物（３９ｂ）又は化合物（４０ａ）又は化合物（４０ｂ）１モルに対して、少なくとも１モル、好ましくは１～２モル程度使用するのがよい。イミダゾールは、化合物（３９ａ）もしくは化合物（３９ｂ）又は化合物（４０ａ）又は化合物（４０ｂ）１モルに対して、少なくとも１モル、好ましくは１～２モル程度使用するのがよい。該反応は、通常０～１００℃、好ましくは０～７０℃付近にて好適に進行し、一般に１～３０時間程度にて終了する。

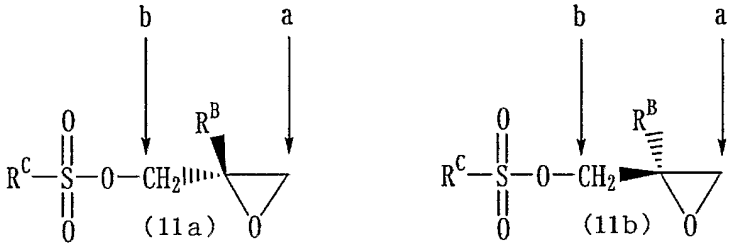
上記各々の反応で得られる目的化合物は、通常の分離手段により反応混合物から分離され、更に精製することができる。斯かる分離及び精製手段としては、例えば、蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティヴ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

本発明の一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物中、塩基性基を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、燐酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マロン酸、乳酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。

本発明の一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物には、立体異性体、光学異性体が包含される。

本発明の一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、上記反応式－１２及び反応式－１３に示すように抗結核薬を合成するための中間体として好適に使用できる。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、化合物（１１）を出発原料として使用することにより製造される。化合物（１１）（即ち、化合物（１１ａ）又は化合物（１１ｂ））を出発原料に用いることにより、４－ニトロイミダゾール化合物（２）との反応が、下記に示す特定位置（ｂ）で選択的に起こり、その結果光学純度の高い本発明化合物（１０）（化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ））を１工程で、高収率で製造することができる。



（式中、R^B及びR^Cは前記に同じ。）

本発明によれば、爆発の危険性のある中間体を経ないで、目的とする一般式（２ａ）の４－ニトロイミダゾール化合物を製造することができる。

本発明の製造方法は、操作が簡便であり、煩雑な精製工程を必要としない。

本発明の製造方法によれば、安価に、高収率、高純度にて、目的とする一般式（２ａ）の４－ニトロイミダゾール化合物を製造し得る。

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

実施例

以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

参考例１

２，５－ジブロモ－４－ニトロイミダゾールの製造

４－ニトロイミダゾール２５ｇ、炭酸水素ナトリウム４０．８７ｇ及び水１０

０ｍｌの懸濁液中に１０℃以下で臭素２６．５ｍｌを滴下し、２５～３０℃で１時間、５０～６０℃で４時間撹拌した。その後反応液に１０℃以下で濃塩酸を加えてｐＨ１として析出晶を濾取し、十分に水で洗浄した。結晶を５０℃で１昼夜減圧乾燥して、淡黄色粉末状の２，５－ジブロモ－４－ニトロイミダゾール５１．０１ｇ（８５．２％）を得た。

参考例２

２，５－ジブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾールの製造

２，５－ジブロモ－４－ニトロイミダゾール２０．０８ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１００ｍｌ溶液中に氷冷下、水素化ナトリウム３．５６ｇを少量ずつ加えた。１０分後、これに１０～１５℃でクロロメチルメチルエーテル６．７５ｍｌを滴下し、室温にした。この混合物を５時間撹拌後、氷冷下、水素化ナトリウム０．３０ｇ及びクロロメチルメチルエーテル０．５６ｍｌを追加して、室温でさらに１時間撹拌した。その後氷冷して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、５０℃で１昼夜減圧乾燥して、黄色粉末状の２，５－ジブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾール１９．６８ｇ（８４．３％）を得た。

参考例３

（Ｓ）－２－メチルグリシジル－４－ニトロベンゼンスルホネートの製造

－１０℃に冷却したβ－メタリルアルコール（８３．０ｇ）、Ｄ－（－）－酒石酸ジイソプロピル（１６．１９ｇ）及びモレキュラーシーブズ４Ａ（４１．５ｇ）のトルエン（８３０ｍｌ）溶液に、チタンテトライソプロポキシド（１７．０ｍｌ）を滴下し、－１０℃で３０分間撹拌した後、８０％クメンヒドロペルオキシド（４１５ｍｌ）を－１０℃～－２℃で滴下した。反応混合物を０℃で２２時間撹拌した後、トリメチルホスファイト（１４１．１ｍｌ）を－２０℃～－５℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

反応混合物にトリエチルアミン（２１９ｍｌ）を加え、４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（３３２ｇ）のトルエン（８３０ｍｌ）溶液を－３０℃～－１

６℃で滴下し、－１０℃で１時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を１５％酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル（６９５ｇ）を得た。

得られた褐色オイルにジイソプロピルエーテル（３３２０ｍｌ）を加えて結晶化し、濾取した結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）により精製した後、ジイソプロピルエーテル／酢酸エチル（５／１）から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物１１９．１ｇ（収率３７．９％）を得た。

融点：７１－７２℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（３Ｈ，ｓ），２．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），２．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），４．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），８．１０－８．１５（２Ｈ，ｍ），８．３９－８．４４（２Ｈ，ｍ）

光学純度：９６．６％ｅ．ｅ．

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／イソプロパノール＝８００／２００

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

参考例４

（Ｒ）－２－メチルグリシジル－４－ニトロベンゼンスルホネートの製造

－１５℃に冷却したβ－メタリルアルコール（１０．０ｇ）、Ｌ－（＋）－酒石酸ジイソプロピル（１．９５ｇ）、モレキュラーシーブズ３Ａ（５．１３ｇ）のトルエン（１００ｍｌ）溶液に、チタンテトライソプロポキシド（２．０ｍｌ）を滴下し、－１０℃で３０分間攪拌した後、８０％クメンヒドロペルオキシド（４９．６ｍｌ）を－１０℃～－２℃で滴下した。反応混合物を－５℃で１８時間攪拌した後、トリメチルホスファイト（１８．１ｍｌ）を－１０℃～－２℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨ

ウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

反応混合物にトリエチルアミン（２３．２ｍｌ）及びN，N－ジメチル－４－アミノピリジン（１．０２ｇ）のトルエン（２０ｍｌ）溶液を加え、４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（３５．１５ｇ）のトルエン（８０ｍｌ）溶液を－１０℃～－２℃で滴下し、－５℃で３時間撹拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を１５％酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル（１０１．０ｇ）を得た。

得られた褐色オイルにｎ－ヘキサン（１００ｍｌ）を加え結晶化し、濾取した結晶をジイソプロピルエーテル／酢酸エチル（５／１）から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物１８．６ｇを得た（収率４８．９％）。

融点：７１－７２℃

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（３H，ｓ），２．６７（１H，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），２．７２（１H，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．０３（１H，ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），４．２７（１H，ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），８．１０－８．１５（２H，ｍ），８．３９－８．４４（２H，ｍ）

光学純度：９７．０％ｅ．ｅ．

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／イソプロパノール＝８００／２００

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

参考例５

（Ｒ）－２－メチルグリシジル－３－ニトロベンゼンスルホネートの製造

－５℃に冷却したβ－メタリルアルコール（１０．０ｇ）、Ｌ－（＋）－酒石酸ジイソプロピル（３．８９ｇ）及びモレキュラーシーブズ４Ａ（１０．０ｇ）のトルエン（２００ｍｌ）溶液に、チタンテトライソプロポキシド（４．０７

ｍｌ）を滴下し、－５℃で３０分間攪拌した後、８０％クメンヒドロペルオキシド（４９．６ｍｌ）を－１３℃～－１０℃で滴下した。反応混合物を－１０℃で３．５時間攪拌した後、トリメチルホスファイト（１８．１ｍｌ）を－１５℃～－５℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

反応混合物にN，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（２．０ｇ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）溶液及びトリエチルアミン（２３．２ｍｌ）を加え、３－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（３３．９ｇ）の塩化メチレン（５０ｍｌ）溶液を－１５℃～－５℃で滴下し、－１０℃で１７時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を１５％酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル（１２９．２ｇ）を得た。

得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）により精製し、（Ｒ）－２－メチルグリシジル－３－ニトロベンゼンスルホネートを淡黄色オイルとして２４．１４ｇ得た（収率６３．５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（３Ｈ，ｓ），２．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），２．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２，７．８Ｈｚ），８．２６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８，１．０Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１，１．０ Ｈｚ），８．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．１，１．８ Ｈｚ）

光学純度：９２．６％ｅ．ｅ．

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／エタノール＝８５０／１５０

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

実施例１

２－ブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾールの合成

２，５－ジブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾール１７．１５ｇ、亜硫酸ナトリウム１３．７３ｇ、ジメチルホルムアミド１００ｍｌ及び水５０ｍｌの懸濁液を室温で８時間撹拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、白色粉末状の２－ブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾール１１．１７ｇ（８６．８％）を得た。

ＥＩ（ｍ／ｚ）　M^+：２３５，２３７

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：７．９３（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ）。

実施例２

２－ブロモ－４－ニトロイミダゾールの合成

２－ブロモ－１－メトキシメチル－４－ニトロイミダゾール１１．１７ｇ、メタノール１０ｍｌ及び５Ｎ－塩酸６０ｍｌの溶液を還流下２．５時間撹拌した。反応液を室温で１昼夜放置後、氷冷下１時間撹拌し、析出晶を濾過し、５０℃で１昼夜減圧乾燥させて、白色粉末状の２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール６．０ｇ（６６．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：８．４２（ｓ，１Ｈ），１４．１０（ｂｓ，１Ｈ）。

実施例３

２－ブロモ－４－ニトロイミダゾールの合成

水素化硼素テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム６３８ｍｇの１，４－ジオキサン１ｍｌ溶液中に２，５－ジブロモ－４－ニトロイミダゾール８９．５ｍｇの１，４－ジオキサン１ｍｌ溶液を室温で滴下し、その後２３時間還流撹拌した。濃塩酸で過剰の試薬をクエンチし、水、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、薄層クロマトグラフィー（展開液；酢酸エ

チル）で精製して、白色粉末状の２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール４４．９ｍｇ（７１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：８．４２（ｓ，１Ｈ），１４．１０（ｂｓ，１Ｈ）。

実施例４

（Ｓ）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールの製造

（Ｒ）－２－メチルグリシジル－４－ニトロベンゼンスルホネート（０．５ｇ，９６．５％ｅ．ｅ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍｌ）溶液に、２－クロロ－４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール（０．３２４ｇ）及び炭酸カリウム（０．３３０ｇ）を室温で加えた。５０℃で４時間攪拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。酢酸エチルで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して黄色固体を得た。

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７／３）により精製し、（Ｓ）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として０．３４１ｇ得た（収率８５．６％）。

融点：６５．５－６７．０℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３９（３Ｈ，ｓ），２．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），２．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），３．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｓ）

光学純度：９５．４％ｅ．ｅ

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／エタノール＝８５０／１５０

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

実施例５

（Ｓ）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールの製造

（Ｒ）－２－メチルグリシジル－３－ニトロベンゼンスルホネート（０．５ｇ，９２．６％ｅ．ｅ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍｌ）溶液に、２－クロロ－４－ニトロイミダゾール（０．２７０ｇ）及び炭酸カリウム（０．３３０ｇ）を室温で加えた。この混合物を５０℃で３時間撹拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。

反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して黄色固体を得た。

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７／３）により精製し、（Ｓ）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として得た（０．３０７ｇ，７７．０％収率）。

融点：６５．５－６７．０℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３９（３Ｈ，ｓ），２．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），２．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），３．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｓ）

光学純度：９１．９％ｅ．ｅ．

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／エタノール＝８５０／１５０

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

実施例６

（R）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールの製造

２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール１００ｇ、（S）－４－ニトロベンゼンスルホン酸２－メチル－２－オキシラニルメチルエステル１４２．４ｇ、炭酸カリウム９３．６ｇ、フッ化セシウム１５．８ｇ及びジメチルホルムアミド４２０ｍｌの懸濁液を３５～４０℃にて２６時間攪拌した。反応液を水１．２リットル中に注ぎ、酢酸エチル１リットルにより２回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水１．２リットルにより２回洗浄後、飽和食塩水８００ｍｌにより洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）により精製することにより、黄色粉末の（R）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール（１１０．９ｇ、収率８１％）を得た。

融点：９３．０－９４．０℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（３Ｈ，ｓ），２．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），２．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｓ）

光学純度：９６．６％ｅｅ

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／エタノール＝４／１

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

実施例７

（R）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールの製造

（S）－2－メチルグリシジル－4－ニトロベンゼンスルホネート（50．0g，97．8%e．e．）のN，N－ジメチルホルムアミド（100ml）溶液に、2－クロロ－4－ニトロイミダゾール（26．99g）及び炭酸カリウム（27．82g）を室温で加えた。この混合物を50℃で9時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチル（150ml）を加えて不溶物を濾過により除去した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して淡褐色固体（38．2g）を得た。

得られた淡褐色固体をトルエン（380ml）に溶解し、シリカゲル（7．6g）を加え、室温で攪拌した後シリカゲルを濾過した。この処理を2回繰り返した後に母液を濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化して、（R）－2－クロロ－1－（2－メチルオキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として25．54g得た（64．1%収率）。

融点：65．5－67．0℃

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．39（3H，s），2．62（1H，d，J＝3．6Hz），2．79（1H，d，J＝3．6Hz），3．99（1H，d，J＝14．7Hz），4．38（1H，d，J＝14．7Hz），7．87（1H，s）

光学純度：95．9%e．e．

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて測定した。

カラム：CHIRALPAK AD（4．6mmφ×250mm）（ダイセル化学工業製）

移動層：n－ヘキサン／エタノール＝850／150

流速：1．0ml／分

検出波長：254nm。

参考例6

（S）－1－（2－クロロ－4－ニトロイミダゾール－1－イル）－2－メチル－3－［4－（4－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－1－イル］プロパン－2－オールの製造

実施例７で製造した（Ｒ）－２－クロロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール（２．５０ｇ、１１．５ミリモル）及び４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン（３．１１ｇ、１２．６ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍｌ）中の混合物を７０℃にて７時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより２回抽出した。有機相を合わせ、３回水洗し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物の（Ｓ）－１－（２－クロロ－４－ニトロイミダゾール－１－イル）－２－メチル－３－［４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール（５．５５ｇ、収率１００％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：

１．１８（３Ｈ，ｓ），２．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ），２．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ），２．６７－２．８０（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．９６（２Ｈ，ｍ），３．１３－３．２５（４Ｈ，ｍ），４．０３（２Ｈ，ｓ），６．８３－６．９３（２Ｈ，ｍ），７．０７－７．１７（２Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｓ）。

参考例７

（Ｓ）－２－［４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－１－イルメチル］－２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］オキサゾールの製造

参考例６で製造した（Ｓ）－１－（２－クロロ－４－ニトロイミダゾール－１－イル）－２－メチル－３－［４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール（５．８５ｇ，１２．６１ミリモル）のＴＨＦ（１５０ｍｌ）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（０．７６ｇ，１８．９２ミリモル）を加え、６時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）により精製し、イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の（Ｓ）－２－［４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］メチル－２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒド

ロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール（2．58g、収率48%）を得た。

光学純度99．8%ee

$[\alpha]_D^{26}$＝8．80°（濃度：1．000，$CHCl_3$）

融点　129－130℃。

試験例1（寒天平板希釈法による抗菌試験）

参考例7で得られた（S）－2－［4－（4－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－1－イル］メチル－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾールについて、結核菌属（M. tuberculosis H37Rv）に対する最小発育阻止濃度を、7H11培地（BBL社製）を用いて求めた。上記菌株は、予め7H9培地（BBL社製）で培養し、生菌数を算出し、－80℃で凍結保存した菌液を使用し、最終生菌数を約10^6CFU／mlに調整しておいた。このように調製した菌液を、試験化合物含有の7H11寒天培地に5μl接種し、37℃で14日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定するための試験に供した。

M. tuberculosis H37Rvに対する最小発育阻止濃度は、0．024μg／mlであった。

参考例8

N－（ジエトキシメチル）イミダゾールの製造

イミダゾール13．6g、オルトギ酸トリエチル133ml、p－トルエンスルホン酸・一水和物1．00gの混合物を140℃で2時間加熱撹拌した。その後、反応液を減圧蒸留して無色油状のN－（ジエトキシメチル）イミダゾール22．8g（収率67．0%）を得た。bp　106－108℃（1torr）

参考例9

2－クロロイミダゾールの製造

N－（ジエトキシメチル）イミダゾール50．0gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、－35℃以下で2．6M　n－ブチルリチウムn－ヘキサン溶液120mlを滴下、続いてヘキサクロロエタン73．9g）のテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した。5分同温度にて放置後、昇温し、－20℃で6N塩酸100mlを加えた後、室温に戻し、5分放置した。水層を分取し、有機層

を１Ｎ塩酸にて抽出し、先の水層とあわせてジエチルエーテルにて洗浄後、６Ｎ水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分取し無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して粗生成物を得た。これを塩化メチレンにてトリチュレートし、淡褐色固体として２－クロロイミダゾール２６．０ｇ（収率８５．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１０．６４（ｂｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ）．

参考例１０

２－クロロ－４，５－ジヨードイミダゾールの製造

２－クロロイミダゾール５．１３ｇを水１５０ｍｌに懸濁させ、６Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１７ｍｌを加えた。次にヨウ素２５．９ｇを加え室温で３時間撹拌した。その後、反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液にて処理し、析出物を濾取、乾燥し、黄色固体として２－クロロ－４，５－ジヨードイミダゾール１６．４ｇ（収率９２．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１３．６１（ｂｓ，１Ｈ）．

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１３３．０７．

参考例１１

２－クロロ－４－ヨードイミダゾールの製造

２－クロロ－４，５－ジヨードイミダゾール７．０９ｇ、亜硫酸ナトリウム２０．２ｇを３０％エタノール５０ｍｌに溶解させ５時間加熱還流させた。その後濃縮し、残渣に水を加えて析出物を濾取した。これを希塩酸にてトリチュレートし、淡褐色固体として２－クロロ－４－ヨードイミダゾール８８５ｍｇ（収率１９．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：７．３４（ｓ，１Ｈ）．

参考例１２

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－４，５－ジヨードイミダゾール３５４ｍｇを濃硝酸（ｄ．１．４２）５ｍｌに懸濁させ、氷冷しながら濃硫酸１ｍｌを加え、室温で１５時間撹拌した。その後反応液を氷水にあけ、アンモニア水にてｐＨ＝３とし、析出物を濾

取し乾燥させ、黄色固体として２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール２２２ｍｇ（収率８１．２％）を得た。

ＥＩ（ｍ／ｚ）Ｍ＋２７３．

参考例１３

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－４－ヨードイミダゾール４３１ｍｇを濃硝酸（ｄ．１．３８）２．５ｍｌに懸濁させ、氷冷しながら濃硫酸２．５ｍｌを加え、室温で６時間撹拌した。その後析出物を濾取、乾燥させ、黄色固体として２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール３４８ｍｇ（収率６７．０％）を得た。

参考例１４

２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－メルカプトイミダゾール５．０ｇと４－クロロニトロベンゼン８．７ｇ、炭酸カリウム８．３ｇのアセトニトリル１００ｍＬ懸濁液を還流下で１日撹拌した。反応液を氷水中に注いだ。析出した固体を濾取し、水とジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体を乾燥して黄色粉末状の２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール９．５ｇ（収率８６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．３４（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），８．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），１３．０６（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

参考例１５

２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－メルカプトイミダゾール１．０ｇと２，３－ジクロロニトロベンゼン２．１ｇ、炭酸カリウム１．７ｇのアセトニトリル２０ｍＬ懸濁液を還流下で６．５時間撹拌した。反応液を氷水中に注いだ。析出した固体を濾取し、ｎ－ヘキサンで洗浄した。得られた固体を乾燥して黄色粉末状の２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２．４ｇ（収率９４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：６．７５－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），１２．

５５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

参考例１６

１－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１．０ｇと硝酸テトラｎ－ブチルアンモニウム２．１ｇのクロロホルム１５ｍＬ懸濁液に－１０℃で無水トリフルオロ酢酸１．３ｍＬのクロロホルム５ｍＬ溶液を加え、同温で２５分撹拌した。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後にジクロロメタンを加え、分液した。ジクロロメタン層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製して、黄色粉末状の１－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１．０ｇ（収率８４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．

参考例１７

１－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５００ｍｇと硝酸テトラｎ－ブチルアンモニウム１．０ｇのクロロホルム１０ｍＬ懸濁液に－２０℃で無水トリフルオロ酢酸０．６４ｍＬを加え、その後－１０℃で３０分撹拌した。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後に酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１３：７）で精製して、黄色粉末状の１－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５１０ｍｇ（収率８７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．４９－７．６９（３Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１１－８．１９（１Ｈ，ｍ）．

参考例１８

２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－１－ニトロイミダゾールの製造

２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５００ｍｇと硝酸テトラｎ－ブチルアンモニウム８９３ｍｇのクロロホルム１０ｍＬ懸濁液に－２０℃で無水トリフルオロ酢酸０．５５ｍＬを加え、その後－１０℃で３時間撹拌した。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後に酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１３：７）で精製して、黄色粉末状の２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－１－ニトロイミダゾール５０６ｍｇ（収率８５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ）．

参考例１９

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５００ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍＬ溶液に０℃で水素化ナトリウム９０ｍｇを加え、その後室温にて３０分撹拌した。反応液を再び０℃まで冷却した後に（Ｓ）－４－ニトロベンゼンスルホン酸２－メチル－２－オキシラニルメチルエステル６１８ｍｇを加え、その後室温にて３．５時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝１７：３）で精製して、黄色油状の（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール６０４ｍｇ（収率９１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２１（３Ｈ，ｓ），２．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），２．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），３．

９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ），７．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），８．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

参考例２０

１－（２－シアノエチル）－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５００ｍｇのアクリロニトリル１０ｍＬ懸濁液に１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７　０．０４ｍＬを加え、還流下で１時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）で精製して得られた固体をジクロロメタン－ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルから再結晶して無色粒状の１－（２－シアノエチル）－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール４５４ｍｇ（収率７４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．７２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），４．３５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），８．１３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

参考例２１

（Ｓ）－４－｛３－［４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステルの製造

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１００ｍｇとピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル１０３ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）溶液を６０℃にて１日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール＝５０：１－３０：１）と塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）で精製して淡黄色アモルファス状の（Ｓ）－４－｛３－［４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ―２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル１７３ｍｇ（収率９０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１．０１（３Ｈ，ｓ），２．２５－２．６４（６Ｈ，ｍ），３．１５－３．５０（４Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），４．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），４．７１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），５．００（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝５．３，１６．０Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ），７．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．６９（４Ｈ，ｓ），８．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．５５（１Ｈ，ｓ）．

参考例２２

（Ｓ）－４－｛３－［４－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ―２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステルの製造

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５０ｍｇとピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル５１ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２５ｍＬ）溶液を６０℃にて１日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：メタノール＝３０：１）で精製して黄色アモルファス状の（Ｓ）－４－｛３－［４－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ―２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニ

ル）－２－プロペニルエステル８６ｍｇ（収率８７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０８（３Ｈ，ｓ），２．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），２．４０－２．７１（５Ｈ，ｍ，ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ２．４４，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．２０（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．５０（４Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．０９（２Ｈ，ｓ），４．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．０，１６．０Ｈｚ），６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），７．３９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），７．４６－７．５３（３Ｈ，ｍ，ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ７．４９，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），８．３０（１Ｈ，ｓ）．

参考例２３

（Ｓ）－４－｛３－［２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－４－ニトロイミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステルの製造

（Ｒ）－２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール５５ｍｇとピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル５１ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２５ｍＬ）溶液を６０℃にて１日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：メタノール＝３０：１）で精製して黄色アモルファス状の（Ｓ）－４－｛３－［２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－４－ニトロイミダゾール－１－イル］－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル９１ｍｇ（収率８７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２０（３Ｈ，ｓ），２．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），２．４８－２．７７（５Ｈ，ｍ，

including2．52，d，J＝14．0Hz），3．10（1H，br．s），3．55（4H，br．s），4．13（1H，d，J＝14．5Hz），4．24（1H，d，J＝14．5Hz），4．78（2H，d，J＝6．0Hz），6．40（1H，td，J＝6．0，16．0Hz），6．66（1H，d，J＝16．0Hz），7．46（1H，t，J＝8．0Hz），7．49（2H，d，J＝8．0Hz），7．58（2H，d，J＝8．0Hz），7．67（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz），7．80（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz），7．97（1H，s）．

参考例２４

（S）－4－｛3－［4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製造

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール３６ｍｇとピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル３４ｍｇのN，N－ジメチルホルムアミド（０．１８ｍL）溶液を６０℃にて１日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）で精製して淡黄色アモルファス状の（S）－4－｛3－［4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル４５ｍｇ（収率６７％）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_{3}$）δ（ppm）：1．21（3H，s），2．44（1H，d，J＝14．0Hz），2．53－2．81（5H，m，including2．62，d，J＝14．0Hz），3．40（1H，br．s），3．56（4H，br．s），4．54（2H，s），4．79（2H，d，J＝6．0Hz），6．40（1H，td，J＝6．0，16．0Hz），

6．66（1H，d，J＝16．0Hz），7．49（2H，d，J＝8．0Hz），7．58（2H，d，J＝8．0Hz），8．13（1H，s），8．29（2H，d，J＝9．0Hz），8．46（2H，d，J＝9．0Hz）．

該反応では、更に環化した（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル7mg（収率14%）も得られた。

参考例25

（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製法

（S）－4－｛3－［4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル100mgのN，N－ジメチルホルムアミド（1mL）溶液に0℃にてナトリウムtert－ブトキシド19mgを加え、同温にて20分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を5%炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝9：1）とシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝20：20：1）で精製して黄色アモルファス状の（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル40mg（収率54%）を得た。

参考例26

（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製造

（S）－4－｛3－［4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル83mgのN，N－ジメチルホルムアミド（0．9mL）溶液に0℃にてナトリウムtert－ブトキシド16mgを加え、同温にて30分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を5%炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝15：15：1）で精製して淡黄色アモルファス状の（S）－4－［（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イル）メチル］ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル38mg（収率59%）を得た。

参考例27

（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製造

（S）－4－｛3－［2－（2－クロロ－6－ニトロフェニルチオ）－4－ニトロイミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル89mgのN，N－ジメチルホルムアミド0．9mL溶液に0℃にてナトリウムtert－ブトキシド16mgを加え、同温にて30分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を5%炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝15：15：1）で精製して淡黄色アモルファス状の（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル32mg（収率51%）を得た。

参考例28

（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製造

（S）－4－｛3－［4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール－1－イル］－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル｝ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル45mgのN，N－ジメチルホルムアミド（0．5mL）溶液に0℃にてナトリウムtert－ブトキシド8mgを加え、同温にて30分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を5％炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝15：15：1）で精製して淡黄色アモルファス状の（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸　3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル13mg（収率39％）を得た。

参考例29

（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－｛4－［4－（4－トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン－1－イル］フェノキシメチル｝－2，3－ジヒドロイミダゾ［2，1－b］オキサゾールの製造

4－［4－（4－トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン－1－イル］フェノール（693mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム（86mg）を加え、70－75℃にて20分撹拌した。この混合物を氷冷し、実施例6で製造した（R）－2－ブロモ－4－ニトロ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）イミダゾール（720mg）をN，N’－ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解した溶液を加え、70－75℃にて20分撹拌した。反応液を室温に戻し、氷水（25ml）を加え、塩化メチレン（50ml）により3回抽出した。有機層を合わせ、3回水洗後、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝3／1）により精製した。

酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより微黄色粉末の（R）－２－メチル－６－ニトロ－２－｛４－［４－（４－トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン－１－イル］フェノキシメチル｝－２，３－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］オキサゾール（３４３ｍｇ、３３％）を得た。

参考例３０

（１）（Ｓ）－４－［３－（２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール－１－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステルの製造

実施例６で製造した（Ｒ）－２－ブロモ－４－ニトロ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）イミダゾール（２．０４ｇ）、ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル（２．６９ｇ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）の混合物を５０℃にて２０時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水（４５ｍｌ）を加え、酢酸エチル（１５ｍｌ）により２回抽出した。有機相を合わせ、３回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）により精製することにより、黄色油状物質の（Ｓ）－４－［３－（２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール－１－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル（３．７７ｇ、８４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：

１．１６（３Ｈ，ｓ），２．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），２．４３－２．７６（５Ｈ，ｍ），３．２１（１Ｈ，ｓ），３．４１－３．５７（４Ｈ，ｍ），４．０１（２Ｈ，ｓ），４．７８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，６．１Ｈｚ），６．２９－６．４３（１Ｈ，ｍ），６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ），７．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｓ）．

（２）（Ｓ）－４－（２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］オキサゾール－２－イルメチル）ピペラジン－１－カルボン酸　３－

（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステルの製造

（Ｓ）－４－［３－（２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール－１－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル（３．５ｇ）をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１０．５ｍｌ）に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム（３１６ｍｇ）を加え、同温度下にて１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３．５ｍｌ）、水（２４．５ｍｌ）を加え、３０分攪拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製した。２－プロパノール／水から再結晶することにより微黄色粉末の（Ｓ）－４－（２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］オキサゾール－２－イルメチル）ピペラジン－１－カルボン酸　３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－プロペニルエステル（２．０７ｇ、６９％）を得た。

参考例３１

（Ｒ）－（－）－１－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロプロパン－２－オールの製造

（Ｒ）－（－）－３－クロロ－１，２－プロパンジオール（７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍｌ）溶液に氷冷撹拌下、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１０．６ｇ）、イミダゾール（５．２ｇ）を加え室温で終夜撹拌した。反応液に氷水（１２０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（５０ｍｌ）で３回抽出し、抽出液を飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、無色液体の（Ｒ）－（－）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロプロパン－２－オール（１３．２４ｇ、収率９２．４％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：０．０９（６Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），３．５７－３．６２（２Ｈ，ｍ），３．６７－３．７２（２Ｈ，ｍ），３．８１－３．８９（１Ｈ，ｍ）．

参考例３２

１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロ－２－（テト

ラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロパンの製造

参考例３１で製造した（Ｒ）－（－）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロプロパン－２－オール（１１．１９ｇ）を塩化メチレン（２０ｍｌ）に溶解し、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（５．８７ｍｌ）、ピリジニウムｐ－トルエンスルホネート（触媒量）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／１）にて精製し、無色液体の１－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロパン（１４．１４ｇ、収率９２．０％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：０．０７（６Ｈ，ｓ），０．８９（９Ｈ，ｓ），１．４５－１．８９（６Ｈ，ｍ），３．４３－４．０３（７Ｈ，ｍ），４．７６－４．８０（１Ｈ，ｍ）．

参考例３３

（３Ｒ）テトラヒドロピラニルオキシ－６－ニトロ－２Ｈ－３，４－ジヒドロ［２，１－ｂ］イミダゾピランの製造

実施例２９で製造した２－ブロモ－１－［３－ヒドロキシ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール（８．５１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍｌ）溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム（１．０７ｇ、）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル（２００ｍｌ）で２回抽出し、抽出液を飽和食塩水（２００ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝１０／１）により精製し、塩化メチレン－イソプロピルエーテルで結晶化することで白色粉末の（３Ｒ）テトラヒドロピラニルオキシ－６－ニトロ－２Ｈ－３，４－ジヒドロ［２，１－ｂ］イミダゾピラン（３．３ｇ、収率５０％）を得た。

実施例８

２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

ニトロメタン５ｍｌにニトロニウムテトラフルオロボレート３９８ｍｇを溶解し、

次に２－クロロイミダゾール２０５ｍｇを加え、室温で１時間撹拌した。その後重曹水で中和し、塩酸で酸性に戻し、析出した２－クロロ－４－ニトロイミダゾール１３７ｍｇを濾取した。濾液を酢酸エチル－メタノールにて抽出し、有機層から得られた固体をジエチルエーテルにてトリチュレートし２－クロロ－４－ニトロイミダゾール１０３ｍｇを得た。合計２４０ｍｇ（収率８１．３％）の２－クロロ－４－ニトロイミダゾールを無色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ，１Ｈ），１４．１９（ｂｓ，１Ｈ）．

実施例９

２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール２７３ｍｇをエタノール５ｍｌに溶解し、トリエチルアミン４２０μｌ、１０％パラジウム－炭素２７ｍｇを加え、常温常圧で３時間水素添加を行い、無色固体として２－クロロ－４－ニトロイミダゾール１２４ｍｇ（収率８４．１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ，１Ｈ），１４．１９（ｂｓ，１Ｈ）．

実施例１０

２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール２７３ｍｇをエタノール５ｍｌに溶解し、トリエチルアミン４２０μｌ、２０％水酸化パラジウム－炭素（２７ｍｇ）を加え、常温常圧で５時間水素添加を行い、無色固体として２－クロロ－４－ニトロイミダゾール１２３ｍｇ（収率８３．４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ，１Ｈ），１４．１９（ｂｓ，１Ｈ）．

実施例１１

２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール５４５ｍｇをエタノール１０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン８４０μｌ、１０％パラジウム－炭素５４ｍｇを加え、パール還元装置を用い４ｋｇ／ｃｍ^{2}の水素圧で水素添加を行い、無色

固体として２－クロロ－４－ニトロイミダゾール２４６ｍｇ（収率８３．４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ，１Ｈ），１４．１９（ｂｓ，１Ｈ）．

実施例１２

２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

２－クロロ－５－ヨード－４－ニトロイミダゾール２７３ｍｇを１，４－ジオキサン５ｍｌに懸濁させ、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムボロヒドリド５１５ｍｇを加え１０時間加熱還流した。その後、反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られたものを濃塩酸で処理し、析出物を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層から得られたものと先に得られた固体をあわせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１～２：１）で精製し、無色固体として２－クロロ－４－ニトロイミダゾール１０７ｍｇ（収率７２．５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ，１Ｈ），１４．１９（ｂｓ，１Ｈ）．

実施例１３

４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

１－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２５０ｍｇのクロロベンゼン５ｍＬ溶液を８５－９５℃で２０分撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン－ジクロロメタン：メタノール＝５０：１）及び薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で精製して、黄色粉末状の４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１０８ｍｇ（収率４４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｓ），１４．２４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

実施例１４

４－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

１－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール４６４ｍｇのクロロベンゼン１０ｍＬ懸濁液を７０－８０℃で３０分撹拌した。反応液を濃縮して得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝１９：１）で精製して、黄色粉末状の４－ニトロ－２－（２－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２２３ｍｇ（収率４９％）を得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ（ｐｐｍ）：６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈ），７．６７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ），８．６６（１Ｈ，ｓ），１４．２１（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

実施例１５

２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－４－ニトロイミダゾールの製造

２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）－１－ニトロイミダゾール３００ｍｇのクロロベンゼン６ｍＬ溶液を７０－８０℃で３０分撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン酢酸エチル＝１９：１）で精製して、黄色粉末状の４－ニトロ－２－（２－クロロ－６－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１３８ｍｇ（収率４６％）を得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ（ｐｐｍ）：７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｓ），１３．８２（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

実施例１６

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール５００ｍｇと（Ｓ）－４－ニトロベンゼンスルホン酸２－メチル－２－オキシラニルメチルエステル５１３ｍｇ、炭酸カリウム３３７ｍｇ、フッ化セシウム５７ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．６ｍＬ懸濁液を室温にて１．５日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１３：７－１１：

9）で精製して、淡黄色粉末状の（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール456mg（収率74%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．28（3H，s），2．54（1H，d，J＝3．5Hz），2．72（1H，d，J＝3．5Hz），4．04（1H，d，J＝14．5Hz），4．51（1H，d，J＝14．5Hz），7．42（2H，d，J＝9．0Hz），8．07（1H，s），8．17（2H，d，J＝9．0Hz）．

実施例17

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール100mgと（S）－4－ニトロベンゼンスルホン酸2－メチル－2－オキシラニルメチルエステル119mg、炭酸カリウム71mg、フッ化セシウム11mgのN，N－ジメチルホルムアミド0．5mL懸濁液を室温にて3．5日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n－ヘキサン：酢酸エチル＝11：9－1：1）で精製して、黄色粉末状の（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール102mg（収率79%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．26（3H，s），2．54（1H，d，J＝4．0Hz），2．72（1H，d，J＝4．0Hz），3．98（1H，d，J＝14．5Hz），4．51（1H，d，J＝14．5Hz），6．95（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz），7．40（1H，dt，J＝1．0，8．0Hz），7．51（1H，dt，J＝1．0，8．0Hz），8．14（1H，s），8，29（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz）．

実施例18

（R）－2－（2－クロロ－6－ニトロフェニルチオ）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾールの製造

2－（2－クロロ－6－ニトロフェニルチオ）－4－ニトロイミダゾール113mgと（S）－4－ニトロベンゼンスルホン酸 2－メチル－2－オキシラニルメチルエステル119mg、炭酸カリウム71mg、フッ化セシウム11mgのN，N－ジメチルホルムアミド（0．5mL）懸濁液を室温にて3．5日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n－ヘキサン：酢酸エチル＝11：9－1：1）で精製して、黄色粉末状の（R）－2－（2－クロロ－6－ニトロフェニルチオ）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール85mg（収率61%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．43（3H，s），2．56（1H，d，J＝4．0Hz），2．76（1H，d，J＝4．0Hz），4．20（1H，d，J＝15．0Hz），4．53（1H，d，J＝15．0Hz），7．47（1H，t，J＝8．0Hz），7．68（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz），8．82（1H，dd，J＝1．0，8．0Hz），7．87（1H，s）．

実施例19

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾールの製造

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール100mgのジクロロメタン4mL溶液に0℃にてm－クロロ過安息香酸160mgを加え、同温にて14時間撹拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）で処理して粗製物を得た。先で得た粗製物のジクロロメタン（4mL）溶液に0℃にてm－クロロ過安息香酸110mgを加え、その後室温にて1日撹拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）で処理して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製して、白色粉末状の（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール８５ｍｇ（収率７７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４６（３Ｈ，ｓ），２．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），２．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｓ），８．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

実施例２０

４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾールの製造

４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１．０ｇのジクロロメタン（２０ｍＬ）－エタノール２０ｍＬ懸濁液に室温にてｍ－クロロ過安息香酸２．０ｇを加え、同温にて８時間撹拌した。反応液に５％亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、終夜撹拌した。更に水を加え、激しく撹拌後、不溶物を濾取した。得られた固体を水洗後に、メタノール中、還流下で分散洗浄した。不溶物を濾取した後に、得られた固体を更にジクロロメタン－メタノール中で同様に分散洗浄後、乾燥して白色粉末状の４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール９１９ｍｇ（収率８２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：８．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｓ）．

実施例２１

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾールの製造

４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール２００ｍｇと（Ｓ）－４－ニトロベンゼンスルホン酸　２－メチル－２－オキシラニルメチルエステル１８３ｍｇ、炭酸カリウム１２０ｍｇ、フッ化セシウム２０ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５７ｍＬ）懸濁液を室温にて１．５日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１１：９－１：１）で精製して白色粉末状の（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール７６ｍｇ（収率３１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４６（３Ｈ，ｓ），２．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），２．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｓ），８．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

実施例２２

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２００ｍｇと硝酸テトラｎ－ブチルアンモニウム２３０ｍｇのクロロホルム５ｍＬ溶液に－２０℃で無水トリフルオロ酢酸０．１１ｍＬを加え、－２０℃～０℃で７．５時間撹拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム２ｍｌを加えて３０分撹拌後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を５％亜硫酸水素ナトリウム水溶液と水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝９：１）で精製して、黄色アモルファス状の（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１５ｍｇ（収率６．７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２８（３Ｈ，ｓ），２．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ），２．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ），４．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｓ），８．１７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

実施例２３

（Ｒ）－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－２－メチルチオ－４－

ニトロイミダゾールの製造

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－2－メチルチオイミダゾール128mgと硝酸テトラ－n－ブチルアンモニウム230mgのクロロホルム5mL溶液に－20℃で無水トリフルオロ酢酸0．11mLを加え、－20℃～0℃で5時間撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム2mlを加えて30分撹拌後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：n－ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、淡黄色油状の（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－2－メチルチオ－4－ニトロイミダゾール13mg（収率8．3%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．36（3H，s），2．59（1H，d，J＝4．0Hz），2．73（3H，s），2．74（1H，d，J＝4．0Hz），3．92（1H，d，J＝15．0Hz），4．23（1H，d，J＝15．0Hz），7．85（1H，s）．

実施例24

1－（2－シアノエチル）－5－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾールと1－（2－シアノエチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

1－（2－シアノエチル）－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール250mgと硝酸テトラ－n－ブチルアンモニウム333mgのクロロホルム5mL溶液に－10℃で無水トリフルオロ酢酸0．16mLを加え、その後0℃で6．5時間撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム2．4mlを加えて30分撹拌後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n－ヘキサン：酢酸エチル＝3：2－11：9－2：3）で精製して、黄色油状の1－（2－シアノエチル）－5－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール36mg（収率12%）と紫色油状の1－（2－シアノエチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イ

ミダゾール２９

ｍｇ（収率１０％）を得た。

５－ニトロ化合物、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．９９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），４．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），７．６４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．２４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

４－ニトロ化合物、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．８４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），４．４３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．

実施例２５

４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

１－（２－シアノエチル）－５－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール３６ｍｇのテトラヒドロフラン１ｍＬ溶液に室温にて１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７　０．０２ｍＬを加え、同温にて５時間撹拌した。反応液に１Ｎ　塩酸０．２ｍＬと水、酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝４：１）で精製して、淡黄色粉末状の４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２７ｍｇ（収率９１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｓ），１４．２４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

実施例２６

４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

１－（２－シアノエチル）－４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール２７ｍｇのテトラヒドロフラン１ｍＬ溶液に室温にて１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセン－７　０．０２ｍＬを加え、同温にて３時間撹拌した。反応液に１Ｎ　塩酸０．７ｍＬと水、酢酸エチルを加え、分液した。酢

酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝９：１）で精製して、赤褐色粉末状の４－ニトロ－２－（４－ニトロフェニルチオ）イミダゾール１３ｍｇ（収率５８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｓ），１４．２４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

実施例２７

（Ｓ）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾールの製造

２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール１００ｇ、（Ｒ）－４－ニトロベンゼンスルホン酸２－メチル－２－オキシラニルメチルエステル１４２．４ｇ、炭酸カリウム９３．６ｇ、フッ化セシウム１５．８ｇ及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド４２０ｍｌの懸濁液を３５～４０℃にて２６時間撹拌した。反応液を水１．２リットル中に注ぎ、酢酸エチル１リットルにより２回抽出した。酢酸エチル相を合わせ、水１．２リットルにより２回洗浄後、飽和食塩水８００ｍｌにより洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製することにより、黄色粉末の（Ｓ）－２－ブロモ－１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－ニトロイミダゾール（１１２．３ｇ、収率８２％）を得た。

融点：９３．０－９４．０℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（３Ｈ，ｓ），２．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），２．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｓ）

光学純度：９６．４％ｅｅ

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて測定した。

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ）（ダイセル化学工業製）

移動層：ｎ－ヘキサン／エタノール＝４／１

流速：１．０ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ。

実施例２８

２－ブロモ－１－［３－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾールの製造

２－ブロモ－４－ニトロイミダゾール（７．６３ｇ）および１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロパン（１２ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８０ｍｌ）に溶解させ、炭酸カリウム（６．６ｇ）、ヨウ化ナトリウム（６．３ｇ）を加え１１０℃で１２時間加熱撹拌した。氷水（２４０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（１５０ｍｌ）で２回抽出し、抽出液を飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝１００：１）にて精製し、無色液体の２－ブロモ－１－［３－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾール（１２．６９ｇ、収率６８．７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：０．０８（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．９１（４．５Ｈ，ｓ），０．９３（４．５Ｈ，ｓ），１．３９－１．８０（６Ｈ，ｍ），３．３５－４．４５（８．５Ｈ，ｍ），４．６５－４．６８（０．５Ｈ，ｍ），７．９０（０．５Ｈ，ｓ），８．０１（０．５Ｈ，ｓ）．

ＥＩ（ｍ／ｚ）　M^{+}＝４６４

実施例２９

２－ブロモ－１－［３－ヒドロキシ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾールの製造

実施例２８で製造した２－ブロモ－１－［３－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオ

キシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾール（１２．７ｇ）のテトラヒドロフラン（１２０ｍｌ）溶液に氷冷撹拌下、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド１Ｍ－テトラヒドロフラン溶液（３０ｍｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮して、残渣を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝１０／１）にて精製し、無色液体の２－ブロモ－１－［３－ヒドロキシ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾール（８．５１ｇ、８９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．９４（６Ｈ，ｍ），３．３８－４．３１（８．５Ｈ，ｍ），４．６７－４．７１（０．５Ｈ，ｍ），７．８７（０．５Ｈ，ｓ），８．０１（０．５Ｈ，ｓ）．

ＥＩ（ｍ／ｚ）　M^{+}＝３５０

実施例３０

１－［３－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－２－クロロ－４－ニトロイミダゾールの製造

実施例２８と同様に２－クロロ－４－ニトロイミダゾール（２．１５ｇ）および１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－３－クロロ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロパン（１２ｇ）から合成し、無色液体の１－［３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－２－クロロ－４－ニトロイミダゾール（３．０３ｇ、収率７４．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：０．０８（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．９１（４．５Ｈ，ｓ），０．９２（４．５Ｈ，ｓ），１．４６－１．８０（６Ｈ，ｍ），３．４０－４．４５（８．５Ｈ，ｍ），４．６５－４．６８（０．５Ｈ，ｍ），７．８４（０．５Ｈ，ｓ），７．９６（０．５Ｈ，ｓ）．

実施例３１

２－クロロ－１－［３－ヒドロキシ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオ

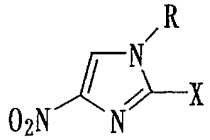
キシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾールの製造

実施例２９と同様に１－［３－（ｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－２－クロロ－４－ニトロイミダゾール（３．０３ｇ）から合成し、無色液体の２－クロロ－１－［３－ヒドロキシ－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－４－ニトロイミダゾール（１．９６ｇ、収率８９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４４－１．９０（６Ｈ，ｍ），３．３７－４．２５（８．５Ｈ，ｍ），４．６５－４．７０（０．５Ｈ，ｍ），７．８４（０．５Ｈ，ｓ），７．９７（０．５Ｈ，ｓ）．

請 求 の 範 囲

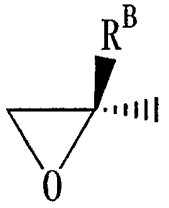
1. 一般式



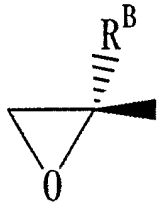
(1)

[式中、Rは、水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基$-CH_2R^A$を示す。

R^Aは、



基 又は



基

を示す。R^Bは、水素原子又は、低級アルキル基を示す。

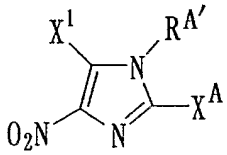
Xは、ハロゲン原子又は基S（O）n－R^1を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。

R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1－3個有することのあるフェニル基を示す。

但し、Xがハロゲン原子を示すとき、Rは水素原子であってはならない。]

で表される1位置換－4－ニトロイミダゾール化合物又はその塩。

2. 一般式

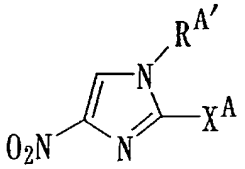


(3)

[式中、$R^{A'}$は低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有してもよいフェニル低級アルキル基を示す。X^1及

びX^{A}は、それぞれハロゲン原子を示す。]

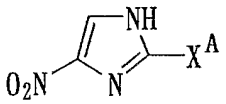
で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式



(1a)

[式中、R$^{A'}$及びX^{A}は前記に同じ。]

で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を脱R$^{A'}$基化することを特徴とする一般式

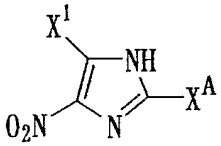


(2a)

[式中、X^{A}は前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

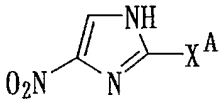
3. 一般式



(4)

[式中、X^{1}及びX^{A}はそれぞれハロゲン原子を示す。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式

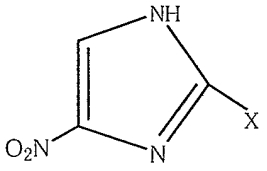


(2a)

[式中、X^{A}は前記に同じ。]

で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

4. 一般式（２）



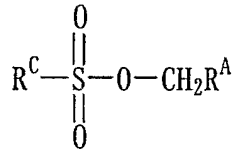
(2)

[式中、Xは、ハロゲン原子又は基S（O）n－R^{1}を示す。

nは０又は１若しくは２の整数を示す。

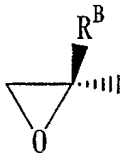
R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を１－３個有することのあるフェニル基を示す。］

で表される４－ニトロイミダゾール化合物と一般式（１１）

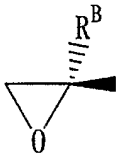


(11)

［式中、R^Aは、

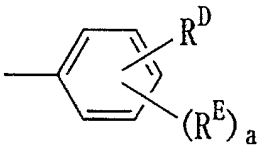


基　又は



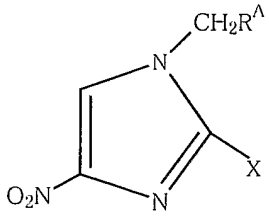
基

を示す。R^Bは、水素原子又は低級アルキル基を示す。R^Cは、基



を示す。R^Dは、ニトロ基を示す。R^Eは、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。ａは、０、１又は２を示す。ａが２を示す場合、２つのR^Eは、同一であってもよいし、異なっていてもよい。］

で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、一般式（１０）

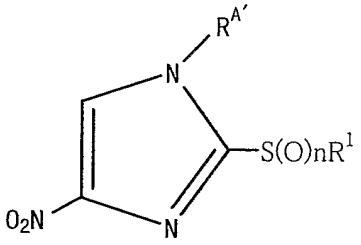


(10)

［式中、R^A及びＸは前記に同じ。］

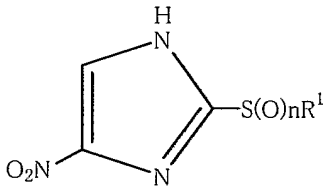
で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

5.　一般式



(25) 又は (25a)

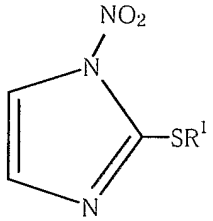
[式中、$R^{A'}$ は低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。R^1 はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1－3個有することのあるフェニル基を示す。] で表わされる1位置換－4－ニトロイミダゾール化合物を脱$R^{A'}$ 基化することを特徴とする一般式



(2b)又は(2c)

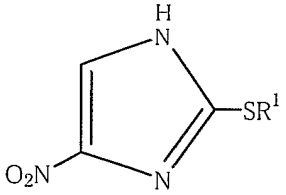
[式中R^1及びnは前記に同じ。] で表わされる4－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

6. 一般式



(26)

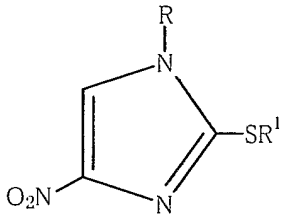
[式中R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1－3個有することのあるフェニル基を示す。] で表わされる1－ニトロイミダゾール化合物を転位することを特徴とする一般式



(2b)

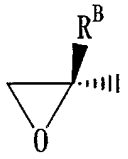
[式中、R^1は前記に同じ。] で表される4－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

7. 一般式

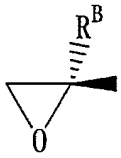


(25),(2b)又は(10c)

[式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有してもよいフェニル低級アルキル基又は基$-CH_2R^A$を示す。R^Aは

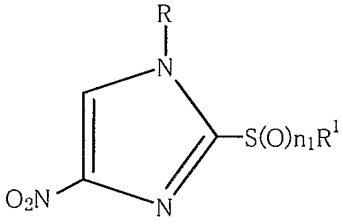


基 又は



基

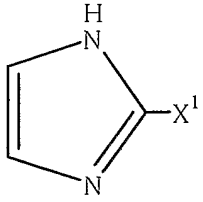
を示す。R^Bは水素原子又は低級アルキル基を示す。R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1－3個有することのあるフェニル基を示す。]で表される4－ニトロイミダゾールを酸化することを特徴とする一般式



(25a),(2c)又は(10d)

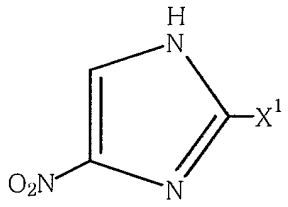
[式中R^1及びRは前記に同じ。n_1は1又は2を示す。]で表わされる4－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

8. 一般式



(15)

[式中X^1はハロゲン原子を示す。]で表されるイミダゾール化合物をニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下ニトロ化することを特徴とする一般式



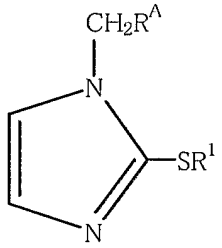
(15a)

[式中X^1は前記に同じ。]で表される４－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

9. ニトロニウムハロゲン化ボレート類がニトロニウムテトラフルオロボレートである請求項８記載の製造法。

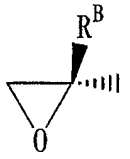
10. ニトロメタン中でニトロ化する請求項９記載の製造法。

11. 一般式

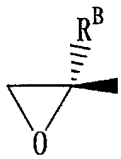


(27)

[式中R^1はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を１－３個有することのあるフェニル基を示す。R^Aは

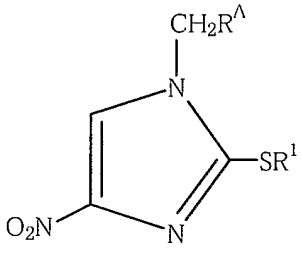


基 又は



基

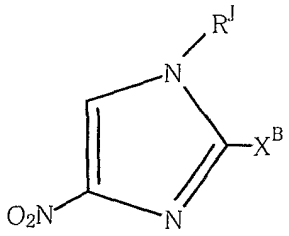
を示す。R^Bは水素原子又は低級アルキル基を示す。]で表される１位置換イミダゾール化合物をニトロ化することを特徴とする一般式



(10c)

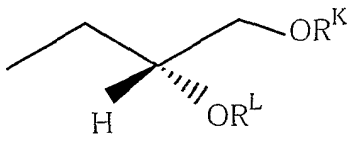
[式中R^1及びR^Aは前記に同じ。]で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物の製造法。

12. 一般式

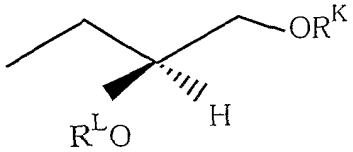


(41)

[式中、X^Bは、臭素原子、又は基－S（O）nR^1（R^{1}はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれる基を1－3個有することのあるフェニル基を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。）を示す。R^{J}は、基



又は基



（R^{K}及びR^{L}は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基又は水素原子を示す。）を示す。］で表される4－ニトロイミダゾール誘導体又はその塩。

13. （S）－2－ブロモ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール又はその塩。

14. （R）－2－ブロモ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール又はその塩。

15. （S）－2－クロロ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール又はその塩。

16. （R）－2－クロロ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/13134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D233/94, 233/92

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D233/94, 233/92

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4925949 A (RHONE-POULENE SANTE), 15 May, 1990 (15.05.90), & EP 325512 A & JP 1-213268 A	1-16
A	US 5380866 A (ELI LILLY AND CO.), 10 January, 1995 (10.01.95), & EP 626219 A & JP 6-329638 A	1-16
A	US 4021442 A (BASF AG.), 03 May, 1977 (03.05.77), & FR 2267543 A & JP 50-130762 A	1-16

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 December, 2003 (01.12.03)	16 December, 2003 (16.12.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１３１３４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ[7] C07D233/94,233/92

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ[7] C07D233/94,233/92

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CA(STN),REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	US 4925949 A(RHONE-POULENE SANTE),1990.05.15 & EP 325512 A & JP 1-213268 A	1-16
A	US 5380866 A(ELI LILLY AND COMPANY),1995.01.10 & EP 626219 A & JP 6-329638 A	1-16
A	US 4021442 A(BASF AKTIENGESELLSCHAFT),1977.05.03 & FR 2267543 A & JP 50-130762 A	1-16

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０１．１２．０３	16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　７４３３
弘實　謙二
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２