

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-510544
(P2017-510544A)

(43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 258 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-538547 (P2016-538547)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月12日 (2014.12.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年8月8日 (2016.8.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2014/012261
 (87) 国際公開番号 W02015/088273
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 (31) 優先権主張番号 61/915,046
 (32) 優先日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/915,047
 (32) 優先日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513001916
 バイオフィーム ソリューションズ カ
 ンパニー リミテッド
 大韓民国 キョンギード 443-270
 、スウォンシ、ヨントング、クワンギ
 ヨーロ、145、シーードン
 (74) 代理人 110000729
 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
 (72) 発明者 チェ、ヨン ムン
 大韓民国 ソウル 138-958、カン
 ナムグ、ヨントンデロ 142-ギル
 、16、101 トン-811ホ
 Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC81 CC92 DD12
 DD29 DD62 DD81 EE01

最終頁に続く

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

(57) 【要約】

本発明は、スルファメート誘導体化合物及びスルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する痛症の治療又は緩和のための組成物に関するものである。より具体的には、本発明は、スルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する痛症の治療又は緩和のための薬学的組成物に関するものである。また、本発明は、痛症の治療又は緩和が必要な個体にスルファメート誘導体化合物を薬学的に有効な量で投与することを含んでいるの痛症を治療又は緩和する方法に関するものであり、痛症の治療及び/又は緩和することにおいて、スルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

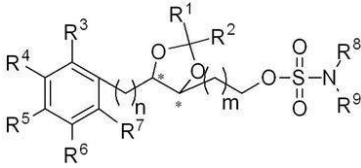
【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

痛症の治療又は緩和が必要な個体に薬学的に有効な量の下記の化学式1で示す、スルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでいる痛症を治療又は緩和する方法：

【化 1】



10

(1)

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

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及び R^7 はそれぞれ独立的に水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_5$ アルコキシ、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_1 - C_5$ アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_2 - C_5$ アシル、 $C_1 - C_5$ アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 $C_1 - C_5$ アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択され； R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキル基であり； n 及び m はそれぞれ独立して0-4の整数である。

20

【請求項 2】

第 1 項において、

R^8 と R^9 がそれぞれ独立して、水素又はメチルである方法。

【請求項 3】

第 1 項において、

m と n がそれぞれ独立して0-2の整数である方法。

【請求項 4】

第 1 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される化合物である方法：

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

- (11) (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (12) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (13) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (14) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (15) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (16) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (17) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (18) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (19) (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (20) (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (21) (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (22) (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (23) (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (24) (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (25) (5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (26) (5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (27) (5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (28) (3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (29) (3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (30) (5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (31) (5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (32) (5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (33) (5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
- (34) (3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
- (35) (3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【請求項 5】

第1項又は第4項において、

化合物がラセミ体、光学異性体、部分立体異性体、光学異性体の混合物又は部分立体異性体の混合物の形態である方法。

【請求項 6】

第1項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される化合物である方法：

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

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

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

(5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル

10

20

30

40

50

-)メチルスルファメート (SR & RS 混合物);
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート; 10
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート; 20
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート; 30
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート; 40
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン 50

- ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ

- ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] 10
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキシソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキシソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキシソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキシソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ 20
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキシソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキシソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ 30
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキシソラ 40
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキシソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -
 ジオキシソラン - 4 - イル)メチルメチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -
 ジオキシソラン - 4 - イル)メチルメチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキシソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキシソラン - 4 - イ 50

- ル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イ 10
 ル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 20
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ 30
 ル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イ 40
 ル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 50

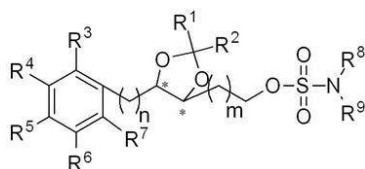
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 -
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 10
- イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 20
4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート;
((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ
ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ 30
ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキ
ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキ
ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4]
ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4]
ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] 40
デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5]
デカン - 2 - イル) メチルスルファメート;
2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ
オキソラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ 50

- オキサラン - 4 - イル) エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ナトリウム ((((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルホニル) アミド;
 ナトリウム ((((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスルホニル) アミド; 及び
 ナトリウム ((((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メトキシ) スルホニル) アミド。

【請求項 7】

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

【化 2】



(1)

ここで、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アル

ケニル及びC₆～C₁₀アリールからなる群より選ばれるか、R¹及びR²が炭素原子と結合してC₃～C₁₂シクロアルキル基を形成するか、R¹及びR²が酸素原子と結合してカルボニル基を形成し；

R³, R⁴, R⁵, R⁶及びR⁷はそれぞれ独立的に水素、ヒドロキシル、C₁-C₅アルコキシ、C₁-C₅アルキル、C₂-C₅アルケニル、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₅アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₂-C₅アシル、C₁-C₅アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、C₁-C₅アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択され；R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素又はC₁-C₃アルキル基であり；n及びmはそれぞれ独立して0-4の整数である。

【請求項 8】

第 7 項において、

R⁸とR⁹がそれぞれ独立して、水素又はメチルである薬学的組成物。

10

【請求項 9】

第 7 項において、

mとnがそれぞれ独立して0-2の整数である薬学的組成物。

【請求項 10】

第 7 項において、

化合物が下記の化合物からなる群より選ばれる化合物である薬学的組成物：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(17) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン -

50

- 2 - イル)メチルスルファメート;
 (18)(5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (19)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (20)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (21)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (22)(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート; 10
 (23)(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (24)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (25)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (26)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (27)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート; 20
 (28)(3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (29)(3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (30)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (31)(5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (32)(5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート; 30
 (33)(5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (34)(3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (35)(3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (36)(5-(2-アミノフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (37)(5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート; 40
 (38)(5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (39)(5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (40)(3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (41)(3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (42)(5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート; 50

- イル)メチルスルファメート;
 (43)(5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (44)(5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (45)(5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (46)(5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (47)(3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート; 10
 (48)(3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (49)(5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (50)(5-(2-メチルアミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルメチルスルファメート;
 (51)(5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (52)(5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート; 20
 (53)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (54)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (55)2-(5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
 (56)2-(5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
 (57)2-(3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート; 30
 (58)2-(3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
 (59)(5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (60)(5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (61)(3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (62)(3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート; 40
 (63)(5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
 (64)(5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
 (65)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート;
 (66)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート;
 (67)2-(5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラ 50

- ン - 4 - イル) エチルスルファメート;
 (68) 2 - (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート;
 (69) 2 - (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 (70) 2 - (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート;
 (71) (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン -
 4 - イル) メチルスルファメート;
 (72) (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 10
 4 - イル) メチルスルファメート;
 (73) (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン -
 2 - イル) メチルスルファメート;
 (74) (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン -
 2 - イル) メチルスルファメート;
 (75) 2 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート;
 (76) 2 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート;
 (77) 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナ 20
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート; 及び
 (78) 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート。

【請求項 1 1】

第 7 項又は第 10 項において、

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

【請求項 1 2】

第 7 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される化合物である薬学的組成物：

- ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル
) メチルスルファメート (SS & RR 混合物);
 (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル
) メチルスルファメート (SR & RS 混合物);
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

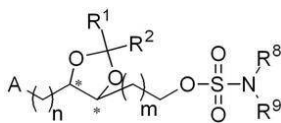
ナトリウム (((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルホニル) アミド ; 及び

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

【請求項 1 3】

下記の化学式(1')で示す化合物又はこの薬学的に許容可能な塩 :

【化 3】



(1')

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

【請求項 1 4】

第 1 3 項において、

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

【請求項 1 5】

第 1 3 項において、

10

20

30

40

50

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

【請求項 16】

第 13 項において、

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

【請求項 17】

第 13 項において、

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

10

【請求項 18】

第 13 項において、

A が

【化 4】



からなる群より選択され：

20

ここで、Xは、それぞれ独立して、ハロゲン、ニトロ、アミン、及び C_1 - C_5 アルキルからなる群から選択され； o は 0 ~ 4 の整数であり；ZはS、O又はNHから選択される化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

第 18 項において、

o が 0 ~ 2 の整数である化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

第 13 項において、

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

【請求項 2 1】

第 1 3 項において、

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

【請求項 2 2】

第 1 3 項において、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

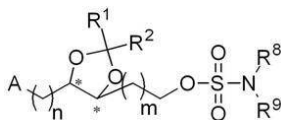
((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ; 及び

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

【請求項 2 3】

痛症の治療又は緩和が必要な個体に薬学的に有効な量の下記の化学式 1' で示す、スルファメート誘導体化合物又はこの薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでいる痛症の治療又は緩和する方法 :

【化 5】



(1')

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

【請求項 2 4】

第 2 3 項において、

AがC₃-C₁₀ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である方法。

【請求項 25】

第 23 項において、

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

【請求項 26】

第 23 項において、

R^8 及び R^9 がそれぞれ独立して、水素又はメチルである方法。

【請求項 27】

第 23 項において、

n 及び m はそれぞれ独立して 0-2 の整数である方法。

10

【請求項 28】

第 23 項において、

A が

【化 6】



からなる群より選択され：

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

20

【請求項 29】

第 28 項において、

o が 0 ~ 2 の整数である方法。

【請求項 30】

第 23 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される方法。

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

【請求項 31】

第 23 項又は第 30 項において、

化合物がラセミ体、光学異性体、部分立体異性体、光学異性体の混合物、又は部

50

分立体異性質体の混合物の形態である方法。

【請求項 3 2】

第 2 3 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される方法。

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

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

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

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

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

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

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

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

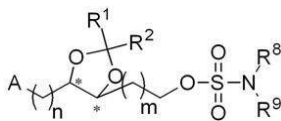
((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ; 及び

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

【請求項 3 3】

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

【化 7】



(1')

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

【請求項 3 4】

第 3 3 項において、

AがC₃-C₁₀ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である薬学的組成物。

【請求項 3 5】

第 3 3 項において、

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

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 36】

第 33 項において、

R^8 及び R^9 がそれぞれ独立して、水素又はメチルである薬学的組成物。

【請求項 37】

第 33 項において、

n 及び m はそれぞれ独立して 0-2 の整数である薬学的組成物。

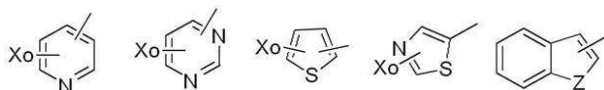
【請求項 38】

第 33 項において、

A が

10

【化 8】



からなる群より選択され：

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

【請求項 39】

20

第 38 項において、

o が 0 ~ 2 の整数である薬学的組成物。

【請求項 40】

第 33 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される薬学的組成物：

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

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

【請求項 41】

第 33 項又は第 40 項において、

化合物がラセミ体、光学異性体、部分立体異性体、光学異性体の混合物、又は部分立体異性体の混合物の形態である薬学的組成物。

【請求項 42】

50

第 3 3 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される薬学的組成物：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【請求項 4 3】

第 1 項において、

痛症が痛覚受容痛症 (nociceptive pain) 、心因性痛症 (psychogenic pain) 、炎症性痛症 (inflammatory pain) 及び病的痛症 (pathological pain) からなる群から選択される1つ以上である方法。

【請求項 4 4】

第 1 項において、

痛症は神経性痛症 (neuropathic pain) 、癌痛症 (cancer pain) 、手術後痛症 (postoperative pain) 、三叉神経痛痛症 (trigeminal neuralgia pain) 、特発性痛症 (idiopathic pain) 、糖尿病性神経性痛症 (diabetic neuropathic pain) 及び片頭痛 (migraine) からなる群から選択される1つ以上である方法。

【請求項 4 5】

第 7 項において、

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

【請求項 4 6】

第 7 項において、

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

【請求項 4 7】

第 2 3 項において、

痛症は痛覚受容痛症、心因性痛症、炎症性痛症及び病的痛症からなる群から選択される1つ以上である方法。

【請求項 4 8】

第 2 3 項において、

痛症は神経性痛症、癌痛症、手術後痛症、三叉神経痛痛症、特発性痛症、糖尿病性神経性痛症及び片頭痛からなる群から選択される1つ以上である方法。

【請求項 4 9】

10

20

30

40

50

第33項において、
痛症は痛覚受容痛症、心因性痛症、炎症性痛症及び病的痛症からなる群から選択される1つ以上である薬学的組成物。

【請求項50】

第33項において、
痛症は神経性痛症、癌痛症、手術後痛症、三叉神経痛痛症、特発性痛症、糖尿病性神経性痛症及び片頭痛からなる群から選択される1つ以上である薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

20

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

【0003】

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

30

【0004】

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

【0005】

1994年に、慢性的な痛症に対してより有用なシステムの要求に対応して、国際痛症研究学会（IASP）は、痛症をユニークな特性に基づいて分類した：（1）関連する身体部位（例えば、腹部（abdomen）、下肢（lower limb）、（2）痛症原因となることができる機能障害システム（例えば、神経、胃腸）（3）発生期間とパターン、（4）発症以後の強度や時間と（5）病因（etiology）。

40

【0006】

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

50

【0007】

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

10

【0008】

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

20

【0009】

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

【発明の概要】

30

【解決しようとする課題】

【0010】

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

【0011】

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

40

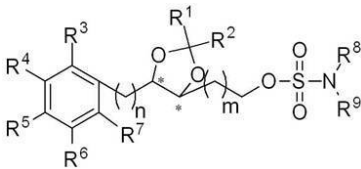
【0012】

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

【課題の解決手段】

【0013】

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



(1)

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

10

【0014】

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

【0015】

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

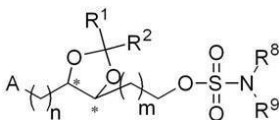
20

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

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

【0016】

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



30

(1')

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

40

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

【0017】

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

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

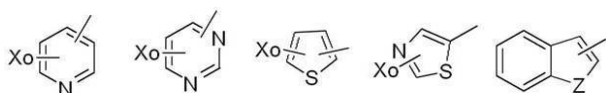
本発明による望ましい実施例では、 n 及び m は、それぞれ独立して 0-2 の整数である。

50

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

【0018】

化学式 1' で A に示される置換基の具体的な例は、下記を含んでいる：



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

10

本発明の望ましい実施例において、 o は 0 ~ 2 の整数である。

本発明のより望ましい実施例において、 o は 0 ~ 1 の整数である。

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

【0019】

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

20

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

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

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

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

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

30

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

本明細書に使われた用語“複素環”又は“複素環基”は、別途の記載がない限り、それぞれ O、S 及び N から選択される一つ以上のヘテロ原子を含む芳香族及び非芳香族の複素環基 (飽和複素環基を含む) を意味し、ここで、それぞれの複素環基の環が 4 ~ 10 個の原子を持つ。非芳香族複素環基は 4 つの原子のみを有する環を含んでもよいが、芳香族複素環基の環は少なくとも 5 つの原子を有しなければならない。本発明の複素環基は別途の記載がない限り、一つの環又は一つ以上の環、すなわち単環式又は多環式の、例えば二環 (これは非芳香族及び / 又は芳香族環を含む) を含むことができる。

40

【0020】

より具体的な実施例によれば、化合物は、

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

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

50

- (3) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (4) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (5) (3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (6) (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (7) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (8) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (9) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (10) (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (11) (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (12) (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (13) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (14) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (15) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (16) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (17) (3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (18) (5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (19) (5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (20) (5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (21) (5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (22) (3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (23) (3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- (24) (5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (25) (5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (26) (5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (27) (5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;

10

20

30

40

50

(2 8) (3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;

(2 9) (3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;

(3 0) (5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4 0) (3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;

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

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

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

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

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

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

(4 7) (3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;

(4 8) (3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;

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

(5 0) (5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート ;

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0021】

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

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

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

本発明の薬学的に許容可能な塩は本技術分野で公知された方法を使用することで製造することができるもの、例えば無機酸を有する塩々、例えば塩化水素酸、臭素酸、硫酸、硫酸水素ナトリウム、リン酸、ニトレート及びカーボネート; 及び有機酸を有する塩々、

10

20

30

40

50

例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、グルコン酸、乳酸、ゲンチ酸、フマル酸、ラクトバイ酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸及びアセチルサリチル酸（アスピリン）；又はアミノ酸を有する塩々、例えばグリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、セリン、システイン、シスチン、アスパラギン酸、グルタミン、リジン、アルギニン、チロシン、及びプロリン；サルホン酸を有する塩々、例えばメタンサルホネート、エタンサルホネート、ベンゼンサルホネート及びトルエンサルホネート；アルカリ金属との反応による金属塩々、例えばナトリウム、カリウム；又はアンモニウムイオンを有する塩々であるが、これらに限らない。

【0028】

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

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

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

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

【0032】

本発明の薬学的組成物の適切な投与量は薬剤処方方法、投与方法、患者の年齢、体重、性、病的状態、食品、投与時間、投与経路、排泄速度及び使用された薬学的組成物の敏感度に応じて多様化することができる。望ましくは本発明の薬学的組成物は1日投与量0.001 10000mg/kg（体重）で投与することができる。

【0033】

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

10

20

30

40

50

【0034】

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

A' =



【0035】

[化学反応式1] アルコール化合物の合成



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

【0036】

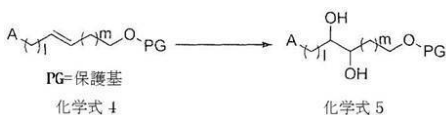
[化学反応式2] 保護されたアルコール化合物の合成



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

【0037】

[化学反応式 3] ジオール化合物の合成



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

【0038】

[化学反応式 4] ジオキソラン - アルコール化合物の合成

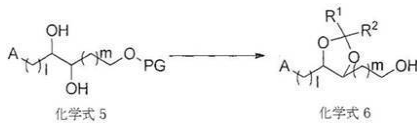
10

20

30

40

50



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

10

【 0 0 3 9 】

[化学反応式 5] エステル化合物の合成

20



直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 - C_{10}$ アルキル又は環状の $C_3 - C_{10}$ アルキル、アリル及びベンジルからなる群より選択された R を持つ化学式 7 のエステル化合物は、化学式 2 のカルボン酸化合物から酸性環境でエステル化反応によって合成される。

【 0 0 4 0 】

[化学反応式 6] エステル-ジオール化合物の合成

30



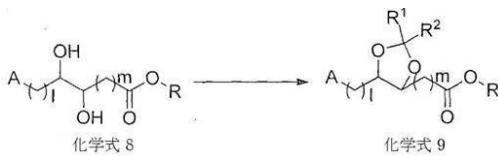
非対称ジヒドロキシル化触媒は、キラル配位子 (例えば、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PHAL$ 、など)、オスミウム触媒 (例えば、 OsO_4 、 $K_2OsO_2(OH)_4$ 、など)、 K_2CO_3 、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 N -メチルモルホリンオキシド (NMO)、メタンスルホンアミド ($CH_3SO_2NH_2$) などからなる群より選ばれる一つ以上であり得る。

40

例えば、上記非対称ジヒドロキシル化触媒は、 $AD-mix-a$ ($K_2OsO_2(OH)_4$ (cat)、 K_2CO_3 、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 $(DHQ)_2PHAL$ (cat)) 及びメタンスルホンアミド ($CH_3SO_2NH_2$)、又は OsO_4 及び N -メチルモルホリンオキシド (NMO) であり得るが、これらに限られるのではなく、意図する目的に応じて適宜に選択できる。

【 0 0 4 1 】

[化学反応式 7] ジオキソラン-エステル化合物の合成

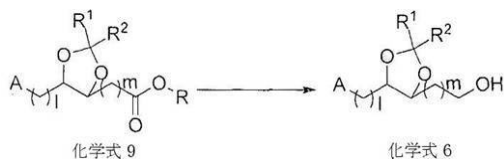


化学式 8 のジオール化合物は、酸性環境、例えば、 p -TsOH (p -トルエンスルホン酸)、 H_2SO_4 (硫酸)、 HNO_3 (硝酸) のような酸と溶解された溶液内で、ケトン化合物 (例えば、アセトン、3-ペンタノン、シクロペンタノン又はシクロヘキサノン)、アルコキシ化合物 (例えばジメトキシメタン、ジメトキシプロパン、ジエトキシエタン又はメトキシプロペン、3-メトキシペンタ-2-エン、1-メトキシシクロペンタ-1-エン、1-メトキシシクロヘキサ-1-エン) 又はアルデヒド化合物 (例えばベンズアルデヒド、シクロペンタンカルボキシアレヒド又はシクロヘキサンカルボキシアレヒド) と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

10

【0042】

[化学反応式 8] ジオキソラン-アルコール化合物の合成



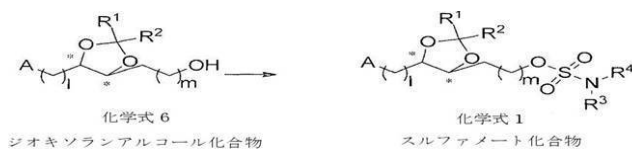
20

化学式 6 のジオキソラン-アルコール化合物は、化学式 9 のジオキソラン-エステル化合物から塩基環境で還元剤を用いた還元反応によって合成され、上記還元剤は、 $LiAlH_4$ (水素化アルミニウムリチウム)、 $NaBH_4$ (水素化ホウ素ナトリウム)、 $Zn(BH_4)_2$ (水素化ホウ素亜鉛)、 NaH (水素化ナトリウム)、 KH (水素化カリウム)、 AlH_3 (水素化アルミニウム) 及び $NaOMe$ (ナトリウムメトキシド) を含むが、これらに限らない。

30

【0043】

[化学反応式 9] スルファメート化合物の合成

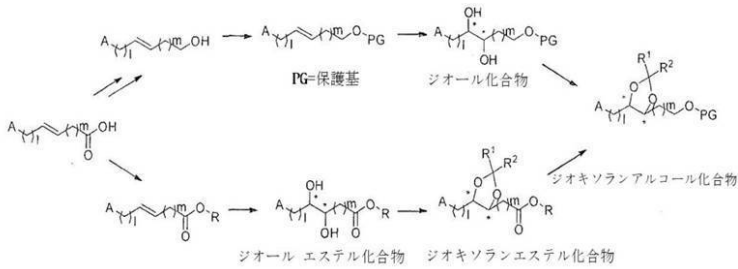


化学式 6 のジオキソラン-アルコール化合物は、塩基を用いた塩基環境でスルファミド又はスルファモイルクロリドと反応して化学式 1 のスルファメート化合物を生成し、上記塩基はピリジン、ピペリジン及びピペラジンを含むが、これらに限らない。

40

【0044】

[化学反応式 9] ジオキソラン-アルコール化合物の合成



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

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

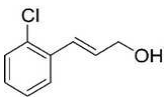
図1は、実験のタイムラインを示したものである。

図2は、ラットの足の手術のさまざまな段階の写真を示したものである。

【発明を実施するため具体的内容】

【0046】

製造例1：(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オール



20

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

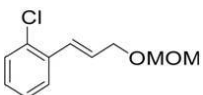
上記黄色溶液を H₂O 中に水素化ホウ素ナトリウム (2.68 g、142.3 mmol) に 0 で滴下して 2 時間攪拌し、1 N HCl 溶液で反応を終了させた。上記反応混合物を EtOAc で抽出して H₂O で洗浄した。混合有機抽出物を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥し、濾過し真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物 (2.96 g、60 ~ 70%) を生成した。

30

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

【0047】

製造例2：(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン



40

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

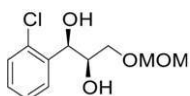
50

ラムにより精製して標題化合物 (3 . 4 3 g、8 5 ~ 9 5 %) を生成した。

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

【 0 0 4 8 】

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



10

磁性攪拌機付きの 2 5 0 m l 丸底フラスコに、8 0 m l の tert - ブチルアルコール、8 0 m l の水及び $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1 5 . 9 3 g、4 8 . 3 m m o l)、 K_2CO_3 (6 . 7 g、4 8 . 3 m m o l)、(DHQD)₂ - PHAL (0 . 1 2 g、0 . 1 6 m m o l)、 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (1 1 . 8 m g、0 . 0 3 m m o l) 及びメタンホルホンアミド (1 . 5 3 g、1 6 . 1 m m o l) を満たした。0 で攪拌した。(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン (3 . 4 3 g、1 6 . 1 m m o l、製造例 2) を一度に添加し、この混合物を 0 で一晩中強く攪拌した。混合物を 0 で攪拌する間に、固体亜硫酸ナトリウム (sodium sulfite) (Na_2SO_3 、2 4 . 4 g、1 9 3 . 5 m m o l) を添加して混合物を室温に加温した。酢酸エチルを反応混合物に加え、層分離後に、さらに水溶液相を有機溶媒で抽出した。混合有機層を 2 N KOH で洗浄した。混合有機抽出物を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3 . 3 1 g、7 5 ~ 9 0 %) を生成した。

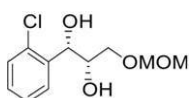
20

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

【 0 0 4 9 】

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

30



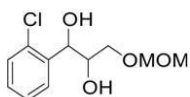
(DHQD)₂ - PHAL に代えて (DHQ)₂ - PHAL を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 1 g、7 5 ~ 9 0 %) を取得した。

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

40

【 0 0 5 0 】

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



(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニル) ベンゼン

50

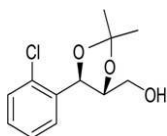
ン (9 . 1 g、製造例 2) を 4 5 m l のアセトン / t - B u O H / H ₂ O (5 : 1 : 1、V / V) 混合物に溶解した。室温で、N - メチルモルホリン - N - オキシド (7 . 5 1 g) 及び O s O ₄ (0 . 5 4 g) をここに加えて 2 ~ 3 時間攪拌した。反応が完了すると、取得した生成物を水及びメチレンクロリド (M C) で洗浄した。続いて、有機層を無水硫酸マグネシウム (M g S O ₄) で脱水し減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (7 . 4 2 g、7 0 ~ 9 0 %) を生成した。

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

【 0 0 5 1 】

10

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



(1 R , 2 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (3 . 3 1 g、1 3 . 4 m m o l、製造例 3) に、ジクロロメタンを加えて 0 に冷却させた。2 , 2 - ジメトキシプロパン (3 . 3 m l、2 6 . 8 m m o l) 及び p - トルエンスルホン酸 (2 g、1 0 . 7 m m o l) を添加して室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を H ₂ O で反応を終了させ、D C M で抽出して H ₂ O で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム (M g S O ₄) で乾燥させ濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1 . 0 5 g、3 0 ~ 4 0 %) を生成した。

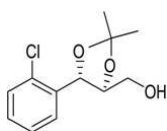
20

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

【 0 0 5 2 】

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

30



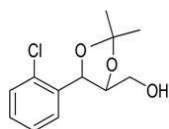
(1 R , 2 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、(1 S , 2 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 4) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g、3 0 ~ 4 0 %) を取得した。

40

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

【 0 0 5 3 】

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

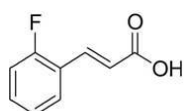


(1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 5) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、30 ~ 40%) を収得した。

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

【0054】

製造例 9 : (E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - アクリル酸

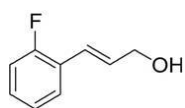


ピペリジン (247 mg、2.90 mmol) をピリジン内にマロン酸 (3.1 g、29.00 mmol) 及び 2 - フルオロアルデヒド (3 g、24.17 mmol) の攪拌溶液に室温で N_2 条件の下で添加した。上記溶液を室温に冷却させ、次いで HCl 溶液で反応を終了させた。残余物を EA 及び H_2O で処理した。有機層を分離して更に水層を EA で抽出した。混合抽出物をブライン (brine) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.66 g、70 ~ 90%) を生成した。 20

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

【0055】

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

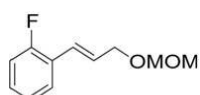


2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - アクリル酸 (製造例 9) を使うことを除いては、製造例 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、30 ~ 40%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J=4.0$, 2H), 6.34 - 6.41 (m, 1H), 7.00 - 7.38 (m, 4H)

【0056】

製造例 11 : (E) - 1 - フルオロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロブ - 1 - エニル)ベンゼン 40



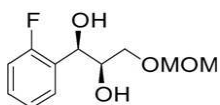
(E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロブ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 1) に代えて、(E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 10) を使うことを除いては、製造例 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 50

. 23 g、85～95%) を取得した。

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

【0057】

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



10

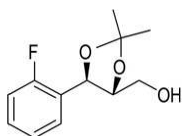
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - 1 - フルオロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 11) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.13 g、75～90%) を取得した。

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

【0058】

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

20



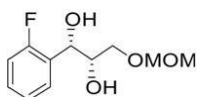
(1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、(1R, 2R) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 12) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.73 g、30～40%) を取得した。

30

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

【0059】

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



40

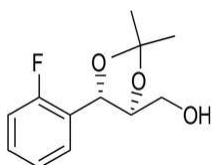
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - 1 - フルオロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 11) を使うことを除いては、製造例 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.13 g、75～90%) を取得した。

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

【0060】

50

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

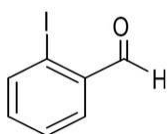


(1 R , 2 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、(1 S , 2 S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (製造例 14) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 73 g、30 ~ 40 %) を収得した。

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

【 0 0 6 1 】

製造例 16 : 2 - ヨードベンゼンアルデヒド

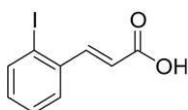


フラスコ内で、2 - ヨードベンジルアルコール (4 g、17 . 09 mmol) をジクロロメタン (MC、85 ml) に溶解し、次いで、マンガン酸化物 (MnO_2 、14 . 86 g、170 . 92 mmol) をここに添加した。収得した反応生成物を還流下で攪拌した。反応が完了すると、上記収得した反応生成物を室温に冷却させ、引き継いで、セライト (celite) を使って濾過し濃縮して標題化合物 (3 . 6 g、収率 75 ~ 90 %) を生成した。

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

【 0 0 6 2 】

製造例 17 : (E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸

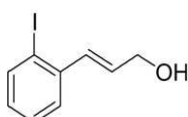


2 - フルオロアルデヒドに代えて、2 - ヨードベンゼンアルデヒド (製造例 16) を使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 06 g、70 ~ 90 %) を収得した。

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

【 0 0 6 3 】

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



10

20

30

40

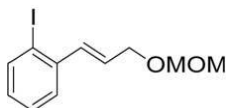
50

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

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J=4.0$, 2H), 6.34 - 6.41 (m, 1H), 7.00-7.38 (m, 4H)

【0064】

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



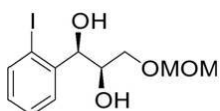
10

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

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

【0065】

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



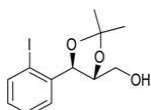
20

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

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

【0066】

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



40

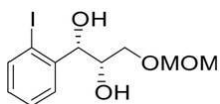
((1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、(1R, 2R) - 1 - (2 - ヨードフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 20) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.33 g、30 ~ 40%) を収得した。

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

【0067】

50

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

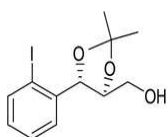


(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - 1 - ヨード - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 19) を使うことを除いては、製造例 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.32 g、75 ~ 90%) を収得した。

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

【0068】

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

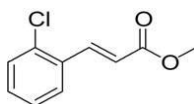


(1R, 2R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 3) に代えて、(1S, 2S) - 1 - (2 - ヨードフェニル) - 3 - (メトキシメトキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 22) を使うことを除いては、製造例 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.33 g、30 ~ 40%) を収得した。

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

【0069】

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



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

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

【0070】

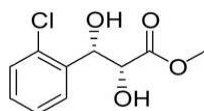
製造例 25 : (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート

10

20

30

40



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

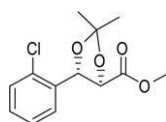
10

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

20

【0071】

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



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

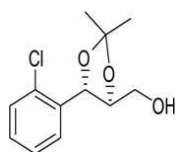
30

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

【0072】

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

40



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

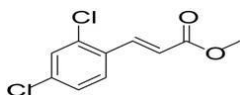
50

A cでセライト濾過し、EtOAcで洗浄して、無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(21.13g、70~95%)を生成した。

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

【0073】

製造例28: (E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート



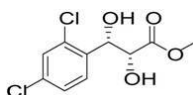
10

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

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

【0074】

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



20

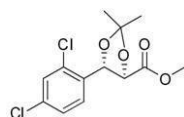
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート(製造例28)を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.8g、60~80%)を収得した。

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

30

【0075】

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



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

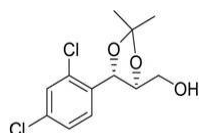
40

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

【0076】

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

50



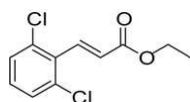
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 30) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 2 g、70 ~ 95 %) を収得した。

10

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

【0077】

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



20

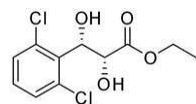
THF 内に 2 , 6 - ジクロロベンズアルデヒド (5 . 0 g、28 . 56 mmol) の攪拌溶液にトリエチルホスホノアセテート (6 . 4 g、28 . 56 mmol) を 0 で添加した。反応混合物に t - BuOK (3 . 2 g、28 . 56 mmol) を室温で添加した。この混合物を 10 時間攪拌した後、結果混合物を 1 N HCl で反応を終了させて、エーテルで希釈させ、水で洗浄して、 MgSO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。未精製生成物を SiO_2 ゲルコラムクロマトグラフィーにより精製した (4 . 3 g、40 ~ 60 %)。

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

【0078】

30

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



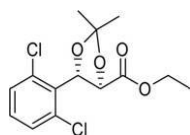
(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例 24) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 32) を使うことを除いては、製造例 25 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 9 g、60 ~ 80 %) を収得した。

40

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

【0079】

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

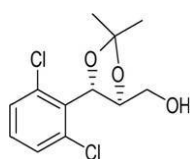


(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 29) を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.1 g、60 ~ 90%) を収得した。

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

【0080】

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

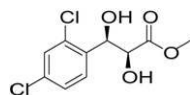


(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 33) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0081】

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

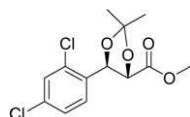


(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (製造例 28) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.4 g、75 ~ 90%) を収得した。

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

【0082】

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



10

20

30

40

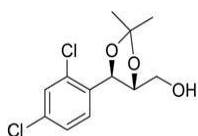
50

(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 36) を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.2 g、60 ~ 80%) を取得した。

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

【0083】

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

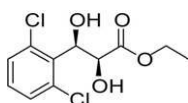


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 37) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0084】

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



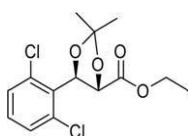
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ)プロプ - 1 - エニル)ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル)アクリレート (製造例 32) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.8 g、75 ~ 90%) を取得した。

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

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

【0085】

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



10

20

30

40

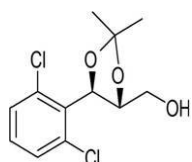
50

(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 39) を使うことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.1 g、60 ~ 90%) を取得した。

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

【0086】

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

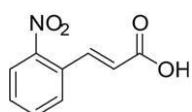


(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 40) を使うことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0087】

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

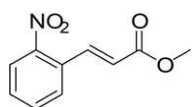


2 - フルオロアルデヒドに代えて 2 - ニトロベンゼンアルデヒドを使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.06 g、70 ~ 90%) を取得した。

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

【0088】

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



2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - アクリル酸 (製造例 42) を使うことを除いては、製造例 24 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (15.8 g、70 ~ 90%) を取得した。

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

10

20

30

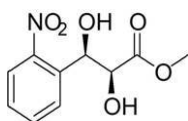
40

50

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

【 0 0 8 9 】

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

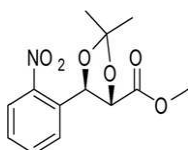


(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) アクリレート (製造例 4 3) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 2 . 5 g 、 7 5 ~ 9 0 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.53~7.90 (m, 4H)

【 0 0 9 0 】

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

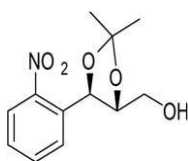


(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 5) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 4) を使うことを除いては、製造例 2 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 1 g 、 6 0 ~ 8 0 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.49 (d, J=7.4, 1H), 5.25 (d, J=7.4, 1H), 7.48~7.77 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)

【 0 0 9 1 】

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



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

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

【 0 0 9 2 】

製造例 4 7 : ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

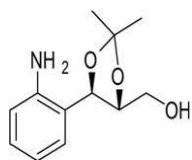
10

20

30

40

50

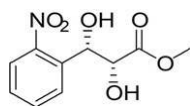


EtOAc内に((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(製造例46、14g)の攪拌溶液にPd(OH)₂(20wt%、2.8g)を水素気体下で(バルーン)添加した。この混合物を6時間攪拌した後、結果混合物をセライトで濾過し減圧下で濃縮した。未精製生成物をSiO₂ゲルコラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物(7.5g、65~85%)を生成した。

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

【0093】

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

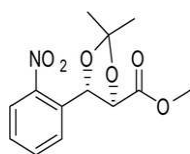


(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)アクリレート(製造例43)を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(21.7g、60~80%)を収得した。

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

【0094】

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



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

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

【0095】

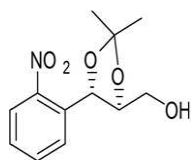
製造例50: ((4S, 5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール

10

20

30

40



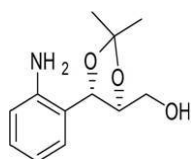
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 8) を使うことを除いては、製造例 2 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 4 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

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

【 0 0 9 6 】

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



20

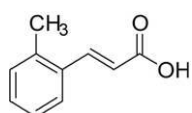
(4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、(4S, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 5 0) を使うことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 1 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

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

【 0 0 9 7 】

製造例 5 2 : (E) - 3 - o - トリルアクリル酸

30



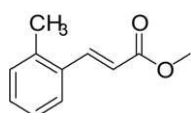
2 - フルオロアルデヒドに代えて 2 - メチルベンゼンアルデヒドを使うことを除いては、製造例 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

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

40

【 0 0 9 8 】

製造例 5 3 : (E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート



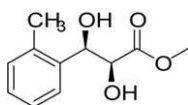
2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - o - トリルアクリル酸 (製造例 5 2) を使うことを除いては、製造例 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

50

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

【 0 0 9 9 】

製造例 5 4 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート



10

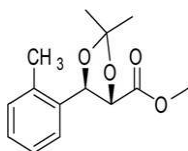
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - o - トリルアクリレート (製造例 5 3) を使うことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g 、 7 5 ~ 9 0 %) を取得した。

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

【 0 1 0 0 】

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

20



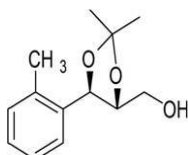
(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 5) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 5 4) を使うことを除いては、製造例 2 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 7 g 、 6 0 ~ 8 0 %) を取得した。

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

30

【 0 1 0 1 】

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



40

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

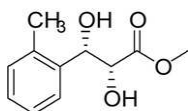
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.52~3.60 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.26 (m, 3H), 7.37~7.39 (m, 1H)

【 0 1 0 2 】

製造例 5 7 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒド

50

ロキシプロパノアート



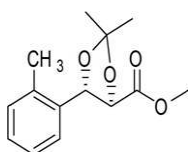
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)-メチル-3-*o*-トリルアクリレート(製造例53)を使うことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.7g、60~80%)を収得した。

10

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

【0103】

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



20

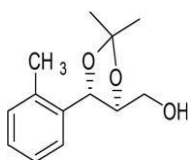
(2R, 3S)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例25)に代えて、(2R, 3S)-メチル-3-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例57)を使うことを除いては、製造例26と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.9g、60~90%)を収得した。

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

【0104】

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

30



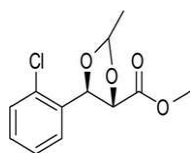
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4R, 5S)-メチル-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例58)を使うことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.5g、70~95%)を収得した。

40

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

【0105】

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



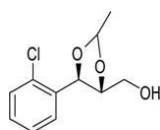
ジクロロメタン (MC) を (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に室温で添加した。1, 1 - ジエトキシエタン (8 ml) 及び p - トルエンスルホン酸 (0.27 g) を添加して室温で撹拌した。上記反応混合物を H₂O で反応を終了させ、MC で抽出し、H₂O で洗浄して、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、濾過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.6 g、70 ~ 95%) を生成した。

10

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

【0106】

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



20

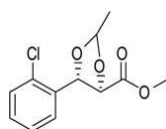
((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 60) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

30

【0107】

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



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

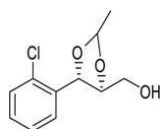
40

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

【0108】

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

50

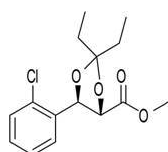


(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 2) を用いたことを除いては、製造例 2 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 1 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

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

【 0 1 0 9 】

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

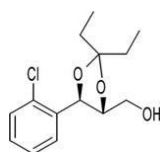


3 - ペンタノン を (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 3 3) に室温で加えた。硫酸 (H_2SO_4) を加えて室温で撹拌した。上記反応混合物を H_2O で反応終了させ、EA で抽出して H_2O で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1 . 6 g、6 0 ~ 8 5 %) を生成した。

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

【 0 1 1 0 】

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



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

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

【 0 1 1 1 】

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

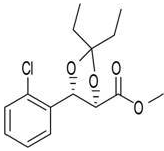
10

20

30

40

50



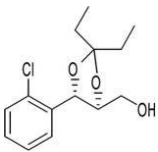
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 54) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) を用いたことを除いては、製造例 64 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

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

【0112】

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



20

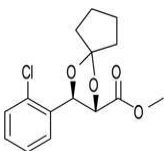
((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) に代えて、((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 66) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0113】

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

30



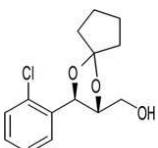
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 64 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

40

【0114】

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



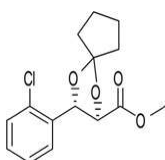
50

(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 68) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0115】

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

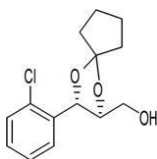


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) を用いたことを除いては、製造例 68 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0116】

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

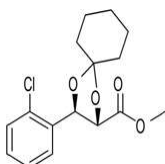


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 68) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 70) を用いたことを除いては、製造例 69 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0117】

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



10

20

30

40

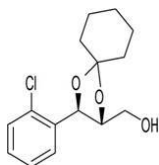
50

3 - ペンタノンに代えて、シクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

【 0 1 1 8 】

製造例 7 3 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール



10

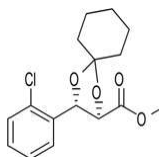
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 4) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 7 2) を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 8 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

20

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

【 0 1 1 9 】

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



30

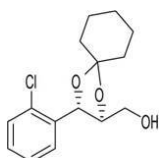
(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 3 3) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 5) を用いたことを除いては、製造例 7 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 1 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

【 0 1 2 0 】

製造例 7 5 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール

40



(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 4) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸

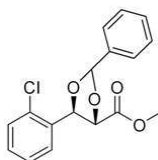
50

塩（製造例 74）を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

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

【0121】

製造例 76：(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

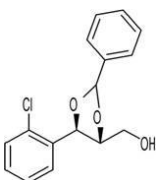
3 - ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 64 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.1 g、50～70%）を収得した。

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

【0122】

製造例 77：((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

20



(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩（製造例 64）に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩（製造例 76）を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物（0.7 g、70～95%）を収得した。

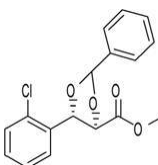
30

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

【0123】

製造例 78：(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

40



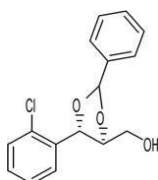
3 - ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 66 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

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

【0124】

50

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

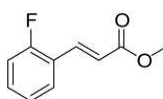


(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 4) に代えて、(2 R , 5 S) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 7 8) を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g、70 ~ 95 %) を取得した。

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

【 0 1 2 5 】

製造例 80 : (E) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) アクリレート

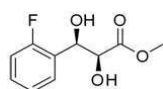


2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - アクリル酸 (製造例 9) を用いたことを除いては、製造例 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6 . 98 g、70 ~ 90 %) を取得した。

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

【 0 1 2 6 】

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

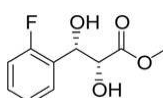


(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エンイル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) アクリレート (製造例 80) を用いたことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (7 . 5 g、75 ~ 90 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32~7.70 (m, 4H)

【 0 1 2 7 】

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



10

20

30

40

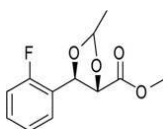
50

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

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

【0128】

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



10

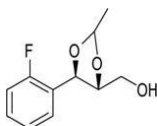
((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノート(製造例433)に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノート(製造例81)を用いたことを除いては、製造例60と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.1g、70~95%)を収得した。

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

20

【0129】

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



30

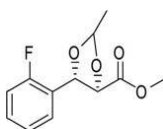
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例83)を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.3g、70~95%)を収得した。

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

【0130】

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

40



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

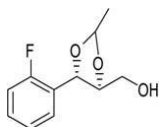
50

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

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

【0131】

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



10

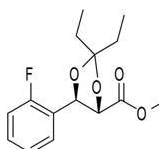
((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 85) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

20

【0132】

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



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

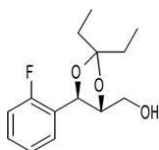
30

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

【0133】

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

40



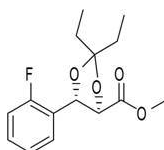
((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 87) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

50

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

【 0 1 3 4 】

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



10

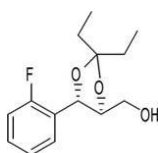
(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 81) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 82) を用いたことを除いては、製造例 87 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 3 g、70 ~ 95 %) を取得した。

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

【 0 1 3 5 】

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

20



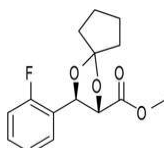
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 87) に代えて、(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 89) を用いたことを除いては、製造例 88 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 2 g、70 ~ 95 %) を取得した。

30

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

【 0 1 3 6 】

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



40

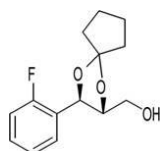
3 - ペンタノンに代えて、シクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 87 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 1 g、70 ~ 95 %) を取得した。

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

【 0 1 3 7 】

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

50



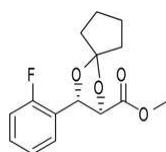
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 91) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、

10

標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82~3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.32~7.57 (m, 4H)

【0138】

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



20

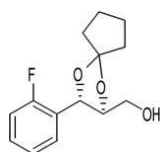
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシピロパノアート (製造例 81) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシピロパノアート (製造例 82) を用いたことを除いては、製造例 91 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

30

【0139】

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



40

(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 87) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 93) を用いたことを除いては、製造例 88 と実質的に同様の方法により、

標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95%) を収得した。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83~1.94 (m, 1H), 3.52~3.65 (m, 2H), 3.82~3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.38~7.63 (m, 4H)

【0140】

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

50

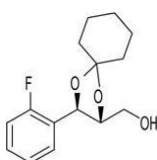


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 9 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 7 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

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

【 0 1 4 1 】

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



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

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

【 0 1 4 2 】

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

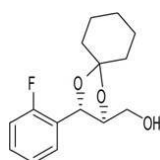


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 8 1) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 8 2) を用いたことを除いては、製造例 9 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 8 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

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

【 0 1 4 3 】

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



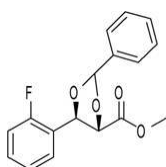
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 95) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 97) を用いたことを除いては、製造例 96 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0144】

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

10



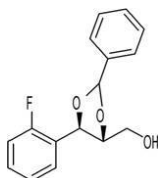
3 - ペンタノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 87 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、50 ~ 70%) を収得した。

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

20

【0145】

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



30

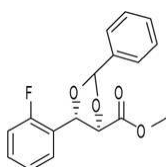
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 99) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

40

【0146】

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



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

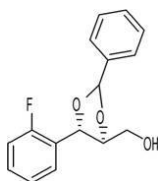
50

質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 7 g、 5 0 ~ 7 0 %) を収得した。

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

【 0 1 4 7 】

製造例 1 0 2 : ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



10

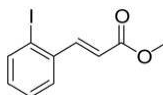
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 4) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 0 1) を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

20

【 0 1 4 8 】

製造例 1 0 3 : (E) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) アクリレート



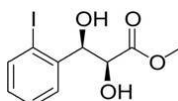
2 - クロロけい皮酸に代えて、(E) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - アクリル酸 (製造例 1 7) を用いたことを除いては、製造例 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 2 g、 7 0 ~ 9 0 %) を収得した。

30

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

【 0 1 4 9 】

製造例 1 0 4 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート



40

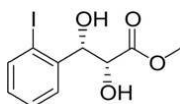
(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニル) ベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) アクリレート (製造例 1 0 3) を用いたことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 2 g、 7 5 ~ 9 0 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.30~7.71 (m, 4H)

【 0 1 5 0 】

製造例 1 0 5 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

50



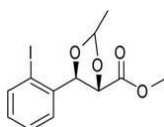
(E)-メチル-3-(2-クロロフェニル)アクリレート(製造例24)に代えて、(E)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)アクリレート(製造例103)を用いたことを除いては、製造例25と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.1g、60~80%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.31~7.72 (m, 4H)

10

【0151】

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



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

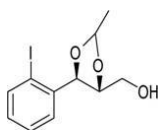
20

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

【0152】

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

30



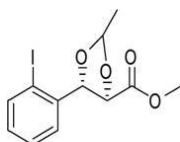
(4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、(4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例106)を用いたことを除いては、製造例27と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.3g、70~95%)を収得した。

40

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

【0153】

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



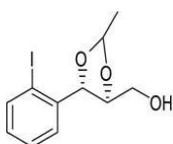
50

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

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

【0154】

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

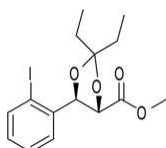


(4*S*, 5*R*)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例106)に代えて、(4*R*, 5*S*)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例108)を用いたことを除いては、製造例107と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.9g、70~95%)を収得した。

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

【0155】

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

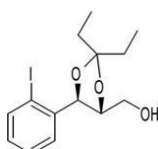


(2*S*, 3*R*)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例433)に代えて、(2*R*, 3*S*)-メチル-3-(2-ヨードフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例104)を用いたことを除いては、製造例64と実質的に同様の方法により、標題化合物(2.6g、60~85%)を収得した。

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

【0156】

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



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

10

20

30

40

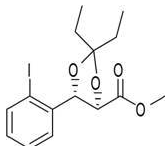
50

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

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

【0157】

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

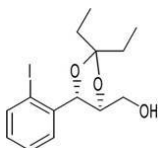


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 104) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 105) を用いたことを除いては、製造例 110 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.3 g、60 ~ 85%) を収得した。

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

【0158】

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

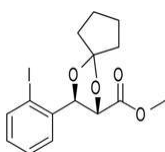


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 106) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 112) を用いたことを除いては、製造例 107 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0159】

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



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

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 1H), 1.91~2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.19~7.44 (m, 4H)

10

20

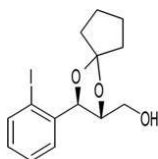
30

40

50

【 0 1 6 0 】

製造例 1 1 5 : ((2 R , 2 R) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



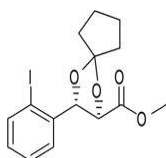
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 0 6) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 1 4) を用いたことを除いては、製造例 1 0 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

10

【 0 1 6 1 】

製造例 1 1 6 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



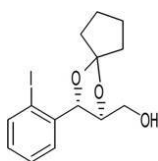
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 1 1 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 9 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

30

【 0 1 6 2 】

製造例 1 1 7 : ((2 S , 2 S) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



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

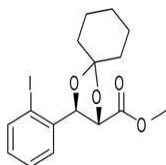
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.20-7.45 (m, 4H)

40

【 0 1 6 3 】

製造例 1 1 8 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

50

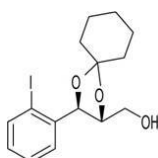


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 1 1 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H) 10
 , 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.17~7.43 (m, 4H)

【 0 1 6 4 】

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

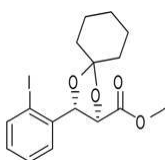


(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 0 6) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 1 8) を用いたことを除いては、製造例 1 0 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

【 0 1 6 5 】

製造例 1 2 0 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 20

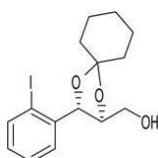


シクロペンタノンに代えて、シクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 1 1 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 3 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H) 40
 , 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.17~7.43 (m, 4H)

【 0 1 6 6 】

製造例 1 2 1 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール 30



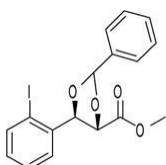
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキサ 50

ソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 106) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 120) を用いたことを除いては、製造例 107 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

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

【0167】

製造例 122 : (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩

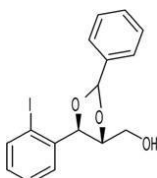


シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 118 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.9 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=8.0, 1H), 5.81 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.57 (m, 9H)

【0168】

製造例 123 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - イル)メタノール

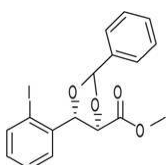


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 106) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 122) を用いたことを除いては、製造例 107 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.66 (d, J=7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94~7.59 (m, 9H)

【0169】

製造例 124 : (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩



シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 120 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=8.0, 1H), 5.81 (d, J=8.0, 1H)

10

20

30

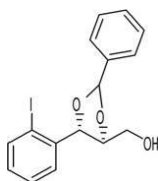
40

50

), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.57 (m, 9H)

【0170】

製造例125: ((4S, 5S)-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



10

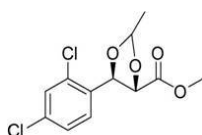
((4S, 5R)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例106)に代えて、((4R, 5S)-メチル-5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例124)を用いたことを除いては、製造例107と同様の方法により、標題化合物(1.3g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94~7.59 (m, 9H)

【0171】

製造例126: ((4S, 5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩

20



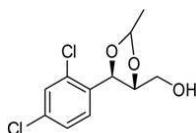
((2S, 3R)-メチル-3-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシピロパノアート(製造例433)に代えて、((2S, 3R)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシピロパノアート(製造例36)を用いたことを除いては、製造例60と同様の方法により、標題化合物(0.9g、70~95%)を収得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.07~7.21 (m, 3H)

【0172】

製造例127: ((4R, 5R)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール



40

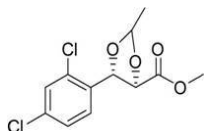
((4R, 5S)-メチル-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例26)に代えて、((4S, 5R)-メチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸塩(製造例126)を用いたことを除いては、製造例27と同様の方法により、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08~7.39 (m, 3H)

50

【 0 1 7 3 】

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

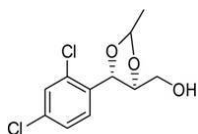


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ
プロパノアート (製造例 3 6) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジク
ロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 9) を用いたことを除
いては、製造例 1 2 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g 、 7 0 ~ 9 5
%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1
H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.07~7.21 (m, 3H)

【 0 1 7 4 】

製造例 1 2 9 : ((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル -
1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

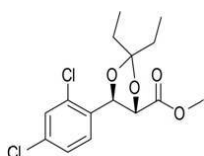


(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -
ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6) に代えて、(4 R , 5 S) - メチル - 5
- (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸
塩 (製造例 1 2 8) を用いたことを除いては、製造例 2 7 と実質的に同様の方法により、
標題化合物 (1 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=$
7.0, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08~7.39 (m, 3H)

【 0 1 7 5 】

製造例 1 3 0 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2
- ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパ
ノアート (製造例 4 3 3) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロ
フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 6) を用いたことを除いて
は、製造例 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 2 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を
取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J
=7.6, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12~7.37 (m, 3H)

【 0 1 7 6 】

製造例 1 3 1 : ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエ

10

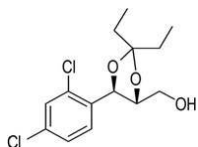
20

30

40

50

チル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

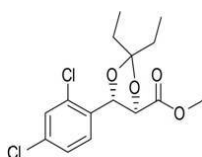


(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6) に代えて、(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 3 0) を用いたことを除いては、製造例 2 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.03-7.39 (m, 3H)

【 0 1 7 7 】

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

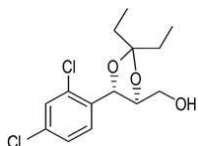


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 6) に代えて、(2 R , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 9) を用いたことを除いては、製造例 1 3 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12-7.37 (m, 3H)

【 0 1 7 8 】

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



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

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08-7.39 (m, 3H)

【 0 1 7 9 】

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

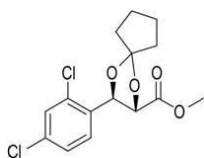
10

20

30

40

50

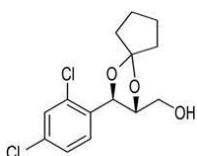


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 1 3 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 5 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.03~7.36 (m, 3H)

【 0 1 8 0 】

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

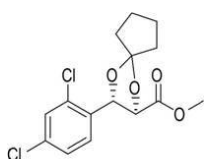


(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 6 4) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 3 4) を用いたことを除いては、製造例 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 8 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52~3.65 (m, 2H), 3.82 - 3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.02~7.37 (m, 3H)

【 0 1 8 1 】

製造例 1 3 6 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

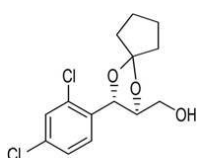


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 1 3 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 2 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82~1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.03~7.36 (m, 3H)

【 0 1 8 2 】

製造例 1 3 7 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



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

10

20

30

40

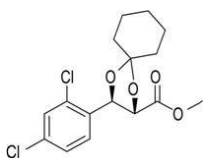
50

チル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 3 6) を用いたことを除いては、製造例 1 3 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52~3.65 (m, 2H), 3.82~3.86 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.02~7.37 (m, 3H)

【 0 1 8 3 】

製造例 1 3 8 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

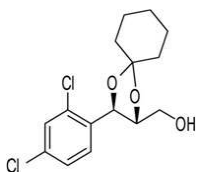


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 1 3 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 8 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.07~7.41 (m, 3H)

【 0 1 8 4 】

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

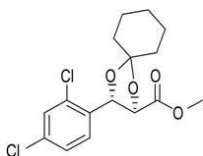


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 7 2) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 3 8) を用いたことを除いては、製造例 7 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.04~7.40 (m, 3H)

【 0 1 8 5 】

製造例 1 4 0 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 1 3 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.07~7.41 (m, 3H)

【 0 1 8 6 】

10

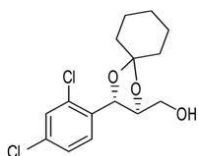
20

30

40

50

製造例 141 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール

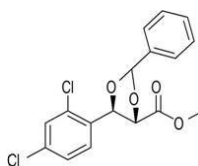


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 138) に代えて、 (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 140) を用いたことを除いては、製造例 139 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.04~7.40 (m, 3H)

【 0 1 8 7 】

製造例 142 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩

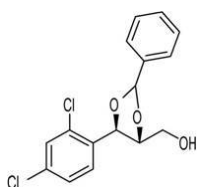


シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 138 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g 、 50 ~ 70 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03~7.41 (m, 3H)

【 0 1 8 8 】

製造例 143 : ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メタノール



(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 64) に代えて、 (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 142) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

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

【 0 1 8 9 】

製造例 144 : (4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 , 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩

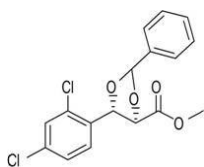
10

20

30

40

50

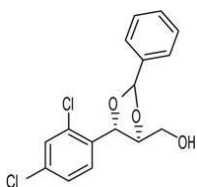


シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 140 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、50 ~ 70%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03~7.41 (m, 3H)

【0190】

製造例 145: ((4S, 5S) - 5 - (2, 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

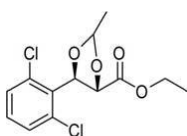


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 142) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2, 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 144) を用いたことを除いては、製造例 143 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0191】

製造例 146: ((4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 39) を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.17~7.36 (m, 3H)

【0192】

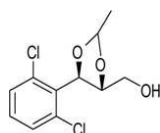
製造例 147: ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

10

20

30

40



(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 146) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、

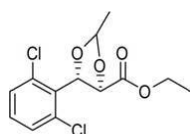
10

標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H)

【0193】

製造例 148: ((4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

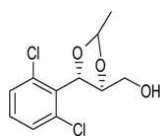
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 39) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 33) を用いたことを除いては、製造例 146 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.17~7.36 (m, 3H)

【0194】

製造例 149: ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

30



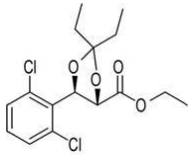
((4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 146) に代えて、((4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 148) を用いたことを除いては、製造例 147 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18~7.39 (m, 3H)

【0195】

製造例 150: (4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



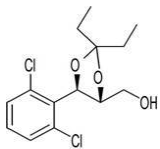
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 36) に代えて、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 39) を用いたことを除いては、製造例 130 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、60 ~ 85%) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08~7.26 (m, 3H)

【0196】

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



20

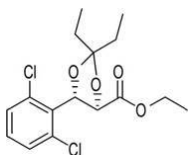
((4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 146) に代えて、(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 150) を用いたことを除いては、製造例 147 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07~7.29 (m, 3H)

【0197】

製造例 152: ((4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩

30



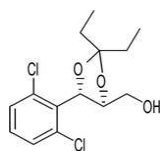
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 39) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 33) を用いたことを除いては、製造例 150 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08~7.26 (m, 3H)

【0198】

製造例 153: ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール



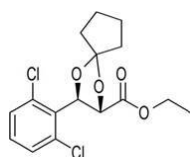
(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 150) に代えて、(4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 152) を用いたことを除いては、製造例 151 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07~7.29 (m, 3H)

【0199】

製造例 154 : (2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



20

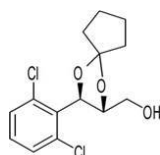
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 150 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.69~1.71 (m, 4H), 1.73~1.86 (m, 4H), 4.07~4.14 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.2$, 1H), 5.81 (d, $J=7.2$, 1H), 7.07~7.31 (m, 3H)

【0200】

製造例 155 : ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

30



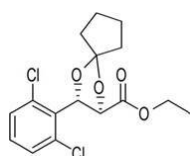
(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 150) に代えて、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 154) を用いたことを除いては、製造例 151 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

40

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

【0201】

製造例 156 : (2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



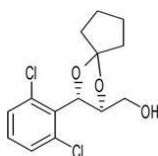
50

3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 152 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.69-1.71 (m, 4H), 1.73-1.86 (m, 4H), 4.07-4.14 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.2$, 1H), 5.81 (d, $J=7.2$, 1H), 7.07~7.31 (m, 3H)

【0202】

製造例 157 : ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



10

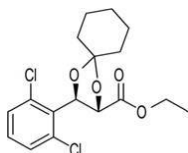
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 154) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 156) を用いたことを除いては、製造例 155 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を取得した。

20

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

【0203】

製造例 158 : (2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



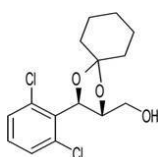
30

シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 154 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, $J=7.6$, 3H), 1.61~1.69 (m, 10H), 4.08-4.18 (d, 2H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)

【0204】

製造例 159 : ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール



40

(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 154) に代えて、(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 158) を用いたことを除いては、製造例 155 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

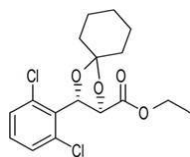
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$

50

, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.05~7.30 (m, 3H)

【 0 2 0 5 】

製造例 1 6 0 : (2 R , 3 S) - エチル - 3 - (2 , 6 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



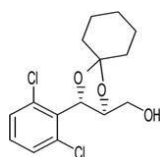
10

シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 1 5 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, J=7.6, 3H), 1.61-1.69 (m, 10H), 4.08-4.18 (d, 2H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)

【 0 2 0 6 】

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



20

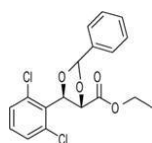
(2 S , 3 R) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 5 8) に代えて、(2 R , 3 S) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 1 6 0) を用いたことを除いては、製造例 1 5 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.05~7.30 (m, 3H)

30

【 0 2 0 7 】

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



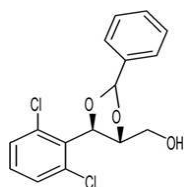
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 1 5 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 0 g 、 5 0 ~ 7 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, J=7.6, 3H), 4.08-4.18 (d, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03~7.22 (m, 8H)

40

【 0 2 0 8 】

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



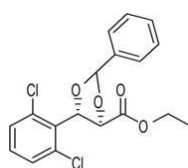
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 158) に代えて、(4S, 5R) - エチル - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 162) を用いたことを除いては、製造例 159 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.6 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.50-3.79 (m, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03~7.22 (m, 8H)

【0209】

製造例 164 : (4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

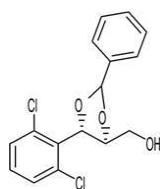
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 160 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.30 (t, J=7.6, 3H), 4.08-4.18 (d, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03~7.22 (m, 8H)

【0210】

製造例 165 : ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

30



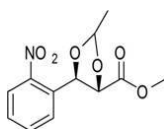
(2S, 3R) - エチル - 3 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 162) に代えて、(4R, 5S) - エチル - 5 - (2, 6 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 164) を用いたことを除いては、製造例 163 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.50-3.79 (m, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03~7.22 (m, 8H)

【0211】

製造例 166 : ((4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



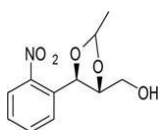
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 44) を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)

【0212】

製造例 167: ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



20

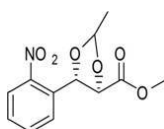
(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 166) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.47-8.11 (m, 4H)

【0213】

製造例 168: ((4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

30



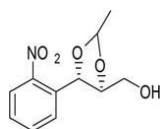
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 44) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 48) を用いたことを除いては、製造例 160 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)

【0214】

製造例 169: ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

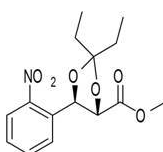


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 6 6) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 6 8) を用いたことを除いては、製造例 1 6 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.47-8.11 (m, 4H)

【 0 2 1 5 】

製造例 1 7 0 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

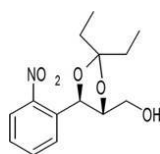


(2S, 3R) - エチル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 9) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 4) を用いたことを除いては、製造例 1 5 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 4 g、60 ~ 85 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43~8.10 (m, 4H)

【 0 2 1 6 】

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

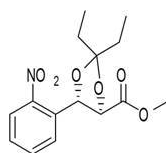


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 6 6) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 1 7 0) を用いたことを除いては、製造例 1 6 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.37~8.09 (m, 4H)

【 0 2 1 7 】

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



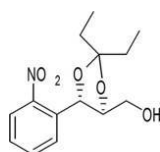
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 44) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 48) を用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.5 g、60 ~ 85%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43-8.10 (m, 4H)

【0218】

製造例 173: ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



20

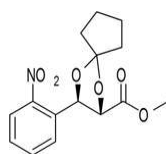
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 170) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 172) を用いたことを除いては、製造例 171 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.37-8.09 (m, 4H)

【0219】

製造例 174: (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - カルボン酸塩

30



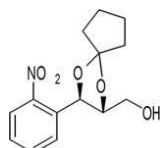
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.5 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.44-8.06 (m, 4H)

40

【0220】

製造例 175: ((2R, 3R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル)メタノール



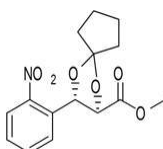
50

(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 170) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 174) を用いたことを除いては、製造例 171 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)

【0221】

製造例 176 : (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

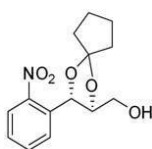


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 172 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.9 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, J=7.2, 1H), 5.39 (d, J=7.2, 1H), 7.44-8.06 (m, 4H)

【0222】

製造例 177 : ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)メタノール

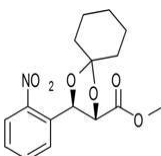


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 174) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 176) を用いたことを除いては、製造例 175 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.0 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)

【0223】

製造例 178 : (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩



シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 174 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.45 - 8.12 (m, 4H)

【0224】

10

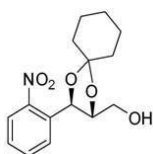
20

30

40

50

製造例 179 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール



(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 174) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 178) を用いたことを除いては、製造例 175 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

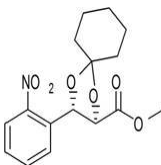
10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)

【 0 2 2 5 】

製造例 180 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

20



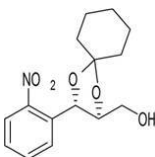
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 176 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 2 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)

【 0 2 2 6 】

30

製造例 181 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール



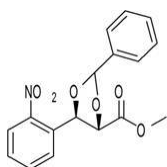
(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 178) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 180) を用いたことを除いては、製造例 179 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.19-7.49 (m, 4H)

【 0 2 2 7 】

製造例 182 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩



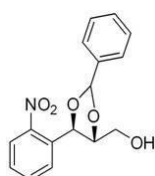
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 178 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.9 g、50 ~ 70%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-8.12 (m, 9H)

10

【0228】

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



20

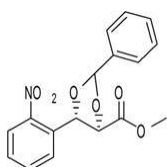
((2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 174) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 182) を用いたことを除いては、製造例 179 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)

【0229】

製造例 184 : (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

30



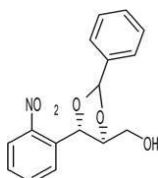
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 180 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、50 ~ 70%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-8.12 (m, 9H)

40

【0230】

製造例 185 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



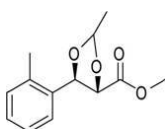
50

(2*S*, 3*R*) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 182) に代えて、(4*R*, 5*S*) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 184) を用いたことを除いては、製造例 183 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0231】

製造例 186: (4*S*, 5*R*) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

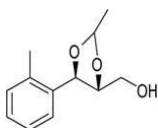


(2*S*, 3*R*) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 433) に代えて、(2*S*, 3*R*) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 54) を用いたことを除いては、製造例 60 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.36 (d, J=6.4, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, J=7.6, 1H), 5.82 (d, J=7.6, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)

【0232】

製造例 187: ((4*R*, 5*R*) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

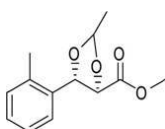


(2*R*, 3*S*) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 184) に代えて、(4*S*, 5*R*) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 186) を用いたことを除いては、製造例 185 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0233】

製造例 188: (4*R*, 5*S*) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



(2*S*, 3*R*) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパ

10

20

30

40

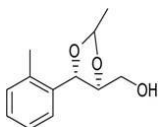
50

ノアート（製造例 54）に代えて、（2R, 3S）-メチル-3-（2-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 57）を用いたことを除いては、製造例 186 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.8g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.82 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)

【0234】

製造例 189: ((4S, 5S)-5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール

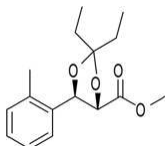


（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例 186）に代えて、（4R, 5S）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例 188）を用いたことを除いては、製造例 187 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6g、70～95%）を収得した。

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

【0235】

製造例 190: ((4S, 5R)-メチル-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

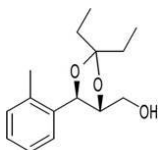


（2S, 3R）-メチル-3-（2-ニトロフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 44）に代えて、（2S, 3R）-メチル-3-（2-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロキシプロパノアート（製造例 54）を用いたことを除いては、製造例 170 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.1g、60～85%）を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H)

【0236】

製造例 191: ((4R, 5R)-5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（製造例 186）に代えて、（4S, 5R）-メチル-5-（2-メチルフェニル）-2,2-ジエチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩（

10

20

30

40

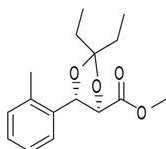
50

製造例 190) を用いたことを除いては、製造例 187 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15~7.39 (m, 4H)

【0237】

製造例 192: (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

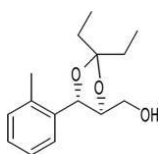
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 54) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 57) を用いたことを除いては、製造例 190 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、60 ~ 85%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00~7.17 (m, 4H)

20

【0238】

製造例 193: ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 190) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 192) を用いたことを除いては、製造例 191 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

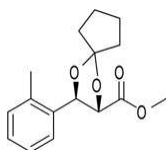
30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15~7.39 (m, 4H)

【0239】

製造例 194: (2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

40



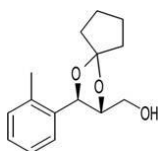
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 190 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0240】

50

製造例 195 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



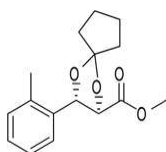
(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 190) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 194) を用いたことを除いては、製造例 191 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

10

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

【 0 2 4 1 】

製造例 196 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



20

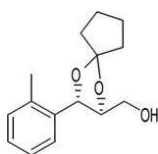
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 192 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 5 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, J=7.2, 1H), 5.89 (d, J=7.2, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H)

【 0 2 4 2 】

製造例 197 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

30



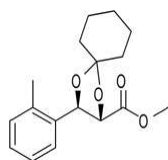
(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 194) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 196) を用いたことを除いては、製造例 195 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 0 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

40

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

【 0 2 4 3 】

製造例 198 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

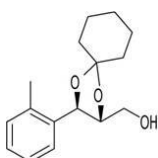


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 194 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H) 7.01~7.30 (m, 4H)

【0244】

製造例 199: ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール

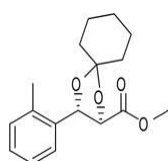


(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 194) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 198) を用いたことを除いては、製造例 195 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

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

【0245】

製造例 200: (2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

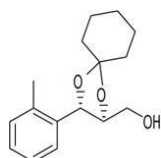


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 196 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.01~7.30 (m, 4H)

【0246】

製造例 201: ((2S, 3S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メタノール



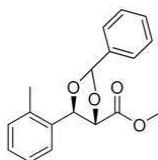
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 198) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン

酸塩（製造例 200）を用いたことを除いては、製造例 199 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.5 g、70～95%）を収得した。

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

【0247】

製造例 202：(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

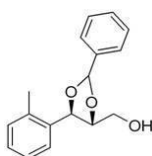
シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 198 と実質的に同様の方法により、標題化合物（2.2 g、50～70%）を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.32 (m, 9H)

【0248】

製造例 203：((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

20



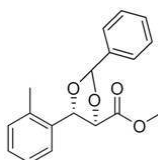
(2S, 3R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩（製造例 198）に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩（製造例 202）を用いたことを除いては、製造例 199 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.6 g、70～95%）を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 52.32 (s, 3H), 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.99~7.33 (m, 9H)

【0249】

製造例 204：(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

30



40

シクロヘキサノンに代えてベンズアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 200 と実質的に同様の方法により、標題化合物（1.9 g、50～70%）を収得した。

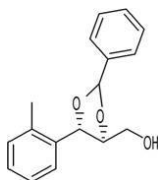
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96~7.32 (m, 9H)

【0250】

製造例 205：((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

50

3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



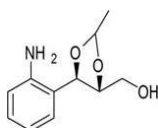
(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 202) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 204) を用いたことを除いては、製造例 203 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 2.32 (s, 3H), 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.99~7.33 (m, 9H)

【0251】

製造例 206 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



20

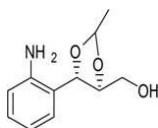
((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 46) に代えて、((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 167) を用いたことを除いては、製造例 47 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、65 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.57~8.08 (m, 4H)

30

【0252】

製造例 207 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール



40

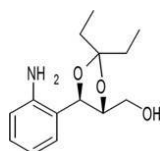
((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 46) に代えて、((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (製造例 169) を用いたことを除いては、製造例 47 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.1 g、65 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.57~8.08 (m, 4H)

【0253】

製造例 208 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

50

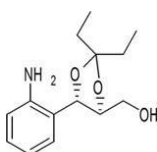


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 7 1) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~8.09 (m, 4H)

【 0 2 5 4 】

製造例 2 0 9 : ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

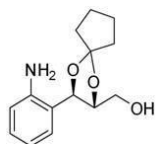


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 7 3) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62~3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55~8.09 (m, 4H)

【 0 2 5 5 】

製造例 2 1 0 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

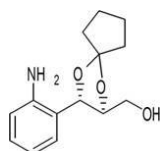


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 5) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 7 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

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

【 0 2 5 6 】

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



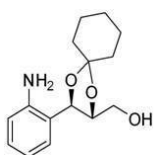
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 7) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

10

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

【 0 2 5 7 】

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



20

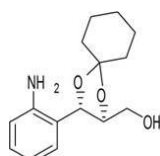
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 7 9) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.49~8.12 (m, 4H)

【 0 2 5 8 】

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

30



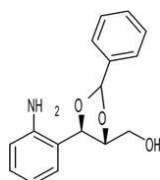
((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール (製造例 1 8 1) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 0 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.61-1.75 (m, 10H), 3.52~3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.49~8.12 (m, 4H)

【 0 2 5 9 】

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

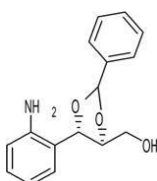


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 8 3) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.66 (d, J=7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)

【 0 2 6 0 】

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

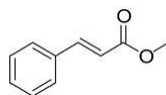


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 4 6) に代えて、 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 1 8 5) を用いたことを除いては、製造例 4 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g 、 6 5 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 3.66 (d, J=7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)

【 0 2 6 1 】

製造例 2 1 6 : (E) - けい皮酸メチル



丸底フラスコに、トランス - けい皮酸 (7 g 、 4 7 . 2 5 m m o l) 及び MeOH (7 0 m l) を加えた。POCl₃ (0 . 4 3 m l 、 4 . 7 3 m m o l) を滴下して加えた。上記反応混合物を還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、1 N NaOH 溶液で反応を終了させた。混合物を EtOAc で抽出し、H₂O で洗浄した。追加的に水層を EtOAc で抽出した。混合有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した (7 . 1 g 、 8 0 ~ 9 5 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): 3.81 (s, 3H), 6.42 (d, J=15.9, 1H), 7.37~7.39 (m, 3H), 7.50~7.53 (m, 2H), 7.67 (d, J=15.9, 1H)

【 0 2 6 2 】

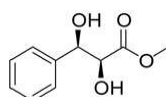
製造例 2 1 7 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

10

20

30

40



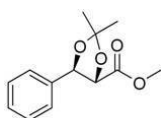
(E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート(製造例28)に代えて、(E)-けい皮酸メチル(製造例216)を用いたことを除いては、製造例36と実質的に同様の方法により、標題化合物(6.2g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, $J=2.9$, 1H), 5.03 (d, $J=2.9$, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)

【0263】

10

製造例218: (4S, 5R)-メチル-2,2-ジメチル-5-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩



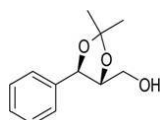
(2S, 3R)-メチル-3-(2-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例44)に代えて、(2S, 3R)-メチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例217)を用いたことを除いては、製造例45と実質的に同様の方法により、標題化合物(5.6g、70~95%)を収得した。

20

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

【0264】

製造例219: ((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



30

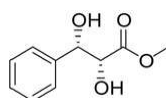
(4S, 5R)-メチル-5-(2-ニトロフェニル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例45)に代えて、(4S, 5R)-メチル-2,2-ジメチル-5-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例218)を用いたことを除いては、製造例46と実質的に同様の方法により、標題化合物(4.4g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H) 3.48~3.52 (m, 1H), 3.68~3.76 (m, 2H), 4.76 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18~7.28 (m, 5H)

【0265】

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

40



(E)-メチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート(製造例28)に代えて、(E)-けい皮酸メチル(製造例216)を用いたことを除いては、製造例30と実質的に同様の方法により、標題化合物(8.6g、70~95%)を収得した。

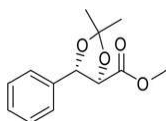
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d,

50

$J=2.9$, 1H), 5.03 (d, $J=2.9$, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)

【 0 2 6 6 】

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

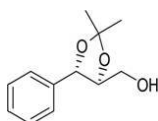


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 4) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) を用いたことを除いては、製造例 4 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5 . 6 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

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

【 0 2 6 7 】

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

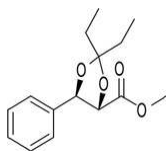


(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 5) に代えて、(4 R , 5 S) - メチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 1) を用いたことを除いては、製造例 4 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6 . 5 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H), 3.48~3.52 (m, 1H), 3.68~3.76 (m, 2H), 4.76 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18~7.28 (m, 5H)

【 0 2 6 8 】

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



(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 5 4) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) を用いたことを除いては、製造例 1 9 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 9 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.01 (t, $J=7.4$, 1H), 1.06 (t, $J=7.6$, 3H), 1.78~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, $J=8.4$, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【 0 2 6 9 】

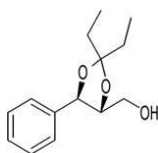
製造例 2 2 4 : ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

10

20

30

40



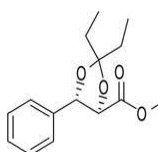
(4S, 5R) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 1 8) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 3) を用いたことを除いては、製造例 2 1 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.3 g、70 ~ 95%) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, $J=7.6$, 1H), 1.06 (t, $J=7.4$, 1H), 1.74~1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, $J=3.4$, 8.4, 12.1, 1H), 3.84~3.91 (m, 2H), 4.89 (d, $J=8.8$, 1H), 7.30~7.43 (m, 5H)

【0270】

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



20

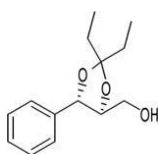
(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 2 0) を用いたことを除いては、製造例 2 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5.6 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, $J=7.4$, 1H), 1.06 (t, $J=7.6$, 3H), 1.78~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, $J=8.4$, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【0271】

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

30



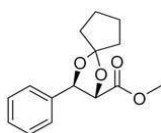
(4S, 5R) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 1 8) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 5) を用いたことを除いては、製造例 2 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.5 g、70 ~ 95%) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, $J=7.6$, 1H), 1.06 (t, $J=7.4$, 1H), 1.74~1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, $J=3.4$, 8.4, 12.1, 1H), 3.84~3.91 (m, 2H), 4.89 (d, $J=8.8$, 1H), 7.30~7.43 (m, 5H)

【0272】

製造例 2 2 7 : (2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



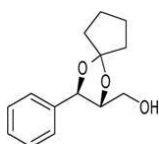
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g、5 0 ~ 7 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.80 (m, 4H), 1.87~1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, $J=7.2$, 1H), 5.08 (d, $J=7.2$, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【 0 2 7 3 】

製造例 2 2 8 : ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

10



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

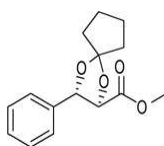
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.82 (m, 4H), 1.85~2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, $J=3.7, 8.1, 12.1$, 1H), 3.83~3.90 (m, 2H), 4.84 (d, $J=8.4$, 1H), 7.26~7.41 (m, 5H)

【 0 2 7 4 】

製造例 2 2 9 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

20

30



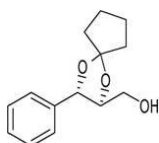
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g、5 0 ~ 7 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.80 (m, 4H), 1.87~1.94 (m, 1H) 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, $J=7.2$, 1H), 5.08 (d, $J=7.2$, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H)

【 0 2 7 5 】

製造例 2 3 0 : ((2 S , 3 S) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

40



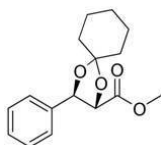
(2 S , 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 7) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 9) を用いた

50

ことを除いては、製造例 2 2 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g、70 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.82 (m, 4H), 1.85~2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J=3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J=8.4, 1H), 7.26~7.41 (m, 5H)
【 0 2 7 6 】

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



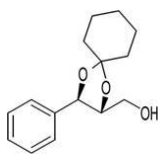
10

シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g、5 0 ~ 7 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.6, 1H), 5.16 (d, J=7.2, 1H), 7.31~7.44 (m, 5H)
【 0 2 7 7 】

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

20



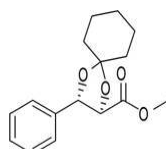
(4 S , 5 R) - メチル - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 2 3) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 3 1) を用いたことを除いては、製造例 2 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 0 g、70 ~ 9 5 %) を取得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.50 (m, 2H), 1.61~1.89 (m, 8H), 3.60~3.66 (m, 1H), 3.85~3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J=8.4, 1H), 7.30~7.42 (m, 5H)

【 0 2 7 8 】

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



40

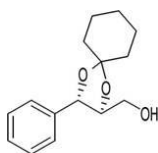
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 2 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g、5 0 ~ 7 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79~1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.6, 1H), 5.16 (d, J=7.2, 1H), 7.31~7.44 (m, 5H)

【 0 2 7 9 】

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

50



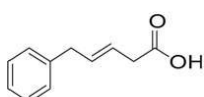
(2S, 3R) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 3 1) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 3 3) を用いたことを除いては、製造例 2 3 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.41-1.50 (m, 2H), 1.61~1.89 (m, 8H), 3.60~3.66 (m, 1H), 3.85~3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J =8.4, 1H), 7.30~7.42 (m, 5H)

【 0 2 8 0 】

製造例 2 3 5 : (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン酸



DMSO (6 5 m l) 内でマロン酸 (1 7 . 0 6 g、1 6 3 . 9 6 m m o l) 溶液を DMSO (4 m l) 内に AcOH (0 . 1 m l、1 . 4 9 m m o l) 及びピペリジン (0 . 1 5 m l、1 . 4 9 m m o l) 溶液で処理した。この反応溶液を 6 5 に加温し、ヒドロ桂皮酸アルデヒド (1 0 g、7 4 . 5 3 m m o l) を 1 . 5 時間内に滴下して加えた。反応が完了すると、上記反応混合物を更に 2 時間 6 5 で攪拌した。上記溶液を室温に冷却させ、 H_2O を注入し Et_2O で抽出した。混合有機抽出物を 5 % KHSO_4 水溶液及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1 0 . 4 g、7 5 ~ 9 0 %) を生成した。

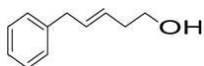
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =3.19 (d, J =6.9, 2H), 3.46 (d, J =6.9, 2H), 5.69~5.78 (m, 1H), 5.83~5.91 (m, 1H), 7.01~7.56 (m, 5H), 11.79 (s, 1H)

【 0 2 8 1 】

製造例 2 3 6 : (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン - 1 - オール

30



THF (6 6 m l) 内に LAH (LiAlH_4 、3 . 3 g、8 6 . 7 3 m m o l) の攪拌溶液に THF (4 4 m l) 内に (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン酸 (製造例 2 3 5、1 1 . 0 g、5 7 . 8 2 m m o l) 溶液を 0 で滴下して添加した後、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O で 0 で反応を終了させ、セライトでろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (7 . 2 g、7 0 ~ 9 0 %) を生成した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.40 (bs, 1H), 2.31 (q, J =6.3, 2H), 3.37 (d, J =6.8, 2H), 3.66 (t, J =6.4, 2H), 5.49 (dt, J =4.9, 11.0, 1H), 5.73 (dt, J =4.8, 10.9, 1H), 7.17~7.31 (m, 5H)

【 0 2 8 2 】

製造例 2 3 7 : (E) - t e r t - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エンイルオキシ) シラン



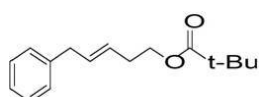
CH₂Cl₂ 内に (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236、6.3 g、38.83 mmol) の攪拌溶液にイミダゾール (3.4 g、50.48 mmol) 及び TBDMS - Cl (7.6 g、50.48 mmol) を 0 で添加した後、1 時間室温で攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (10.6 g、80 ~ 98%) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): =0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.21 (ddd, J=6.8, 13.6, 0.8, 2H), 3.29 (d, J=6.8, 2H), 3.59 (t, J=6.8, 2H), 5.41~5.49 (m, 1H), 5.56~5.63 (m, 1H), 7.13~7.26 (m, 5H)

10

【0283】

製造例 238 : (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エニルピバレート



CH₂Cl₂ (40 ml) 内に (E) - 5 - フェニルペント - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236、3.8 g、23.42 mmol) の攪拌溶液にピリジン (2.3 ml、28.1 mmol) 及びピパロイルクロリド (3.5 ml、28.1 mmol) を 0 で N₂ 下で加えた。この混合物を 14 時間攪拌した。結果混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (5.5 g、80 ~ 95%) を生成した。

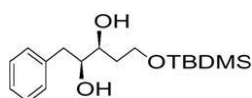
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): =1.17 (s, 9H), 2.36 (q, J=6.7, 2H), 8.34 (d, J=6.8, 2H), 4.09 (t, J=6.8, 2H), 5.45~5.51 (m, 1H), 5.64~5.69 (m, 1H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.26~7.30 (m, 2H)

【0284】

製造例 239 : (2S, 3S) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール

30



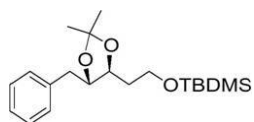
(E) - けい皮酸メチル (製造例 216) に代えて、(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) を用いたことを除いては、製造例 217 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (8.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): =0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57-1.62 (m, 1H) 1.73~1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J=6.0, 1H), 2.77 (dq, J=6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J=3.6, 1H), 3.59~3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, J=3.1, 5.4, 1H), 3.72~3.82 (m, 2H), 7.12~7.25 (m, 5H)

【0285】

製造例 240 : (2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン



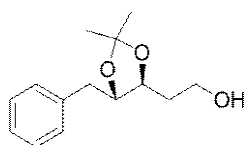
(2R, 3S)-メチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロパノート(製造例217)に代えて、(2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルペンタン-2,3-ジオール(製造例239)を用いたことを除いては、製造例218と実質的に同様の方法により、標題化合物(9.5g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52~1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, $J=5.5, 14.2$, 2H), 3.64~3.69 (m, 2H), 3.80~3.88 (m, 2H), 7.18~7.27 (m, 5H)

10

【0286】

製造例241: 2-((4S, 5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール



20

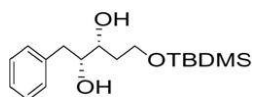
THF (115ml) 内で 2-((4S, 5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン(製造例240、11.5g、32.80mmol)の攪拌溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド(TBAF、THF中1.0M、48.8ml、48.8mmol)を室温でゆっくり加えた。上記混合物を5時間攪拌した。結果混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(7.3g、80~95%)を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50~1.63 (m, 2H), 2.29 (t, $J=5.4$, 1H), 2.82 (dd, $J=5.8, 13.8$, 1H), 3.01 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.86 (dt, $J=3.2, 8.4$, 1H), 3.92~3.97 (m, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

30

【0287】

製造例242: (2R, 3R)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルペンタン-2,3-ジオール



(E)-けい皮酸メチル(製造例216)に代えて、(E)-tert-ブチルジメチル(5-フェニルペンタ-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)を用いたことを除いては、製造例220と実質的に同様の方法により、標題化合物(10.6g、70~95%)を収得した。

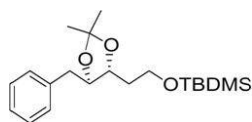
40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57~1.62 (m, 1H), 1.73~1.80 (m, 1H), 2.51 (d, $J=6.0$, 1H), 2.77 (dq, $J=6.9, 14.9$, 2H), 3.50 (d, $J=3.6$, 1H), 3.59~3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, $J=3.1, 5.4$, 1H), 3.72~3.82 (m, 2H), 7.12~7.25 (m, 5H)

【0288】

製造例243: 2-((4R, 5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン

50



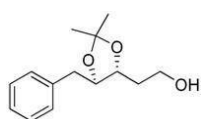
(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) に代えて、(2R, 3R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2 , 3 - ジオール (製造例 2 4 2) を用いたことを除いては、製造例 2 2 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 1 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を

10

取得した。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52~1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, $J=5.5, 14.2$, 2H), 3.64~3.69 (m, 2H), 3.80~3.88 (m, 2H), 7.18~7.27 (m, 5H)

【 0 2 8 9 】

製造例 2 4 4 : 2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



20

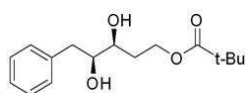
(2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 2 4 0) に代えて、(2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 2 4 3) を用いたことを除いては、製造例 2 4 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (7 . 4 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を

取得した。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, $J=5.4$, 1H), 2.82 (dd, $J=5.8, 13.8$, 1H), 3.01 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.86 (dt, $J=3.2, 8.4$, 1H), 3.92~3.97 (m, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

30

【 0 2 9 0 】

製造例 2 4 5 : (3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート



(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 3 7) に代えて、(E) - 5 - フェニルペント - 3 - エニルピバレート (製造例 2 3 8) を用いたことを除いては、製造例 2 3 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を

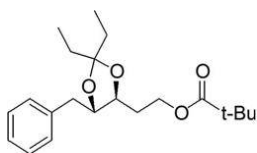
40

取得した。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (s, 9H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.08 (d, $J=4.8$, H), 2.67 (d, $J=5.2$, 1H), 2.80 (dd, $J=8.0, 13.6$, 1H), 2.92 (dd, $J=5.2, 13.6$, 1H), 3.50~3.55 (m, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35~4.41 (m, 1H), 7.22~7.25 (m, 3H), 7.29~7.33 (m, 2H)

【 0 2 9 1 】

製造例 2 4 6 : (2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

50

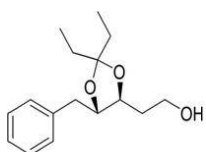


(2R, 3S) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) に代えて、(3S, 4S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 2 4 5) を用いたことを除いては、製造例 2 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.6$, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, $J=3.7$, 8.5, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 5.17 (d, $J=8.4$, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=1.4$, 7.8, 1H)

【 0 2 9 2 】

製造例 2 4 7 : 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

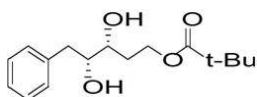


M e O H (1 0 m l) 内に (2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 2 4 6 、 1 . 0 g 、 2 . 8 7 m m o l) の攪拌溶液に N a O M e (0 . 4 7 g 、 8 . 6 1 m m o l) を添加した後、4 5 に加温させた。上記混合物を 1 4 時間攪拌した。結果混合物を E t O A c で希釈し、水で洗浄して M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0 . 7 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, $J=7.4$, 6H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 5H), 2.37 (t, $J=5.6$, 1H), 2.80 (dd, $J=5.6$, 14.0, 1H), 3.03 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H)

【 0 2 9 3 】

製造例 2 4 8 : (3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート

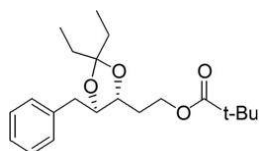


(E) - t e r t - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 3 7) に代えて、(E) - 5 - フェニルペント - 3 - エニルピバレート (製造例 2 3 8) を用いたことを除いては、製造例 2 4 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (s, 9H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.08 (d, $J=4.8$, 1H), 2.67 (d, $J=5.2$, 1H), 2.80 (dd, $J=8.0$, 13.6, 1H), 2.92 (dd, $J=5.2$, 13.6, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H)

【 0 2 9 4 】

製造例 2 4 9 : (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



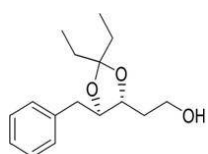
(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 245) に代えて、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 248) を用いたことを除いては、製造例 246 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.1 g、70 ~ 95%) を収得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.6$, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, $J=3.7$, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, $J=8.4$, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=1.4$, 7.8, 1H)

【0295】

製造例 250 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



20

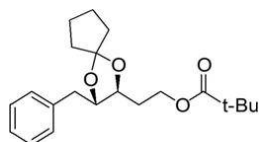
(2 - ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 246) に代えて、(2 - ((4R, 5R) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 249) を用いたことを除いては、製造例 247 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, $J=7.4$, 6H), 1.44~1.50 (m, 1H), 1.54~1.66 (m, 5H), 2.37 (t, $J=5.6$, 1H), 2.80 (dd, $J=5.6$, 14.0, 1H), 3.03 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.80~3.85 (m, 1H), 3.89~3.94 (m, 1H), 7.21~7.24 (m, 3H), 7.28~7.31 (m, 2H)

30

【0296】

製造例 251 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



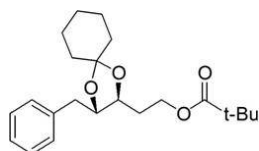
40

3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 246 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.2 g、60 ~ 85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (s, 9H), 1.53~1.80 (m, 10H), 2.81 (dd, 13.6, 1H), 3.00 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.75~3.80 (m, 1H), 3.84~3.89 (m, 4.05~4.16 (m, 2H), 7.20~7.24 (m, 3H), 7.27~7.31 (m, 2H)

【0297】

製造例 252 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール



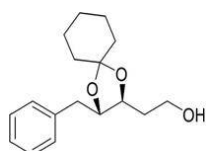
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 5 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g、6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 10H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J =3.5, 1H), 3.86~3.91 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 7.20~7.31 (m, 5H)

10

【 0 3 0 1 】

製造例 2 5 6 : 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール



2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 5 3) に代えて、2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 5 5) を用いたことを除いては、製造例 2 5 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 0 g、8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

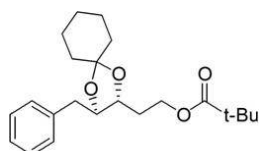
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.43 (m, 2H), 1.48~1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 2.81 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.82~3.87 (m, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【 0 3 0 2 】

製造例 2 5 7 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート

30



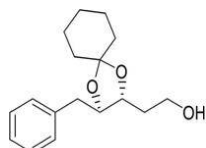
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 5 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g、6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 10H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J =3.5, 8.2, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)

40

【 0 3 0 3 】

製造例 2 5 8 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール



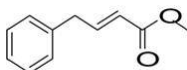
50

2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 5 5) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 5 7) を用いたことを除いては、製造例 2 5 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.34-1.43 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J=5.6, 1H), 2.81 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J=5.5, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)

【 0 3 0 4 】

製造例 2 5 9 : (E) - メチル - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート

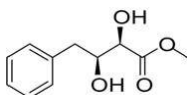


トルエン (5 0 0 m l) 内にフェニルアセトアルデヒド (5 . 0 g 、 4 1 . 6 1 m m o l) 溶液にメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (1 3 . 9 g 、 4 1 . 6 1 m m o l) を加えた。この反応混合物を還流下で 3 時間攪拌した。結果混合物を Et O A c で希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製生成物にエーテル / ヘキサン (= 1 : 1 、 v / v) を 0 で添加した後、3 0 分間攪拌した。ろ過液を濃縮した後、シリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (5 . 9 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =3.47 (d, J=6.8, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d, J=15.4, 1H), 7.06 (dt, J=15.4, 6.8, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H)

【 0 3 0 5 】

製造例 2 6 0 : (2 R , 3 S) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

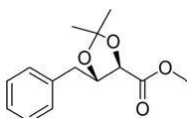


(E) - 5 - フェニルペンタ - 3 - エニルピバレート (製造例 2 3 8) に代えて、(E) - メチル - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート (製造例 2 5 9) を用いたことを除いては、製造例 2 4 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =2.96 (ddd, J=7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J=5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J=1.4, 5.4, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H)

【 0 3 0 6 】

製造例 2 6 1 : (4 R , 5 S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



(2 S , 3 S) - 5 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2 , 3 - ジオール (製造例 2 3 9) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 0) を用いたことを除いては、製造例 2 4 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 1 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

20

30

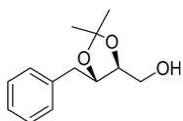
40

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.01 (dd, $J=6.8, 14.4$, 1H), 3.12 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (d, $J=7.6$, 1H), 4.40 (ddd, $J=4.4, 7.0, 7.8$, 1H), 7.22~7.33 (m, 5H)

【0307】

製造例 262: ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



10

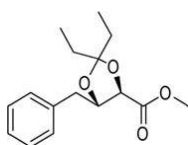
((4S, 5R) - メチル - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 233) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 261) を用いたことを除いては、製造例 234 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.3 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, $J=4.3$, 1H), 2.83 (dd, $J=6.2, 13.8$, 1H), 3.07 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H), 3.29 (ddd, $J=4.7, 7.5, 12.1$, 1H), 3.54 (ddd, $J=2.8, 5.2, 12.0$, 1H), 3.83 (ddd, $J=3.9, 3.9, 7.1$, 1H), 4.15 (q, $J=7.1$, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

20

【0308】

製造例 263: ((4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



30

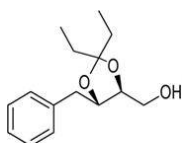
3 - ペンタノン (5 ml、47.55 mmol) 内に ((2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 260、2.0 g、9.51 mmol) の攪拌溶液に H_2SO_4 の触媒量 (0.051 ml、0.951 mmol) を室温で加えた。上記混合物を 20 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.2 g、50 ~ 75%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J=6.0$, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$, 3H), 1.66 (dq, $J=7.6, 14.7$, 4H), 3.01 (dd, $J=6.6, 14.2$, 1H), 3.10 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, $J=8.4$, 1H), 4.32~4.37 (m, 1H), 7.23~7.32 (m, 5H)

【0309】

製造例 264: ((4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

40



((4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 261) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 263) を用いた

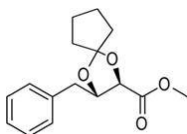
50

ことを除いては、製造例 2 6 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (dt, J =1.9, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, J =6.2, 1H), 2.81 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.49~3.54 (m, 1H), 3.78~3.82 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【 0 3 1 0 】

製造例 2 6 5 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



10

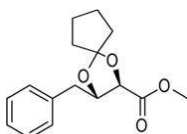
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 2 6 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g、60 ~ 85 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.61-1.79 (m, 5H), 1.85~1.92 (m, 3H), 3.00~3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J =7.2, 1H), 4.32 (dt, J =4.9, 7.0, 1H), 7.21~7.33 (m, 5H)

20

【 0 3 1 1 】

製造例 2 6 6 : ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



(4 R , 5 S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 3) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 5) を用いたことを除いては、製造例 2 6 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g、70 ~ 95 %) を取得した。

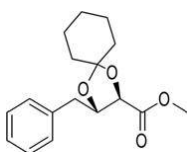
30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J =6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.27~3.33 (m, 1H), 3.47~3.52 (m, 1H), 3.79~3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J =6.8, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【 0 3 1 2 】

製造例 2 6 7 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

40



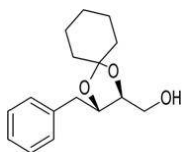
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 6 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g、60 ~ 85 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.74 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J =7.6, 1H), 4.36~4.41 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

50

【0313】

製造例 268 : ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] デカン - 2 - イル) メタノール

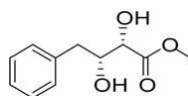


(2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 265) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 267) を用いたことを除いては、製造例 266 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 13.6, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.52~3.56 (m, 1H), 3.80~3.84 (m, 1H), 4.10~4.15 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【0314】

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

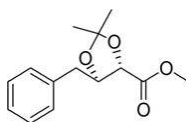


(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペン - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E) - メチル - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート (製造例 259) を用いたことを除いては、製造例 242 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 5 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =2.96 (ddd, J =7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J =5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J =1.4, 5.4, 1H), 7.23~7.34 (m, 5H)

【0315】

製造例 270 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩



(2 R , 3 S) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 260) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 269) を用いたことを除いては、製造例 261 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 4 g 、 70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0316】

製造例 271 : ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メタノール

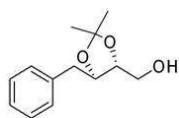
10

20

30

40

50



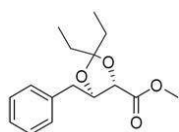
(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 6 1) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 2 7 0) を用いたことを除いては、製造例 2 6 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 7 g、7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, $J=4.3$, 1H), 2.83 (dd, $J=6.2$, 13.8, 1H), 3.07 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, $J=4.7$, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, $J=2.8$, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, $J=3.9$, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, $J=7.1$, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【 0 3 1 7 】

製造例 2 7 2 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

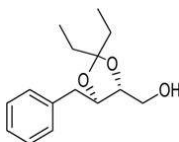
2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 0) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 2 6 9) を用いたことを除いては、製造例 2 6 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g、5 0 ~ 7 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (t, $J=6.0$, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$, 3H), 1.66 (dq, $J=7.6$, 14.7, 4H), 3.01 (dd, $J=6.6$, 14.2, 1H), 3.10 (dd, $J=4.4$, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, $J=8.4$, 1H), 4.32~4.37 (m, 1H), 7.23~7.32 (m, 5H)

30

【 0 3 1 8 】

製造例 2 7 3 : ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



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

40

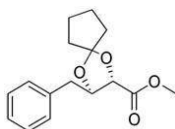
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (dt, $J=1.9$, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, $J=6.2$, 1H), 2.81 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.09 (dd, $J=6.2$, 13.8, 1H), 3.24~3.30 (m, 1H), 3.49~3.54 (m, 1H), 3.78~3.82 (m, 1H), 4.08~4.13 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

【 0 3 1 9 】

製造例 2 7 4 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4

50

, 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

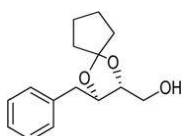


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 272 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g、60 ~ 85 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.61-1.79 (m, 5H), 1.85-1.92 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J =7.2, 1H), 4.32 (dt, J =4.9, 7.0, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H)

【 0 3 2 0 】

製造例 275 : ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

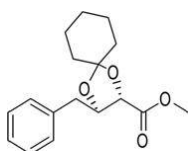


(2 R , 3 S) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 265) に代えて、(2 S , 3 R) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 274) を用いたことを除いては、製造例 266 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J =6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J =6.8, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)

【 0 3 2 1 】

製造例 276 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

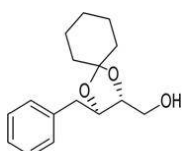


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 274 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g、60 ~ 85 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.74 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J =7.6, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)

【 0 3 2 2 】

製造例 277 : ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール

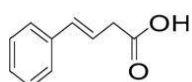


(2R, 3S) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 267) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 276) を用いたことを除いては、製造例 268 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.4 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 13.6, 1H) 3.24~3.30 (m, 1H), 3.52~3.56 (m, 1H), 3.80~3.84 (m, 1H), 4.10~4.15 (m, 1H), 7.21~7.31 (m, 5H)

【 0 3 2 3 】

製造例 278 : (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン酸

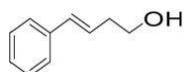


ピリジン (25.0 ml) 内に 2 - フェニルアセトアルデヒド (5.0 g、32.3 mmol) 及びマロン酸 (4.0 g、38.8 mmol) の攪拌溶液にピペリジンの触媒量 (0.64 ml、6.46 mmol) を添加した後、加熱して還流させた。3 時間後、結果混合物を室温に冷却させ減圧下で濃縮した。未精製生成物に 2 N HCl をゆっくり加えた。白色沈殿物をろ過し真空下で乾燥させて標題化合物 (3.5 g、55 ~ 80%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3.39 (d, J =8.8, 2H), 6.31 (td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.94 (d, J =16, 1H), 7.17~7.45 (m, 3H), 7.56~7.59 (m, 1H)

【 0 3 2 4 】

製造例 279 : (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 1 - オール



THF (40 ml) 内 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (40.0 ml、20.0 mmol) の攪拌溶液に THF (5 ml) 内 (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン酸 (製造例 278、2.0 g、10.0 mmol) 溶液を 0 で滴下して添加した後、加熱して 0.5 時間還流させた。上記反応混合物を H_2O で 0 で反応を終了させ、セライトでろ過して EtOAc で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、ろ過して濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.0 g、50 ~ 75%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2.55 (ddd, J =4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82 (t, J =5.8, 2H), 6.24 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.87 (d, J =14.8, 1H), 7.12~7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, J =1.2, 8.0, 1H), 7.52 (dd, J =1.6, 9.2, 1H)

【 0 3 2 5 】

製造例 280 : (E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルブト - 3 - エンイル オキシ) シラン



(E) - 5 - フェニルpent - 3 - エン - 1 - オール (製造例 236) に代えて、(E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 1 - オール (製造例 279) を用いたことを除いては、製造例 237 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、80 ~ 98%) を取得した。

10

20

30

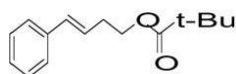
40

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d, J =6.4, 9H), 2.51 (q, J =4.5, 2H), 3.78 (t, J =6.6, 2H), 6.26 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d, J =15.6, 1H), 7.13~7.24 (m, 3H), 7.36 (dd, J =5.6, 12.4, 1H), 7.53 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)

【 0 3 2 6 】

製造例 2 8 1 : (E) - 4 - フェニルブト - 3 - エニルピバレート



10

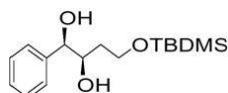
(E) - 5 - フェニルpent - 3 - エン - 1 - オール (製造例 2 3 6) に代えて、(E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 1 - オール (製造例 2 7 9) を用いたことを除いては、製造例 2 3 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 0 . 8 g 、 7 5 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (s, 9H), 2.57 (ddd, J =1.3, 6.7, 13.5, 2H), 4.22 (t, J =6.6, 2H), 6.19 (td, J =7.0, 16.0, 1H), 6.49 (d, J =16.0, 1H), 7.23~7.26 (m, 1H), 7.31~7.41 (m, 4H)

【 0 3 2 7 】

製造例 2 8 2 : (1 R , 2 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1 , 2 - ジオール

20



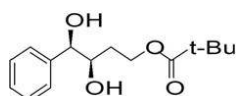
(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルpent - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 3 7) に代えて、(E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルブト - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 8 0) を用いたことを除いては、製造例 2 3 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 1H), 1.93~2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.22~7.26 (m, 1H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)

30

【 0 3 2 8 】

製造例 2 8 3 : (3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート



40

(E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルブト - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 2 8 0) に代えて、(E) - 4 - フェニルブト - 3 - エニルピバレート (製造例 2 8 1) を用いたことを除いては、製造例 2 8 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (8 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

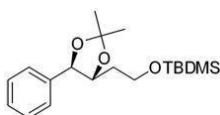
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (s, 9H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J =2.4, 1H), 2.96 (d, J =3.2, 1H), 3.74~3.79 (m, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J =4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J =5.6, 1H), 7.31~7.41 (m, 5H)

【 0 3 2 9 】

製造例 2 8 4 : tert - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジ

50

メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン



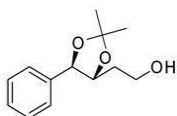
(2 R , 3 S) - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 2 1 7) に代えて、(1 R , 2 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1 , 2 - ジオール (製造例 2 8 2) を用いたことを除いては、製造例 2 1 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J =3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J =8.4, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

【 0 3 3 0 】

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



20

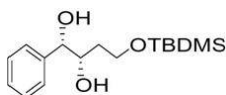
(2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 2 4 3) に代えて、tert - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 2 8 4) を用いたことを除いては、製造例 2 4 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 4 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J =3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J =3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J =15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)

30

【 0 3 3 1 】

製造例 2 8 6 : (1 S , 2 S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1 , 2 - ジオール



40

(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 2 3 7) に代えて、(E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルブト - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 2 8 0) を用いたことを除いては、製造例 2 4 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

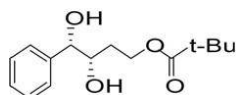
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.2-7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)

【 0 3 3 2 】

製造例 2 8 7 : (3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレー

50

ト

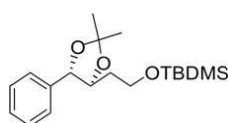


(E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルプロト - 3 - エンイルオキシ) シラン (製造例 2 8 0) に代えて、(E) - 4 - フェニルプロト - 3 - エンイルピバレート (製造例 2 8 1) を用いたことを除いては、製造例 2 8 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (10 . 4 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.18 (s, 9H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J=2.4, 1H), 2.96 (d, J=3.2, 1H), 3.74~3.79 (m, 1H), 4.10~4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J=4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J=5.6, 1H), 7.31~7.41 (m, 5H)

【 0 3 3 3 】

製造例 2 8 8 : tert - ブチル (2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン

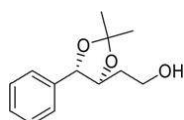


(1 R , 2 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1 , 2 - ジオール (製造例 2 8 2) に代えて、(1 S , 2 S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルブタン - 1 , 2 - ジオール (製造例 2 8 6) を用いたことを除いては、製造例 2 8 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 7 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J=3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【 0 3 3 4 】

製造例 2 8 9 : 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

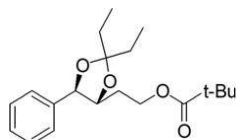


tert - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 2 8 4) に代えて、tert - ブチル (2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 2 8 8) を用いたことを除いては、製造例 2 8 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 4 g、80 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J=3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J=15.6, 1H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【 0 3 3 5 】

製造例 2 9 0 : 2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



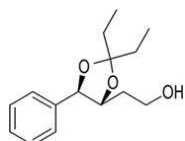
(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 263) に代えて、(3R, 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルピチルピバレート (製造例 283) を用いたことを除いては、製造例 264 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、70 ~ 95%) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, $J=7.4$, 3H), 1.08 (t, $J=7.6$, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.5$, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 3.87 (td, $J=5.8$, 8.8, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.58 (d, $J=8.8$, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H)

【0336】

製造例 291 : 2 - ((4R, 5R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



20

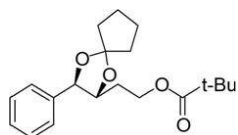
2 - ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 257) に代えて、2 - ((4R, 5R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 290) を用いたことを除いては、製造例 258 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, $J=7.4$, 3H), 1.07 (t, $J=7.6$, 3H), 1.79 (q, $J=7.5$, 2H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.38 (q, $J=3.7$, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.63 (d, $J=8.8$, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H)

30

【0337】

製造例 292 : 2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ[4, 4]ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



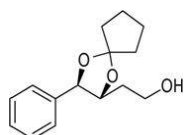
40

3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 290 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.8 g、60 ~ 85%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, $J=6.0$, 8.4, 1H), 4.13 (td, $J=7.0$, 11.1, 1H), 4.24 (td, $J=6.4$, 11.2, 1H), 4.55 (d, $J=8.4$, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)

【0338】

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



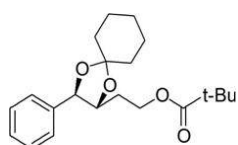
2 - ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 2 9 0) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 9 2) を用いたことを除いては、製造例 2 9 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.81 (m, 4H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)

【 0 3 3 9 】

製造例 2 9 4 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート



20

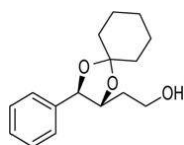
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 2 9 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 0 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J=6.0, 8.4, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J=8.4, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)

【 0 3 4 0 】

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

30



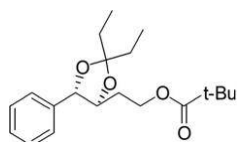
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 9 2) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 2 9 4) を用いたことを除いては、製造例 2 9 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.83 (m, 4H), 1.87-2.05 (m, 6H), 2.27 (q, J=3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)

【 0 3 4 1 】

製造例 2 9 6 : 2 - ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



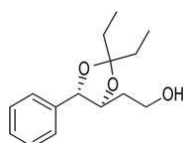
(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 283) に代えて、(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 287) を用いたことを除いては、製造例 290 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (t, $J=7.4$, 3H), 1.08 (t, $J=7.6$, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.5$, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 1.91~1.98 (m, 2H), 3.87 (td, $J=5.8$, 8.8, 1H), 4.13~4.18 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 1H), 4.58 (d, $J=8.8$, 1H), 7.31~7.43 (m, 5H)

10

【0342】

製造例 297 : 2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



20

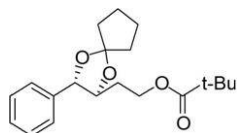
2 - ((2R, 3R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 294) に代えて、2 - ((4S, 5S) - 2, 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 296) を用いたことを除いては、製造例 295 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7 g、80 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, $J=7.4$, 3H), 1.07 (t, $J=7.6$, 3H), 1.79 (q, $J=7.5$, 2H), 1.83~1.90 (m, 4H), 2.38 (q, $J=3.7$, 1H), 3.75~3.87 (m, 2H), 3.90~3.95 (m, 1H), 4.63 (d, $J=8.8$, 1H), 7.32~7.43 (m, 5H)

30

【0343】

製造例 298 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 296 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.4 g、60 ~ 85%) を収得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H), 1.67~1.83 (m, 4H), 1.88~2.07 (m, 6H), 3.84 (td, $J=6.0$, 8.4, 1H), 4.13 (td, $J=7.0$, 11.1, 1H), 4.24 (td, $J=6.4$, 11.2, 1H), 4.55 (d, $J=8.4$, 1H), 7.31~7.39 (m, 5H)

【0344】

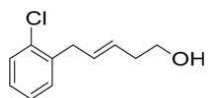
製造例 299 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

ヒドロ桂皮酸アルデヒドに代えて、3-(2-クロロフェニル)プロパナール(Propanal)を用いたことを除いては、製造例235と実質的に同様の方法により、標題化合物(6.1g、70~90%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.15 (dd, $J=0.8, 6.8, 2\text{H}$), 3.53 (d, $J=6.4, 2\text{H}$), 5.61~5.69 (m, 1H), 5.75~5.82 (m, 1H) 7.16~7.28 (m, 3H), 7.36~7.38 (m, 1H)

【0348】

製造例303: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール



10

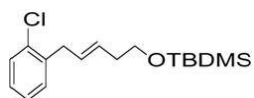
(E)-5-フェニルペント-3-エン酸(製造例235)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン酸(製造例302)を用いたことを除いては、製造例236と実質的に同様の方法により、標題化合物(4.6g、70~90%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.33 (dq, $J=1.0, 6.5, 2\text{H}$), 3.50 (dd, $J=1.8, 5.0, 2\text{H}$), 3.67 (q, $J=6.0, 2\text{H}$), 5.45~5.53 (m, 1H), 5.70~5.77 (m, 1H), 7.15~7.37 (m, 4H)

【0349】

製造例304: (E)-tert-ブチル(5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルオキシ)ジメチルシラン

20



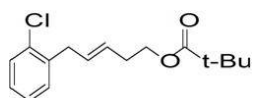
(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いたことを除いては、製造例237と実質的に同様の方法により、標題化合物(4.9g、75~95%)を収得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.60 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.28 (dq, $J=1.0, 6.7, 2\text{H}$), 3.47 (d, $J=6.4, 2\text{H}$), 3.65 (t, $J=6.8, 2\text{H}$), 5.49~5.56 (m, 1H), 5.62~5.70 (m, 1H), 7.14~7.36 (m, 4H)

【0350】

製造例305: (E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エンイルピバレート



40

(E)-5-フェニルペント-3-エン-1-オール(製造例236)に代えて、(E)-5-(2-クロロフェニル)ペント-3-エン-1-オール(製造例303)を用いたことを除いては、製造例238と実質的に同様の方法により、標題化合物(7.2g、75~95%)を収得した。

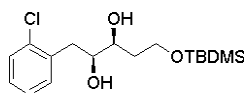
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 2.36 (q, $J=6.7, 2\text{H}$), 3.45 (d, $J=6.4, 2\text{H}$), 4.08 (t, $J=6.6, 2\text{H}$), 5.43~5.50 (m, 1H), 5.63~5.70 (m, 1H), 7.12~7.35 (m, 4H)

【0351】

製造例306: (2S, 3S)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1

50

- (2 - クロロフェニル)ペンタン - 2 , 3 - ジオール

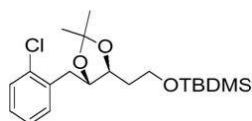


(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E) - tert - ブチル (5 - (2 - クロロフェニル)ペント - 3 - エニルオキシ) ジメチルシラン (製造例 304) を用いたことを除いては、製造例 239 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.8 g、90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, $J=6.0$, 1H), 2.93 (dd, $J=8.2, 13.4$, 1H), 3.07 (dd, $J=4.8, 13.6$, 1H), 3.68 (d, $J=3.2$, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0352】

製造例 307 : (2 - (4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン

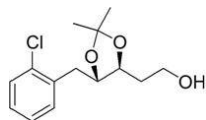


(2S, 3S) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 239) に代えて、(2S, 3S) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 306) を用いたことを除いては、製造例 240 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.6 g、75 ~ 90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, $J=6.5$, 2H), 3.05 (dq, $J=5.8, 15.1$, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

【0353】

製造例 308 : 2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



(2 - (4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 240) に代えて、(2 - (4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 307) を用いたことを除いては、製造例 241 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.2 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, $J=5.4$, 1H), 2.82 (dd, $J=5.8, 13.8$, 1H), 3.01 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.86 (dt, $J=3.2, 8.4$, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

【0354】

10

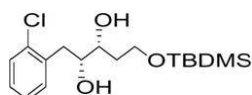
20

30

40

50

製造例 309 : (2R, 3R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) ペンタン - 2, 3 - ジオール

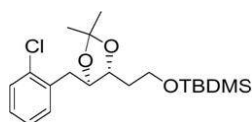


(E) - tert - ブチルジメチル (5 - フェニルペント - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例 237) に代えて、(E) - tert - ブチル (5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルオキシ) ジメチルシラン (製造例 304) を用いたことを除いては、製造例 242 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.4 g、90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, $J=6.0$, 1H), 2.93 (dd, $J=8.2, 13.4$, 1H), 3.07 (dd, $J=4.8, 13.6$, 1H), 3.68 (d, $J=3.2$, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0355】

製造例 310 : (2 - (4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン

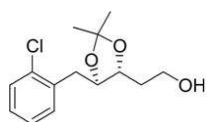


(2S, 3S) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) ペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 306) に代えて、(2R, 3R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) ペンタン - 2, 3 - ジオール (製造例 309) を用いたことを除いては、製造例 307 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.6 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, $J=6.5$, 2H), 3.05 (dq, $J=5.8, 15.1$, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 8.97-4.02 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

【0356】

製造例 311 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



(2 - (4S, 5S) - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 240) に代えて、(2 - (4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (製造例 307) を用いたことを除いては、製造例 241 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, $J=5.4$, 1H), 2.82 (dd, $J=5.8, 13.8$, 1H), 3.01 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H), 3.72 (q, $J=5.5$, 2H), 3.86 (dt, $J=3.2, 8.4$, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

10

20

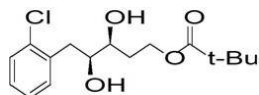
30

40

50

【 0 3 5 7 】

製造例 3 1 2 : (3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル)
ペンチルピバレート

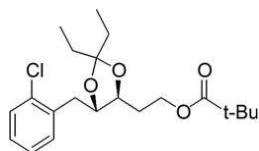


(E) - t e r t - ブチル (5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルオキシ)
ジメチルシラン (製造例 3 0 4) に代えて、(E) - 5 - (2 - クロロフェニル) ペン
ト - 3 - エニルピバレート (製造例 3 0 5) を用いたことを除いては、製造例 3 0 6 と
実質的に同様の方法により、標題化合物 (6 . 0 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.16 (s, 9H), 1.85~1.91 (m, 2H), 2.17 (d, J=6.0, 1H),
, 2.73 (d, J=5.2, 1H), 2.91 (dd, J=8.4, 13.6, 1H), 3.08 (dd, J=5.6, 13.6, 1H),
3.52~3.55 (m, 1H), 3.77~3.80 (m, 1H), 4.11~4.19 (m, 1H), 4.37~4.41 (m, 1H), 7.18
~7.23 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.2, 7.0, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 7.4, 1H)

【 0 3 5 8 】

製造例 3 1 3 : 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチ
ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

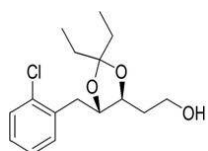


(3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルペンチルピバレート (製造例 2
4 5) に代えて、(3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル)
ペンチルピバレート (製造例 3 1 2) を用いたことを除いては、製造例 2 4 6 と実質的に
同様の方法により、標題化合物 (1 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.90 (t, J=7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H)
, 1.70~1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J=5.6, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.94~3.99 (m, H),
4.15~4.25 (m, 2H), 7.18~7.24 (m, 2H), 7.36~7.38 (m, 2H)

【 0 3 5 9 】

製造例 3 1 4 : 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチ
ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
- イル) エチルピバレート (製造例 2 4 6) に代えて、2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2
- クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバ
レート (製造例 3 1 3) を用いたことを除いては、製造例 2 4 7 と実質的に同様の方法に
より、標題化合物 (0 . 9 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.91 (dt, J=2.5, 7.5, 6H), 1.46-1.79 (m, 6H), 2.42
(t, J=5.6, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J=5.6, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.98~
4.06 (m, 1H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【 0 3 6 0 】

10

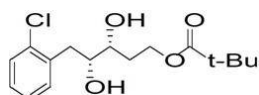
20

30

40

50

製造例 315 : (3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル) ペンチルピバレート

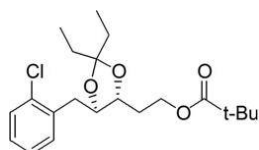


(E) - tert - ブチル (5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルオキシ) ジメチルシラン (製造例 304) に代えて、(E) - 5 - (2 - クロロフェニル) ペント - 3 - エニルピバレート (製造例 305) を用いたことを除いては、製造例 309 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.4 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, $J=6.0$, 1H), 2.93 (dd, $J=8.2, 13.4$, 1H), 3.07 (dd, $J=4.8, 13.6$, 1H), 3.68 (d, $J=3.2$, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0361】

製造例 316 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

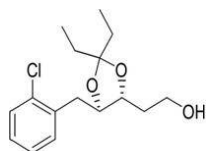


(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル) ペンチルピバレート (製造例 312) に代えて、(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (2 - クロロフェニル) ペンチルピバレート (製造例 315) を用いたことを除いては、製造例 313 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, $J=7.4$, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.06 (d, $J=5.6$, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)

【0362】

製造例 317 : 2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 313) に代えて、2 - ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 316) を用いたことを除いては、製造例 314 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.9 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (dt, $J=2.5, 7.5$, 6H), 1.46-1.79 (m, 6H), 2.42 (t, $J=5.6$, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, $J=5.6$, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)

【0363】

製造例 318 : 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキ

10

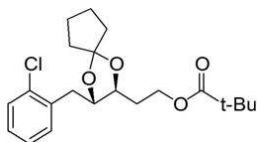
20

30

40

50

サスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート

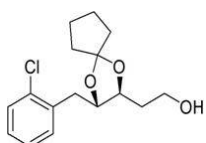


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例313と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.2g、60~85%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J=6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0364】

製造例319: 2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール

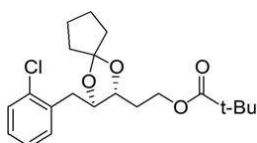


2-((4R, 5R)-5-(2-クロロベンジル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例316)に代えて、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例318)を用いたことを除いては、製造例317と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.62~1.74 (m, 6H), 1.75~1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J=5.6, 1H), 3.03~3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88~3.95 (m, 1H), 3.97~4.06 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0365】

製造例320: 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート



3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例316と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.4g、60~85%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H), 1.64~1.74 (m, 5H), 1.75~1.88 (m, 5H), 3.03~3.11 (m, 2H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J=6.5, 1H), 4.12~4.22 (m, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H)

【0366】

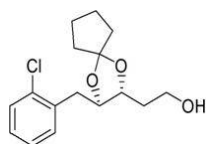
製造例321: 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロベンジル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エタノール

10

20

30

40



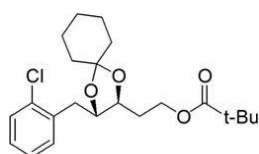
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 1 8) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 2 0) を用いたことを除いては、製造例 3 1 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.62-1.74 (m, 6H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J=5.6, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H)

【 0 3 6 7 】

製造例 3 2 2 : 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート



20

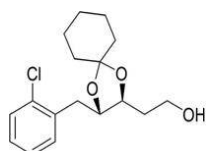
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 1 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 1 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H), 1.58-1.61 (m, 8H), 1.77 (q, J=6.8, 2H), 3.07 (d, J=6.0, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H)

【 0 3 6 8 】

製造例 3 2 3 : 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール

30



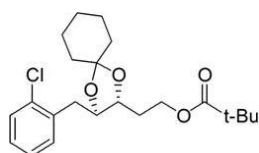
2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 2 0) に代えて、2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 2 2) を用いたことを除いては、製造例 3 2 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 7 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.51-1.64 (m, 8H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.06 (d, J=6.0, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H)

【 0 3 6 9 】

製造例 3 2 4 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート

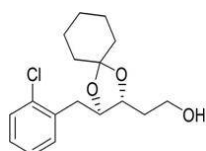


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 2 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 5 g、6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H), 1.58~1.61 (m, 8H), 1.77 (q, $J=6.8$, 2H), 3.07 (d, $J=6.0$, 2H), 3.81~3.88 (m, 1H), 3.96~4.01 (m, 1H), 4.16~4.22 (m, 2H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【 0 3 7 0 】

製造例 3 2 5 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エタノール

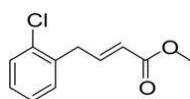


2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 2 2) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 2 4) を用いたことを除いては、製造例 3 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g、8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.51~1.64 (m, 8H), 1.65~1.74 (m, 2H), 2.59~2.63 (m, 1H), 3.06 (d, $J=6.0$, 2H), 3.76~3.78 (m, 2H), 3.89~3.94 (m, 1H), 3.99~4.04 (m, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 2H)

【 0 3 7 1 】

製造例 3 2 6 : (E) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 2 - エノエート

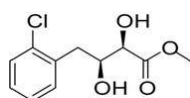


フェニルアセトアルデヒドに代えて、2 - クロロフェニルアセトアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 2 5 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5 . 0 g、6 5 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3.47 (d, $J=6.8$, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d, $J=15.4$, 1H), 7.06 (dt, $J=15.4$, 6.8, 1H), 7.12~7.28 (m, 4H)

【 0 3 7 2 】

製造例 3 2 7 : (2 R , 3 S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート



(E) - メチル - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート (製造例 2 5 9) に代えて、(E) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 2 - エノエート (製造例 3 2 6) を用いたことを除いては、製造例 2 6 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 0 g、

10

20

30

40

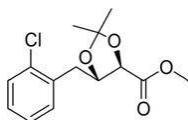
50

70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =3.08-3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=1.6, 5.2$, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H)

【0373】

製造例 328 : (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

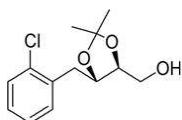
(2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 260) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 327) を用いたことを除いては、製造例 261 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.6 g、70 ~ 95 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.11 (dd, $J=7.6, 14.4$, 1H), 3.35 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 4.50 (dt, $J=4.0, 7.6$, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H)

【0374】

製造例 329 : ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

20



(4R, 5S) - メチル - 5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 261) に代えて、(4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 328) を用いたことを除いては、製造例 262 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.5 g、70 ~ 95 %) を取得した。

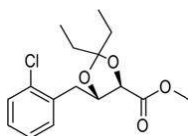
30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.43 (s, 6H), 1.83 (q, $J=4.3$, 1H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.45 (ddd, $J=4.6, 7.4, 12.0$, 1H), 3.68 (ddd, $J=3.2, 5.2, 12.0$, 1H), 3.91 (ddd, $J=3.3, 4.7, 8.0$, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)

【0375】

製造例 330 : (4R, 5S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

40



(2R, 3S) - メチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 260) に代えて、(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 327) を用いたことを除いては、製造例 263 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.8 g、50 ~ 75 %) を取得した。

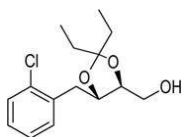
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.93 (t, $J=7.4$, 6H), 1.67-1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, $J=8.0, 14.4$, 1H), 3.35 (dd, $J=4.0, 14.4$, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, $J=8.4$, 1H),

50

4.42~4.47 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H)

【 0 3 7 6 】

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



10

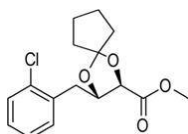
(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 2 8) に代えて、(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 0) を用いたことを除いては、製造例 3 2 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (dt, J =2.1, 7.5, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J =4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd, J =3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18~4.24 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【 0 3 7 7 】

20

製造例 3 3 2 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩



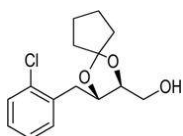
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 3 3 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を収得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.65~1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J =7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd, J =4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, J =7.2, 1H), 4.41~4.46 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.35~7.40 (m, 2H)

【 0 3 7 8 】

製造例 3 3 3 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



40

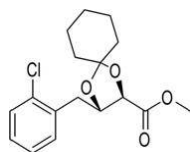
(4 R , 5 S) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 0) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 2) を用いたことを除いては、製造例 3 3 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.74 (m, 3H), 1.77~1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, J =6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42~3.48 (m, 1H), 3.61~3.66 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 4.19 (q, J =6.8, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.34~7.40 (m, 2H)

50

【 0 3 7 9 】

製造例 3 3 4 : (2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

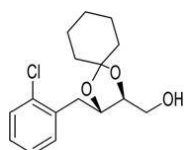


シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 3 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.54 - 1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, $J=7.6, 14.4$, 1H), 3.32 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 4.46~4.51 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

【 0 3 8 0 】

製造例 3 3 5 : ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール

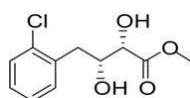


(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 2) に代えて、(2 R , 3 S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 4) を用いたことを除いては、製造例 3 3 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.38-1.45 (m, 2H), 1.58~1.63 (m, 8H), 1.84 (q, $J=4.3$, 1H), 3.11(ddd, $J=7.9, 15.9, 22.1$, 2H), 3.43 (ddd, $J=4.6, 7.6, 12.1$, 1H), 3.66~3.71 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 4.21~4.26 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.39 (m, 2H)

【 0 3 8 1 】

製造例 3 3 6 : (2 S , 3 R) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート



(E) - メチル - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート (製造例 2 5 9) に代えて、(E) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 2 - エノエート (製造例 3 2 6) を用いたことを除いては、製造例 2 6 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 5 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.08-3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=1.6, 5.2$, 1H), 4.28~4.34 (m, 1H), 7.20~7.27 (m, 2H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.39~7.41 (m, 1H)

【 0 3 8 2 】

製造例 3 3 7 : (4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩

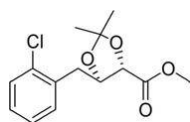
10

20

30

40

50

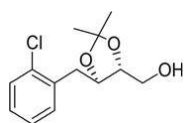


(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 3 2 7) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 3 3 6) を用いたことを除いては、製造例 3 2 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 4 g、70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, $J=4.3$, 1H), 2.83 (dd, $J=6.2$, 13.8, 1H), 3.07 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, $J=4.7$, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, $J=2.8$, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, $J=3.9$, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, $J=7.1$, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0383】

製造例 3 3 8 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール

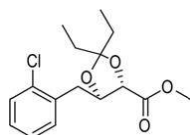


(2R, 3S) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 4) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 7) を用いたことを除いては、製造例 3 3 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 7 g、70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, $J=4.3$, 1H), 2.83 (dd, $J=6.2$, 13.8, 1H), 3.07 (dd, $J=6.4$, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, $J=4.7$, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, $J=2.8$, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (ddd, $J=3.9$, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, $J=7.1$, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H)

【0384】

製造例 3 3 9 : (4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩



(2R, 3S) - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタノエート (製造例 3 2 7) に代えて、(2S, 3R) - メチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート (製造例 3 3 6) を用いたことを除いては、製造例 3 3 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 g、50 ~ 75 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, $J=7.4$, 6H), 1.67-1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, $J=8.0$, 14.4, 1H), 3.35 (dd, $J=4.0$, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, $J=8.4$, 1H), 4.42~4.47 (m, 1H), 7.18~7.26 (m, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H)

【0385】

製造例 3 4 0 : ((4R, 5R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メタノール

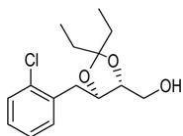
10

20

30

40

50

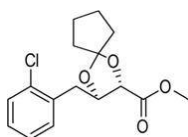


(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 7) に代えて、(4S, 5R) - メチル - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 3 9) を用いたことを除いては、製造例 3 3 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g、7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.93 (dt, $J=2.1, 7.5$, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, $J=4.3$, 1H), 3.11 (ddd, $J=6.0, 14.2, 28.0$, 2H), 3.44 (ddd, $J=4.8, 7.2, 12.0$, 1H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.88 (ddd, $J=3.3, 4.9, 8.3$, 1H), 4.18~4.24 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H)

【 0 3 8 6 】

製造例 3 4 1 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボン酸塩

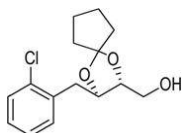


3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 3 3 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g、6 0 ~ 8 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.65-1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, $J=7.8, 14.2$, 1H), 3.32 (dd, $J=4.6, 14.2$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, $J=7.2$, 1H), 4.41~4.46 (m, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)

【 0 3 8 7 】

製造例 3 4 2 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メタノール



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

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.69-1.74 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, $J=6.3, 14.1, 31.3$, 2H), 3.42~3.48 (m, 1H), 3.61~3.66 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 4.19 (q, $J=6.8$, 1H), 7.19~7.26 (m, 2H), 7.34~7.40 (m, 2H)

【 0 3 8 8 】

製造例 3 4 3 : (2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - カルボン酸塩

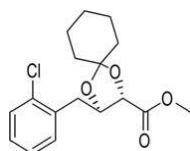
10

20

30

40

50



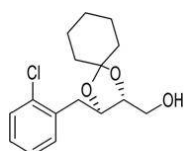
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 4 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g、6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, $J=7.6, 14.4$, 1H), 3.32 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)

10

【 0 3 8 9 】

製造例 3 4 4 : ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メタノール



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

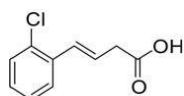
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.38-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 8H), 1.84 (q, $J=4.3$, 1H), 3.11 (ddd, $J=7.9, 15.9, 22.1$, 2H), 3.43 (ddd, $J=4.6, 7.6, 12.1$, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)

【 0 3 9 0 】

製造例 3 4 5 : (E) - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 3 - エン酸

30



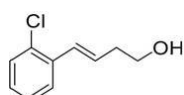
フェニルアセトアルデヒドに代えて、2 - (2 - クロロフェニル) アセトアルデヒドを用いたことを除いては、製造例 2 7 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4 . 0 g、5 5 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3.39 (d, $J=8.8$, 2H), 6.31 (td, $J=7.9, 14.8$, 1H), 6.94 (d, $J=16$, 1H), 7.17-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H)

40

【 0 3 9 1 】

製造例 3 4 6 : (E) - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 3 - エン - 1 - オール



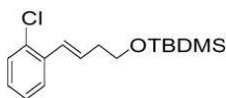
(E) - 4 - フェニルブト - 3 - エン酸 (製造例 2 7 8) に代えて、(E) - 4 - (2 - クロロフェニル) ブト - 3 - エン酸 (製造例 3 4 5) を用いたことを除いては、製造例 2 7 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 2 g、5 5 ~ 8 0 %) を取得した

50

°
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =2.55 (ddd, $J=4.1, 11.9, 21.5$, 2H), 3.82 (t, $J=5.8$, 2H), 6.24 (td, $J=7.2, 15.7$, 1H), 6.87 (d, $J=14.8$, 1H), 7.12~7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, $J=1.2, 8.0$, 1H), 7.52 (dd, $J=1.6, 9.2$, 1H)

【0392】

製造例347: (E)-tert-ブチルジメチル(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン



10

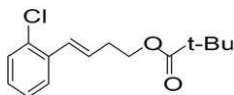
(E)-4-フェニルブト-3-エン-1-オール(製造例279)に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-オール(製造例346)を用いたことを除いては、製造例280と実質的に同様の方法により、標題化合物(1.1g、80~98%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d, $J=6.4$, 9H), 2.51 (q, $J=4.5$, 2H), 3.78 (t, $J=6.6$, 2H), 6.26 (td, $J=7.2, 15.7$, 1H), 6.84 (d, $J=5.6$, 1H), 7.13~7.24 (m, 3H), 7.36 (dd, $J=5.6, 12.4$, 1H), 7.53 (dd, $J=1.4, 7.8$, 1H)

20

【0393】

製造例348: (E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルピバレート



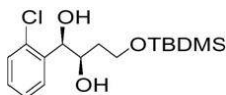
(E)-4-フェニルブト-3-エン-1-オール(製造例279)に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-オール(製造例346)を用いたことを除いては、製造例281と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.5g、75~95%)を収得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.21 (s, 9H), 2.55~2.64 (m, 2H), 4.24 (t, $J=6.4$, 2H), 6.18 (td, $J=7.9, 14.8$, 1H), 6.86 (d, $J=16.0$, 1H), 7.22~7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=3.6, 10.8$, 1H), 7.51 (dd, $J=1.6, 7.6$, 1H)

【0394】

製造例349: (1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ブタン-1, 2-ジオール



40

(E)-tert-ブチルジメチル(5-フェニルpent-3-エンイルオキシ)シラン(製造例237)に代えて、(E)-tert-ブチルジメチル-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例347)を用いたことを除いては、製造例282と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、70~95%)を収得した。

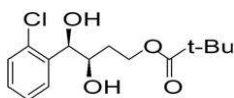
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 1H), 1.93~2.07 (m, 1H), 3.51 (d, $J=4.8$, 1H), 3.86 (d, $J=3.2$, 1H), 3.87 (dd, $J=3.2, 9.2$, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 4.01~4.06 (m, 1H), 5.05 (t, $J=4.6$, 1H), 7.2

50

2~7.26 (m, 1H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J=1.2, 7.6, 1H)

【0395】

製造例350：(3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシ-4-(2-クロロフェニル)ブチルピバレート

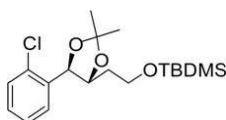


(E)-tert-ブチルジメチル-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルオキシ)シラン(製造例347)に代えて、(E)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エンイルピバレート(製造例348)を用いたことを除いては、製造例349と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.2g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.19 (s, 9H), 1.76~1.84 (m, 1H), 1.90~1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J=4.4, 1H), 2.86 (d, J=5.2, 1H), 3.84~3.90 (m, 1H), 4.14~4.21 (m, 1H), 4.35~4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J=5.0, 1H), 7.23~7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0396】

製造例351：tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン

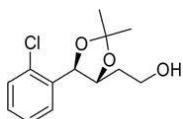


(1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-フェニルブタン-1,2-ジオール(製造例282)に代えて、(1R, 2R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)ブタン-1,2-ジオール(製造例349)を用いたことを除いては、製造例284と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.8g、70~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J=3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0397】

製造例352：2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エタノール



tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例284)に代えて、tert-ブチル(2-((4R, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エトキシ)ジメチルシラン(製造例351)を用いたことを除いては、製造例285と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92~2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J=3.7, 1H), 3.75~3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J=15.6,

10

20

30

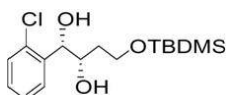
40

50

1H), 7.22~7.27 (m, 1H) 7.33~7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0398】

製造例353: (1S, 2S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ブタン - 1, 2 - ジオール

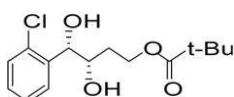


(E) - tert - ブチルジメチル (4 - フェニルプト - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例280) に代えて、(E) - tert - ブチルジメチル (4 - (2 - クロロフェニル)プト - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例347) を用いたことを除いては、製造例286と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7g、70~95%) を収得した。

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

【0399】

製造例354: (3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル) ブチルピバレート

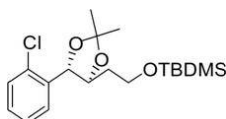


((E) - tert - ブチルジメチル (4 - (2 - クロロフェニル)プト - 3 - エニルオキシ) シラン (製造例347) に代えて、(E) - 4 - (2 - クロロフェニル)プト - 3 - エニルピバレート (製造例348) を用いたことを除いては、製造例353と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0g、70~95%) を収得した。

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

【0400】

製造例355: tert - ブチル (2 - ((4S, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)エトキシ) ジメチルシラン



(1R, 2R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ブタン - 1, 2 - ジオール (製造例349) に代えて、(1S, 2S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)ブタン - 1, 2 - ジオール (製造例353) を用いたことを除いては、製造例351と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.7g、70~95%) を収得した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82~1.99 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J=3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.31~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.6,

10

20

30

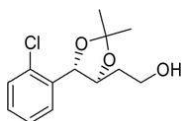
40

50

7.6, 1H)

【0401】

製造例 356 : 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール

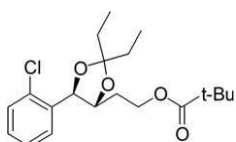


tert - ブチル (2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 351) に代えて、tert - ブチル (2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エトキシ) ジメチルシラン (製造例 355) を用いたことを除いては、製造例 352 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 3 g 、 80 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J=3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J=15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)

【0402】

製造例 357 : 2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

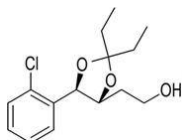


(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - フェニルブチルピバレート (製造例 283) に代えて、(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル) ブチルピバレート (製造例 350) を用いたことを除いては、製造例 290 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 70 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J=7.6, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J=3.7, 8.5, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J=1.4, 7.8, 1H)

【0403】

製造例 358 : 2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート



2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 290) に代えて、2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 357) を用いたことを除いては、製造例 291 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 g 、 80 ~ 95 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.02 (t, J=7.4, 3H), 1.08 (t, J=7.4, 3H), 1.80 (q, J=7.5, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.37 (q, J=3.7, 1H), 3.76-8.95

10

20

30

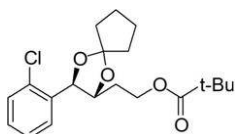
40

50

(m, 3H), 5.23 (d, J=8.4, 1H), 7.25~7.27 (m, 1H), 7.32~7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, J=1.8, 7.8, 1H)

【 0 4 0 4 】

製造例 3 5 9 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート



10

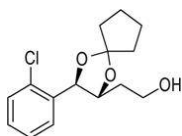
3 - ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例 3 5 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.17 (s, 9H), 1.58-2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, J=3.8, 8.2, 8.2, 1H), 4.11~4.28 (m, 2H), 5.13 (d, J=8.0, 1H), 7.20~7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, J=1.6, 8.0, 1H)

【 0 4 0 5 】

製造例 3 6 0 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エタノール

20



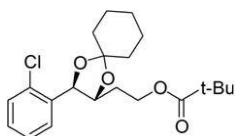
2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 3 5 7) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 5 9) を用いたことを除いては、製造例 3 5 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.72-1.90 (m, 4H), 1.93~1.98 (m, 6H), 2.28 (q, J=3.7, 1H), 3.76~3.93 (m, 3H), 5.18 (d, J=8.0, 1H), 7.24~7.29 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J=1.8, 7.8, 1H)

【 0 4 0 6 】

製造例 3 6 1 : 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート



40

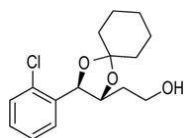
シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例 3 5 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 0 g 、 6 0 ~ 8 5 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.70-1.94 (m, 10H), 2.06~2.09 (m, 2H), 3.86 (dt, J=3.5, 8.5, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 5.18 (d, J=8.4, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J=1.4, 7.8, 1H)

【 0 4 0 7 】

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

50

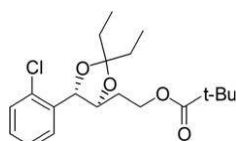


2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 5 9) に代えて、2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 6 1) を用いたことを除いては、製造例 3 6 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.42~1.50 (m, 2H), 1.63~1.77 (m, 5H), 1.82~1.89 (m, 5H), 2.41 (q, $J=3.9$, 1H), 3.78~3.96 (m, 3H), 5.25 (d, $J=8.4$, 1H) 7.21~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=1.4$, 7.8, 1H)

【 0 4 0 8 】

製造例 3 6 3 : 2 - ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート

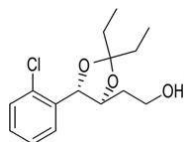


(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル) ブチルピバレート (製造例 3 5 0) に代えて、(3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - クロロフェニル) ブチルピバレート (製造例 3 5 4) を用いたことを除いては、製造例 3 5 7 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 7 g 、 7 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.6$, 2H), 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, $J=3.7$, 8.5, 1H), 4.14~4.27 (m, 2H), 5.17 (d, $J=8.4$, 1H), 7.22~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=1.4$, 7.8, 1H)

【 0 4 0 9 】

製造例 3 6 4 : 2 - ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール



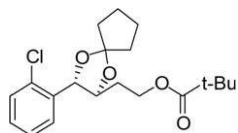
2 - ((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 3 5 7) に代えて、2 - ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジエチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルピバレート (製造例 3 6 3) を用いたことを除いては、製造例 3 5 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, $J=7.4$, 3H), 1.08 (t, $J=7.4$, 3H), 1.80 (q, $J=7.5$, 2H), 1.86~1.91 (m, 2H), 1.96~2.00 (m, 2H), 2.37 (q, $J=3.7$, 1H), 3.76~3.95 (m, 3H), 5.23 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25~7.27 (m, 1H), 7.32~7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=1.8$, 7.8, 1H)

【 0 4 1 0 】

製造例 3 6 5 : 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキ

サスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート

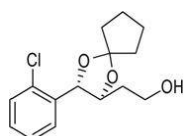


3-ペンタノンに代えてシクロペンタノンを用いたことを除いては、製造例363と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.6g、60~85%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (s, 9H), 1.58-2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, $J=3.8, 8.2, 8.2$, 1H), 4.11-4.28 (m, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=1.6, 8.0$, 1H)

【0411】

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

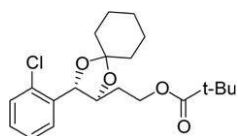


2-((4S, 5S)-2,2-ジエチル-5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルピバレート(製造例363)に代えて、2-((2S, 3S)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルピバレート(製造例365)を用いたことを除いては、製造例364と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.4g、80~95%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.72-1.90 (m, 4H), 1.93-1.98 (m, 6H), 2.28 (q, $J=3.7$, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 5.18 (d, $J=8.0$, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=1.8, 7.8$, 1H)

【0412】

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



シクロペンタノンに代えてシクロヘキサノンを用いたことを除いては、製造例366と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.7g、60~85%)を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.70-1.94 (m, 10H), 2.06-2.09 (m, 2H), 3.86 (dt, $J=3.5, 8.5$, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 5.18 (d, $J=8.4$, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=1.4, 7.8$, 1H)

【0413】

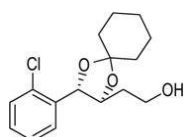
製造例368: 2-((2R, 3R)-3-(2-クロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エタノール

10

20

30

40



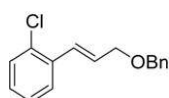
2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 6 5) に代えて、2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルピバレート (製造例 3 6 7) を用いたことを除いては、製造例 3 6 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 4 g 、 8 0 ~ 9 5 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.42~1.50 (m, 2H), 1.63~1.77 (m, 5H), 1.82~1.89 (m, 5H), 2.41 (q, $J=3.9$, 1H), 3.78~3.96 (m, 3H), 5.25 (d, $J=8.4$, 1H), 7.21~7.28 (m, 1H), 7.32~7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=1.4, 7.8$, 1H)

【 0 4 1 4 】

製造例 3 6 9 : (E) - 1 - (3 (ベンジルオキシ) プロブ - 1 - エニル) - 2 - クロロベンゼン



20

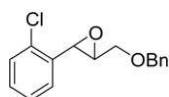
T H F 内に (E) - 3 - (2 - クロロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オール (製造例 1 、 5 . 3 g 、 3 1 . 6 m m o l) 溶液に Na H (ミネラルオイル中 6 0 % 、 0 . 9 1 g 、 3 7 . 7 m m o l) 及びベンジルプロミド (4 . 1 2 m l 、 3 4 . 8 m m o l) を 0 で連続して加えた。この反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。T L C で S M の完全な消耗を見せた。反応混合物を H_2O で 0 で反応を終了させた後、E t O A c で抽出した。水層を E t O A c で抽出し分離した。混合有機層を H_2O で洗浄した後、M g S O ₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (4 . 9 4 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.57 (dd, $J=7.76$, 2, 1H), 7.42~7.13 (m, 3H), 7.05 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.37~6.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (dd, $J=6, 1.6$, 2H)

30

【 0 4 1 5 】

製造例 3 7 0 : (±) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン



C H ₂ C l ₂ (1 1 0 m l) 内に (E) - 1 - (3 - (ベンジルオキシ) プロブ - 1 - エニル) - 2 - クロロベンゼン (製造例 3 6 9 、 4 . 9 4 g 、 2 2 m m o l) 溶液に 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (7 0 ~ 7 5 % 、 8 g 、 3 3 m o l) を 0 で少しずつ (p o r t i o n w i s e) 加えた。この混合物を 1 8 時間室温で攪拌した。T L C で S M の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を H_2O で 0 で反応を終了させた上で E t O A c で抽出した。水層を E t O A c で抽出し分離した。混合有機層を飽和 N a H C O ₃ 、 H_2O で洗浄した後、M g S O ₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (4 . 3 g 、 6 0 ~ 8 0 %) を生成した。

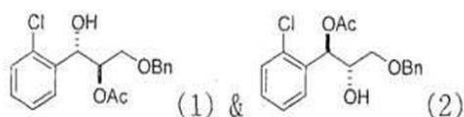
40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.42~7.24 (m, 9H), 4.68 (d, $J=14.8$, 2H), 4.18 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=11.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.69~3.64 (m, 1H), 3.14 (qt, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)

50

【0416】

製造例371：(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル & (±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート



10

酢酸(78ml)内に(±)-2-(ベンジルオキシメチル)-3-(2-クロロフェニル)オキシラン(製造例370、4.3g、15.6mmol)溶液に硝酸セリウムアンモニウム(1.71g、3.1mmol)を室温に加えた。この混合物を18時間室温で攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。上記反応混合物を飽和NaHCO₃で0でpH7に反応を終了させた上でEtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層をH₂Oで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(1)(1.2g、23%)、(2)(1.8g、34%)を生成した。

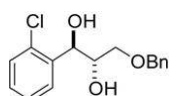
20

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

(2) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.46-7.24 (m, 9H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 2.10 (s, 3H)

【0417】

製造例372：(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオール(アンチ混合物)



30

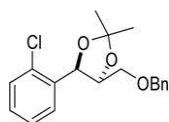
MeOH(36ml)及びH₂O(4ml)内に(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル及び(±)-3-(ベンジルオキシ)-1-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート(製造例371、3g、8.9mmol)溶液にK₂CO₃(3.69g、26.7mmol)を0で加えた。この混合物を1.5時間0で攪拌した。TLCでSMの完全な消耗を見せた。上記反応混合物をH₂Oで0で反応を終了させた上でEtOAcで抽出した。水層をEtOAcで抽出し分離した。混合有機層をH₂Oで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物(2.4g、80~95%)を生成した。

40

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

【0418】

製造例373：(±)-4-(ベンジルオキシメチル)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン



CH₂Cl₂ (40 ml) 内に (±) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 372、2.4 g、8.2 mmol) 溶液に p - トルエンスルホニルクロリド (15.2 g、0.08 mmol) 及び 2, 2 - ジメトキシプロパン (8.4 ml、9.84 mmol) を 0 で連続して加えた。上記混合物を 1.5 時間室温で撹拌した。TLC で SM の完全な消費を見せた。上記反応混合物を H₂O で反応を終了させた上で EtOAc で抽出した。水層を EtOAc で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (2.2 g、75 ~ 90%) を生成した。

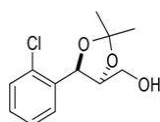
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.61 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

【0419】

製造例 374 : 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メタノール (SR & RS 混合物)

20



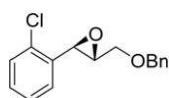
EtOAc (33 ml) 内で (±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン (製造例 375、2.2 g、6.6 mmol) にカーボン担持 10% Pd/C (0.11 g) を室温で加えた。上記混合物を室温で H₂ (g) 下で 1 時間撹拌した。TLC で SM の完全な消費を見せた。上記反応混合物をセライトパッドでろ過した後、減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1.5 g、80 ~ 95%) を収得した。

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.61 (dd, J=7.4, 1.6, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

【0420】

製造例 375 : (2R, 3R) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン



40

ACN - DMM (3 : 1、v/v) (185 ml) 内で (E) - 1 - (3 - (ベンジルオキシ)プロパ - 1 - エニル) - 2 - クロロベンゼン (製造例 369、4.16 g、18.58 mmol) 及び 1, 2 ; 4, 5 - ジ - O - イソプロピリデン - D - エリトロ - 2, 3 - ヘキソジウロ - 2, 6 - ピラノース (5.76 g、22.30 mmol) 溶液にバッファー (4 × 10⁻⁴ M EDTA 水溶液中 0.2 M K₂CO₃ - AcOH、バッファー pH = 8.0) (185 ml) 及び Bu₄NHSO₄ (0.26 g、0.75 mmol) を加えた。この混合物を 0 に冷却させた後、4 × 10⁻⁴ M EDTA 水溶液 (100 ml) 中にオキソン (15.76 g、25.64 mmol) 溶液及び H₂O (100 ml) 内に K₂CO₃ (13.6 g、98.47 mmol) 溶液をシリンジポンプを通

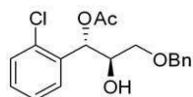
50

してそれぞれ 3 . 5 時間 0 で滴下して加えた。この反応混合物を 1 4 時間 0 で撹拌した。反応混合物を H₂O で反応を終了させた上で E t O A c で抽出した。水層を E t O A c で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、M g S O₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (2 . 9 g、5 0 ~ 6 5 %) を生成した。

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

【 0 4 2 1 】

製造例 3 7 6 : (1 S , 2 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロピルアセテート

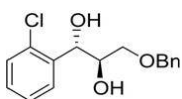


酢酸 (5 5 m l) 内で (2 R , 3 R) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシラン (製造例 3 7 5、2 . 9 g、1 0 . 5 5 m m o l) 溶液に硝酸セリウムアンモニウム (1 . 1 5 g、2 . 1 1 m m o l) を室温で加えた。上記混合物を 1 8 時間室温で撹拌した。T L C で S M の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を飽和 N a H C O₃ で 0 で p H 7 に反応を終了させた上で E t O A c で抽出した。水層を E t O A c で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、M g S O₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1 . 2 g、3 0 ~ 5 0 %) を生成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 2.10 (s, 3H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 3.67-3.55 (m, 2H), 4.24~4.22 (m, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 9H)

【 0 4 2 2 】

製造例 3 7 7 : (1 S , 2 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジオール



M e O H (1 6 . 2 m l) 及び H₂O (1 . 8 m l) 内に (1 S , 2 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロピルアセテート (製造例 3 7 6、1 . 2 g、3 . 5 8 m m o l) 溶液に K₂C O₃ (1 . 4 8 g、1 0 . 7 4 m m o l) を 0 で加えた。上記混合物を 1 . 5 時間 0 で撹拌した。T L C で S M の完全な消耗を見せた。上記反応混合物を H₂O で 0 で反応を終了させた上で E t O A c で抽出した。水層を E t O A c で抽出し分離した。混合有機層を H₂O で洗浄した後、M g S O₄ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (1 . 0 g、8 0 ~ 1 0 0 %) を生成した。

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

【 0 4 2 3 】

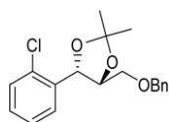
製造例 3 7 8 : (4 R , 5 S) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン

10

20

30

40

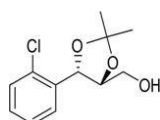


(±) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 372) に代えて、(1S, 2R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル)プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 377) を用いたことを除いては、製造例 373 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.77 g、80 ~ 100%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6Hz, 1H)

【0424】

製造例 379: ((4R, 5S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール

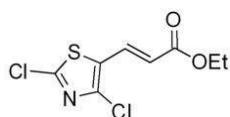


(±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (製造例 373) に代えて、((4R, 5S) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (製造例 378) を用いたことを除いては、製造例 374 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.58 g、80 ~ 100%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)

【0425】

製造例 380: (E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル)アクリレート



THF (200 ml) 内に 2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - カルバルデヒド (5.0 g、27.5 mmol) の攪拌溶液にトリエチルホスホノ酢酸 (6.6 ml、32.9 mmol) 及び水酸化リチウム (0.79 ml、3.9 mmol)、4A 分子篩 (molecular sieve) 5 g を室温で N_2 下で加えた。上記混合物を 3 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈させ、水で洗浄して無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (6.1 g、80 ~ 95%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.22 (q, $J=12.5$, 3H), 4.23 (q, $J=7.0$, 2H), 6.54 (d, $J=16$, 1H), 7.54 (d, $J=16$, 1H)

【0426】

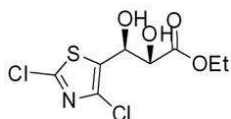
製造例 381: (2S, 3S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート

10

20

30

40

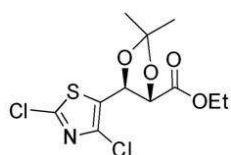


(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロパ - 1 - エニルベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) を用いたことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 94 g、50 ~ 70 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.22 (q, J=12.5, 3H), 4.18 (q, J=7.0, 2H), 4.20 (dd, J=2.4, J=7.6, 1H), 5.19 (dd, J=2.6, J=5.8, 1H), 6.03 (d, J=7.6, 1H), 6.37 (d, J=5.6, 1H)

【 0 4 2 7 】

製造例 382 : (4 S , 5 S) - エチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 - 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

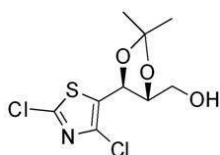


(2 S , 3 R) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 25) に代えて、(2 S , 3 S) - エチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) を用いたことを除いては、製造例 26 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 13 g、65 ~ 80 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J=7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J=6.8, 1H), 5.44 (d, J=6.8, 1H)

【 0 4 2 8 】

製造例 383 : ((4 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

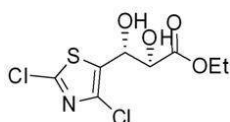


(4 S , 5 R) - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 26) に代えて、(4 S , 5 S) - エチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 382) を用いたことを除いては、製造例 27 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 05 g、50 ~ 70 %) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.42 (d, J=6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.4, 1H), 5.10 (d, J=8.4, 1H)

【 0 4 2 9 】

製造例 384 : (2 R , 3 R) - エチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

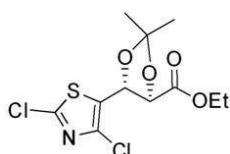


(DHQD)₂-PHALに代えて(DHQ)₂-PHALを用いたことを除いては、製造例381と実質的に同様の方法により、標題化合物(3.9g、50~70%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): =1.22 (q, J=12.5, 3H), 4.18 (q, J=7.0, 2H), 4.20 (dd, J=2.4, J=7.6, 1H), 5.19 (dd, J=2.6, J=5.8, 1H), 6.03 (d, J=7.6, 1H), 6.37 (d, J=5.6, 1H)

【0430】

製造例385: (4R, 5R)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩

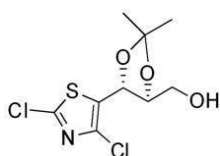


(2S, 3S)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例381)に代えて、(2R, 3R)-エチル-3-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート(製造例384)を用いたことを除いては、製造例382と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.13g、65~80%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): =1.20 (t, J=7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J=6.8, 1H), 5.44 (d, J=6.8, 1H)

【0431】

製造例386: ((4S, 5R)-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール



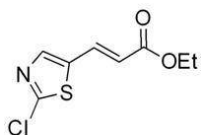
(4S, 5S)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例382)に代えて、(4R, 5R)-エチル-5-(2,4-ジクロロチアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸塩(製造例385)を用いたことを除いては、製造例383と実質的に同様の方法により、標題化合物(0.05g、50~70%)を収得した。

¹H NMR (400MHz, DMSO): =1.42 (d, J=6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.4, 1H), 5.10 (d, J=8.4, 1H)

【0432】

製造例387: (E)-エチル-3-(2-クロロチアゾール-5-イル)アクリレート

ト

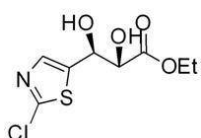


2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - カルバルデヒドに代えて、2 - クロロチアゾール - 5 - カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 380 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.7 g、80 ~ 95%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.25 (t, J=7.0, 3H), 4.19 (q, J=7.2, 2H), 6.40 (d, J=16, 1H), 7.81 (d, J=16, 1H), 8.11 (s, 1H)

【0433】

製造例 388 : (2S, 3S) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート

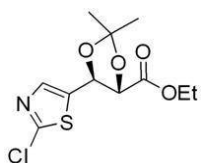


(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 387) を用いたことを除いては、製造例 381 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.1 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J=7.0, 3H), 4.12 (q, J=7.2, 2H), 5.18 (d, J=1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

【0434】

製造例 389 : (4S, 5S) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩



(2S, 3S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) に代えて、(2S, 3S) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 388) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.0 g、65 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.44 (d, J=16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J=7.6, 1H), 5.50 (d, J=7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)

【0435】

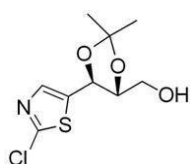
製造例 390 : (4R, 5S) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メタノール

10

20

30

40



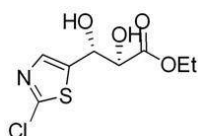
(4R, 5R) - エチル - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 8 5) に代えて、(4S, 5S) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 3 8 9) を用いたことを除いては、製造例 3 8 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 4 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=2.0, 6H), 3.59 (q, J=4.7, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.6, 1H), 5.09 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (s, 1H)

【 0 4 3 6 】

製造例 3 9 1 : (2 R , 3 R) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート



20

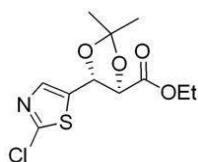
(E) - エチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 3 8 0) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 3 8 7) を用いたことを除いては、製造例 3 8 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 9 g、5 0 ~ 7 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J=7.0, 3H), 4.12 (q, J=7.2, 2H), 5.18 (d, J=1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

【 0 4 3 7 】

30

製造例 3 9 2 : (4 R , 5 R) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



40

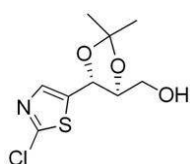
(2S, 3S) - エチル - 3 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 8 1) に代えて、(2R, 3R) - エチル - 3 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 3 9 1) を用いたことを除いては、製造例 3 8 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 7 3 g、6 5 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.44 (d, J=16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J=7.6, 1H), 5.50 (d, J=7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)

【 0 4 3 8 】

製造例 3 9 3 : (4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

50

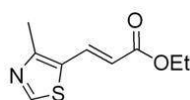


(4R, 5R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4R, 5R) - エチル - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 392) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.60 g、70 ~ 90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=2.0, 6H), 3.59 (q, J=4.7, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.6, 1H), 5.09 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (s, 1H)

【0439】

製造例 394 : (E) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) アクリレート

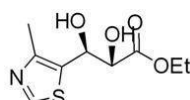


2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - カルバルデヒドに代えて、4 - メチルチアゾール - 5 - カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 380 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (15 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.25 (t, J=7.0, 3H), 1.45 (s, 3H), 4.19 (q, J=7.0, 2H), 6.12 (d, J=16, 1H), 7.77 (d, J=16, 1H), 9.09 (s, 1H)

【0440】

製造例 395 : (2S, 3S) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート

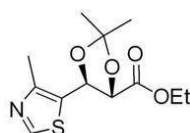


(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 381) に代えて、(E) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 394) を用いたことを除いては、製造例 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.0 g、50 ~ 70%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.11 (t, J=7.0, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.11 (t, J=3.8, 1H), 5.70 (d, J=20.7, 1H), 5.92 (d, J=4.0, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

【0441】

製造例 396 : (4S, 5S) - エチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

20

30

40

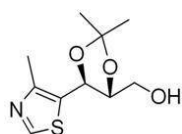
50

(2S, 3S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 381) に代えて、(2S, 3S) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 395) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.6 g、55 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.17 (t, J=3.6, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.0 2H), 4.40 (d, J=14.0, 1H), 5.53 (d, J=7.2, 1H), 9.01 (s, 1H)

【0442】

製造例 397: (4R, 5S) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

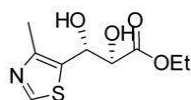


(4R, 5R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4S, 5S) - エチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 396) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.7 g、70 ~ 90%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.42 (d, J=7.6, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (d, J=3.2, 1H), 5.02 (t, J=5.4, 1H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 8.98 (s, 1H)

【0443】

製造例 398: (2R, 3R) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート

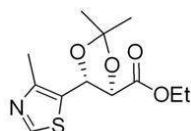


(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 394) を用いたことを除いては、製造例 384 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.0 g、50 ~ 70%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.11 (t, J=7.0, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.11 (t, J=3.8, 1H), 5.70 (d, J=20.7, 1H), 5.92 (d, J=4.0, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

【0444】

製造例 399: (4R, 5R) - エチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



10

20

30

40

50

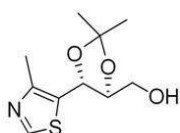
(2S, 3S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 381) に代えて、(2R, 3R) - エチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノート (製造例 398) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5.0 g、65 ~ 80%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.17 (t, J=3.6, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.0, 2H), 4.40 (d, J=14.0, 1H), 5.53 (d, J=7.2, 1H), 9.01 (s, 1H)

【0445】

製造例 400 : (4S, 5R) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

10



(4R, 5R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4R, 5R) - エチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 399) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.1 g、70 ~ 90%) を取得した。

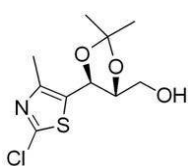
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.42 (d, J=7.6, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (d, J=3.2, 1H), 5.02 (t, J=5.4, 1H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 8.98 (s, 1H)

【0446】

製造例 401 : (4R, 5S) - エチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

30



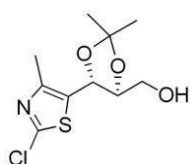
THF (20 ml) 内に (4R, 5S) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 397、3.1 g、14.3 mmol) の攪拌溶液に n - ブチルリチウム (14.3 ml、35.7 mmol) 及び CCl_4 (4.1 ml、42.8 mmol) を -78 で加えた。この混合物を 0.5 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈させ、水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (2.8 g、70 ~ 90%) を生成した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=5.6, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (d, J=8.4, 1H)

【0447】

製造例 402 : (4S, 5R) - エチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

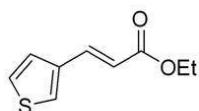


(4R, 5S) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 397) に代えて、(4S, 5R) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 400) を用いたことを除いては、製造例 401 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1.5 g、70 ~ 90%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.40 (d, J=5.6, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (d, J=8.4, 1H)

【0448】

製造例 403 : (E) - エチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) アクリレート

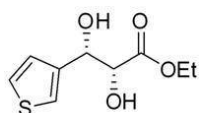


THF (40 ml) 内にトリエチルホスホノ酢酸 (5.36 ml、26.7 mmol) の攪拌溶液に t - BuOK (2 g、26.7 mmol) を室温で滴下して添加し、上記温度で 30 分間攪拌した。次いで、チオフェン - 3 - カルバルデヒド (8 g、26.7 mmol) を加えて 90 で攪拌し、上記温度で 30 分攪拌した。生成物 1 M HCl 溶液で反応を終了させた。結果混合物をエチルアセテートを用いて水から抽出した。混合有機層を乾燥させて (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残余物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3.9 g、70 ~ 90%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, J=7.2, 3H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 6.31 (d, J=15.6, 1H), 6.89 (d, J=4, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (d, J=4, 1H), 7.80 (d, J=15.6, 1H)

【0449】

製造例 404 : (2R, 3S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパノアート



(E) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) アクリレート (製造例 380) に代えて、(E) - エチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) アクリレート (製造例 403) を用いたことを除いては、製造例 384 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (6.0 g、60 ~ 80%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, J=7.2, 3H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 4.65 (d, J=5.5, 1H), 5.13 (d, J=5.5, 1H), 6.93 (dd, J=6.09, J=1.32, 1H), 7.47 (dd, J=6.09, J=1.73, 1H), 7.88 (dd, J=1.73, J=1.32, 1H)

【0450】

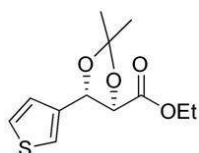
製造例 405 : (4R, 5S) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

10

20

30

40

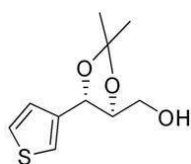


(2S, 3S) - エチル - 3 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 381) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパノアート (製造例 404) を用いたことを除いては、製造例 382 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3.0 g、65 ~ 80%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.18 (t, $J=7.1$, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.16 (q, $J=7.1$, 2H), 4.21 (d, $J=7.0$, 1H), 4.94 (d, $J=7.0$, 1H), 6.95 (dd, $J=6.0$, $J=1.3$, 1H), 7.48 (dd, $J=6.0$, $J=1.7$, 1H), 7.90 (dd, $J=1.7$, $J=1.3$, 1H)

【0451】

製造例 406 : ((4S, 5S) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メタノール

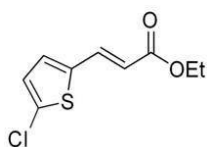


(4R, 5R) - エチル - 5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 385) に代えて、(4R, 5R) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 405) を用いたことを除いては、製造例 386 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.2 g、70 ~ 90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.47-3.6 (m, 2H), 3.84~3.88 (m, 1H), 4.82 (d, $J=7.0$, 1H), 6.93 (dd, $J=6.1$, $J=1.3$, 1H), 7.47 (dd, $J=6.1$, $J=1.7$, 1H), 7.89 (dd, $J=1.7$, $J=1.3$, 1H)

【0452】

製造例 407 : (E) - エチル - 3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) アクリレート



チオフェン - 3 - カルバルデヒドに代えて、5 - クロロチオフェン - 3 - カルバルデヒドを用いたことを除いては、製造例 403 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.0 g、70 ~ 90%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.36 (t, $J=7.2$, 3H), 4.20 (q, $J=7.2$, 2H), 6.13 (d, $J=15.6$, 1H), 6.89 (d, $J=4$, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$, 1H), 7.83 (d, $J=4.2$, 1H)

【0453】

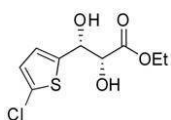
製造例 408 : (2R, 3S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) プロパノアート

10

20

30

40



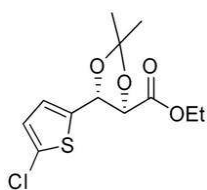
(E) - エチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) アクリレート (製造例 403) に代えて、(E) - エチル - 3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) アクリレート (製造例 407) を用いたことを除いては、製造例 404 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.8 g、60 ~ 80%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.34 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (d, $J=8.4$, 1H), 3.32 (d, $J=5.6$, 1H), 4.33 (q, $J=7.2$, 2H), 4.4 (dd, $J=2.4$, $J=5.2$, 1H), 5.16 (dd, $J=2$, $J=8$, 1H), 6.82 (d, $J=4$, 1H), 6.88 (dd, $J=0.8$, $J=3.6$, 1H)

10

【0454】

製造例 409: (4R, 5S) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩



20

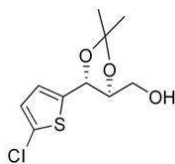
(2R, 3S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパノアート (製造例 404) に代えて、(2R, 3S) - エチル - 2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) プロパノアート (製造例 408) を用いたことを除いては、製造例 405 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.85 g、65 ~ 80%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.31 (t, $J=7.2$, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.42 (d, $J=7.2$, 1H), 5.29 (d, $J=7.2$, 1H), 6.81 (q, $J=4$, 1H), 6.88 (d, $J=3.2$, 1H)

【0455】

30

製造例 410: ((4S, 5S) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール



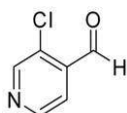
(4R, 5R) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 405) に代えて、(4R, 5R) - エチル - 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 409) を用いたことを除いては、製造例 406 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.8 g、70 ~ 90%) を取得した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.54-3.79 (m, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.2$, 1H), 6.47 (d, $J=6.1$, 1H), 6.51 (d, $J=6.1$, 1H)

【0456】

製造例 411: 3 - クロロイソニコチンアルデヒド



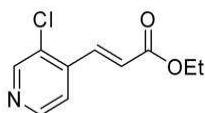
250 ml の丸底フラスコに、LDA (11 ml、22.02 mmol) を THF (200 ml) 内に 3-クロロピリジン (1 g、8.80 mmol) に -78 で滴下して加え、同じ温度で 1~2 時間撹拌した。次いで、DMF (822 μ l、10.56 mmol) を加えて室温で 1 時間撹拌した。EA (エチルアセテート) 及び水を上記反応混合物に添加し、層分離後に追加的に水溶液相を有機溶媒で抽出した。混合有機抽出物を無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.33 g、30~65%) を生成した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.73 (d, $J=8.0$, 1H), 8.71 (d, $J=4.0$, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

【0457】

製造例 412: (E)-エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)アクリレート



20

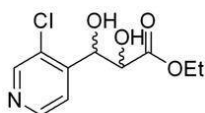
3-クロロイソニコチンアルデヒド (製造例 411、0.54 g、3.79 mmol) をベンゼンに溶解した。室温で、トリエチルホスホノ酢酸 (753 μ l、3.79 mmol) 及びカリウム tert-ブトキシド (468 mg、4.17 mmol) を加えて撹拌した。反応が終了すると、収得した生成物を水及びエチルアセテート (EA) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で脱水させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.57 g、70~90%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.40 (t, $J=12$, 3H), 4.13 (q, $J=6.6$, 2H), 6.61 (d, $J=16.0$, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$, 1H), 8.51 (d, $J=4.0$, 1H), 8.66 (s, 1H)

30

【0458】

製造例 413: エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパノアート



(E)-エチル-3-(3-クロロピリジン-4-イル)アクリレート (製造例 412、0.57 g、2.69 mmol) をアセトン (11.4 ml) / 水 (2.3 ml) / t-BuOH (2.3 ml) の混合物に溶解した。NMO (0.47 g、4.03 mmol)、四酸化オスミウム (Osmium Tetroxide) (13.6 mg、0.05 mmol) をここに添加し 40 で撹拌した。反応が終了すると、収得した生成物を水及びアセテート (EA) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で脱水させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (0.44 g、60~80%) を生成した。

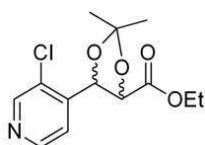
40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=12.0$, 3H) 4.15 (q, $J=6.6$, 2H) 4.26 (d, $J=4.0$, 1H) 5.24 (d, $J=4.0$, 1H) 5.44 (br s, 1H) 5.98 (br s, 1H) 7.59 (d, $J=8.0$, 1H) 8.52 (d, $J=4.0$, 1H) 8.56 (s, 1H)

【0459】

50

製造例 4 1 4 : エチル - 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

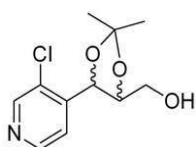


(2 R , 3 S) - エチル - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパノアート (製造例 4 0 4) に代えて、エチル - 3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 1 3) を用いたことを除いては、製造例 4 0 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (5 . 2 6 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=12.0$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.23 (q, $J=6.0$, 2H), 4.38 (d, $J=7.2$, 1H), 5.67 (d, $J=8.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$, 1H), 8.56 (d, $J=4.0$, 1H), 8.57 (s, 1H)

【 0 4 6 0 】

製造例 4 1 5 : (5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

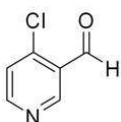


(4 R , 5 R) - エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 0 5) に代えて、エチル - 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 1 4) を用いたことを除いては、製造例 4 0 6 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 1 8 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=8.0$, 6.0, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=8.0$, 6.0, 1H), 5.37 (d, $J=8.0$, 1H), 7.57 (d, $J=6.0$, 1H), 8.57 (d, $J=12$, 2H)

【 0 4 6 1 】

製造例 4 1 6 : 4 - クロロイソニコチンアルデヒド



3 - クロロピリジン に代えて、エチル - 4 - クロロピリジンを用いたことを除いては、製造例 4 1 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (3 . 0 g 、 6 0 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =7.45 (d, $J=5.2$, 1H), 8.70 (d, $J=5.2$, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

【 0 4 6 2 】

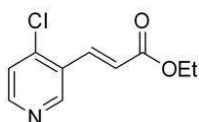
製造例 4 1 7 : (E) - エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) アクリレート

10

20

30

40

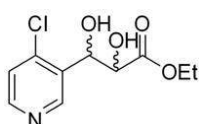


3 - クロロイソニコチンアルデヒド (製造例 4 1 1) に代えて、エチル 4 - クロロニコチンアルデヒド (製造例 4 1 6) を用いたことを除いては、製造例 4 1 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4 . 0 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.37 (t, $J=7.0$, 3H), 4.33 (q, $J=6.6$, 2H), 6.57 (d, $J=16.4$, 1H), 7.39 (d, $J=5.2$, 1H), 7.98 (d, $J=16.0$, 1H), 8.49 (d, $J=5.2$, 1H), 8.8 2 (s, 1H)

【 0 4 6 3 】

製造例 4 1 8 : エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

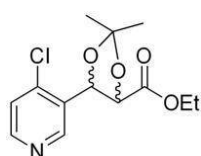


(E) - エチル - 3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) アクリレート (製造例 4 1 2) に代えて、(E) - エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) アクリレート (製造例 4 1 7) を用いたことを除いては、製造例 4 1 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2 . 4 g、6 0 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.34 (t, $J=7.2$, 3H), 4.35 (q, $J=7.0$, 2H), 4.45 (d, $J=2.4$, 1H), 5.49 (d, $J=2.0$, 1H), 7.32 (d, $J=5.2$, 1H), 8.46 (d, $J=4.4$, 1H), 8.79 (s, 1H)

【 0 4 6 4 】

製造例 4 1 9 : エチル - 5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

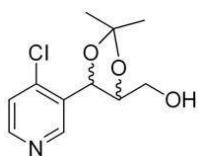


エチル - 3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 1 3) に代えて、エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 1 8) を用いたことを除いては、製造例 4 1 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 3 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.25 (t, $J=7.2$, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.22 (q, $J=8.27$, 2H), 4.37 (d, $J=7.6$, 1H), 5.56 (d, $J=7.6$, 1H), 7.31 (d, $J=5.2$, 1H), 8.48 (d, $J=5.2$, 1H), 8.78 (s, 1H)

【 0 4 6 5 】

製造例 4 2 0 : (5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

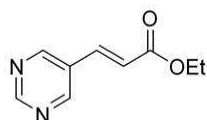


エチル - 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 1 4) に代えて、エチル - 5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 1 9) を用いたことを除いては、製造例 4 1 5 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 8 g、7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): =1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 5.39 (d, $J=8.4$, 1H), 7.32 (d, $J=5.6$, 1H), 8.46 (d, $J=5.2$, 1H), 8.82 (s, 1H)

【 0 4 6 6 】

製造例 4 2 1 : (E) - エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) アクリレート

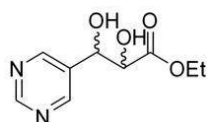


DMF (7 5 m l) 内に 5 - ブロモピリミジン (5 g、3 1 . 4 m m o l) にエチルアクリレート (9 . 5 m l、9 4 . 4 m m o l) を室温で加えた。ジイソプロピルアミン (7 . 5 m l、4 2 . 8 m m o l)、トリメチルフォスフェイト (0 . 1 9 m l、1 . 6 m m o l)、Pd (Pac) $_2$ (0 . 1 8 g、0 . 7 8 m m o l) を加えた。上記反応混合物を 1 1 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温で冷却させ、 H_2O で反応を終了させた上で EA (エチルアセテート) で抽出した。水層を EA で抽出して分離した。混合有機層を H_2O で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥させて減圧下で蒸発させた。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物 (3 . 9 g、7 0 ~ 9 0 %) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.38 (t, $J=6.8$, 3H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.61 (d, $J=17.2$, 1H), 7.63 (d, $J=16.4$, 1H), 8.90 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)

【 0 4 6 7 】

製造例 4 2 2 : エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

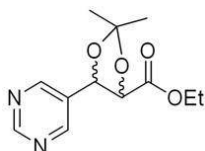


(E) - エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) アクリレート (製造例 4 1 7) に代えて、(E) - エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) アクリレート (製造例 4 2 1) を用いたことを除いては、製造例 4 1 8 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 . 6 g、4 0 ~ 6 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.07-1.39 (m, 3H), 4.16-4.34 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.01 (s, 1H)

【 0 4 6 8 】

製造例 4 2 3 : エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

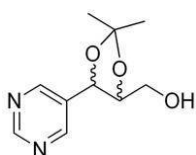


エチル - 3 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 1 8) に代えて、エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 2 2) を用いたことを除いては、製造例 4 1 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 7 g 、 4 0 ~ 6 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.30 (t, $J=7.2$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.35 (d, $J=8.0$, 1H), 5.18 (d, $J=7.6$, 1H), 8.82 (s, 2H), 9.20 (s, 1H)

【 0 4 6 9 】

製造例 4 2 4 : (2 , 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - イル) メタノール

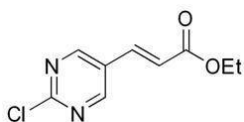


エチル - 5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 1 9) に代えて、エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 2 3) を用いたことを除いては、製造例 4 2 0 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 6 5 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.75 (s, -OH), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 5.0 (d, $J=8.4$, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)

【 0 4 7 0 】

製造例 4 2 5 : (E) - エチル - 3 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) アクリレート

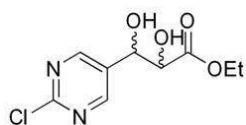


5 - プロモピリミジンに代えて、2 - クロロ - 5 - プロモピリミジンを用いたことを除いては、製造例 4 2 1 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (9 . 7 g 、 5 0 ~ 7 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.37 (t, $J=6.8$, 3H), 4.32 (qt, $J=7.2$, 2H), 6.59 (d, $J=16.4$, 1H), 7.60 (d, $J=16.4$, 1H), 8.77 (s, 2H)

【 0 4 7 1 】

製造例 4 2 6 : エチル - 3 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート

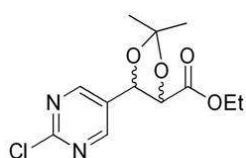


(E) - エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) アクリレート (製造例 4 2 1) に代えて、(E) - エチル - 3 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) アクリレート (製造例 4 2 5) を用いたことを除いては、製造例 4 2 2 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (2.1 g、40 ~ 60%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.33-1.37 (m, 3H), 2.97 (d, $J=7.2$, 1H), 3.31 (d, $J=1$ 10
8.4, 1H), 4.34-4.55 (m, 3H), 5.10 (d, $J=7.2$, 1H), 8.72 (s, 2H)

【0472】

製造例 4 2 7 : エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩

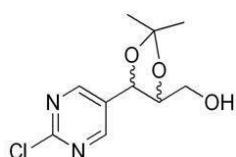


エチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 2 2) に代えて、エチル - 3 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノアート (製造例 4 2 6) を用いたことを除いては、製造例 4 2 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.98 g、40 ~ 60%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.32 (t, $J=7.2$ 3H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.27
-4.34 (m, 3H), 5.19 (d, $J=7.6$, 1H), 8.71 (s, 2H)

【0473】

製造例 4 2 8 : (2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

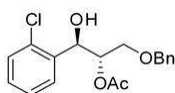


エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 2 3) に代えて、エチル - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸塩 (製造例 4 2 7) を用いたことを除いては、製造例 4 2 4 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.71 g、70 ~ 90%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.54 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.21 (s, -OH), 3.71-3.76
(m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 5.02 (d, $J=8.0$, 1H), 8.68 (s, 2H)

【0474】

製造例 4 2 9 : (1R , 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート



20

30

40

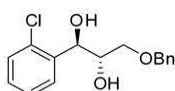
50

製造例 376 に記載の通り、アセテートの位置異性質体 (regio isomer) を分離してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、精製して標題化合物 (0.42 g、収率 10 ~ 30%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 2.09 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 5.41 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.22~7.55 (m, 9H)

【0475】

製造例 430 : (1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール



10

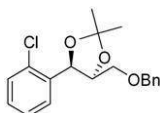
(1S, 2R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロピルアセテート (製造例 376) に代えて、(1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート (製造例 429) を用いたことを除いては、製造例 377 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.31 g、80 ~ 95%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.02 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H)

20

【0476】

製造例 431 : (4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン



30

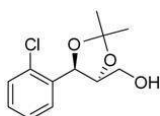
(±) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 372) に代えて、(1R, 2S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール (製造例 430) を用いたことを除いては、製造例 373 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0.84 g、80 ~ 100%) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8, 1\text{H}$), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H)

【0477】

製造例 432 : ((4S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール

40



(±) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (製造例 373) に代えて、((4S, 5R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (製造例 431) を用いたことを除いては、製造例 374 と実質的に同様の方法に

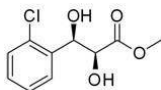
50

より、標題化合物 (0 . 8 2 g 、 8 0 ~ 1 0 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)

【 0 4 7 8 】

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



10

(E) - 1 - クロロ - 2 - (3 - (メトキシメトキシ) プロブ - 1 - エニルベンゼン (製造例 2) に代えて、(E) - メチル - 3 - (2 - クロロフェニル) アクリレート (製造例 2 4) を用いたことを除いては、製造例 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (1 4 . 2 g 、 7 0 ~ 9 0 %) を取得した。

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

【 0 4 7 9 】

【表 1】

スルファメート化合物の実施例 (A = フェニル)

番号	A=フェニル	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	キラル-1	キラル-2
1	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
4	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(anti)	Rac.(anti)
5	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
10	2-Cl	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
11	2-Cl	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
12	2-Cl	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
13	2-Cl	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
14	2-Cl	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
15	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	S	S

10

20

30

40

19	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
22	2-F	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
23	2-F	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
24	2-F	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
25	2-F	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
26	2-F	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
27	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
34	2-I	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
35	2-I	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
36	2-I	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
37	2-I	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
38	2-I	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
39	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S

10

20

30

40

41	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
46	2,4-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
47	2,4-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
48	2,4-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
49	2,4-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
50	2,4-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
51	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
58	2,6-Cl	2	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
59	2,6-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
60	2,6-Cl	2	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
61	2,6-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
62	2,6-Cl	2	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S

10

20

30

40

63	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66*	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
72	2-NH ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
73	2-NH ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
74	2-NH ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
75	2-NH ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
76	2-NH ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
77	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
84	2-NO ₂	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S

10

20

30

40

85	2-NO ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
86	2-NO ₂	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
87	2-NO ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
88	2-NO ₂	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
89	2-NO ₂	1	0	0	シクロカルボニル		H	H	R	R
90	2-NO ₂	1	0	0	シクロカルボニル		H	H	S	S
91	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
98	2-Me	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
99	2-Me	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
100	2-Me	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
101	2-Me	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	R	R
102	2-Me	1	0	0	メチルベンゼン		H	H	S	S
103	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	R	R
104	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

10

20

30

40

107	H	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	1	0	0	シクロペンチル		H	H	R	R
110	H	1	0	0	シクロペンチル		H	H	S	S
111	H	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
112	H	1	0	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
113	H	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
118	H	1	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
119	H	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
120	H	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
121	H	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
126	H	1	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S
127	H	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
128	H	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S

10

20

30

40

129	H	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	1	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R
134	H	1	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S
135	H	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
136	H	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
137	2-Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	2-Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	2-Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	2-Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	2-Cl	1	1	1	シクロペンチル		H	H	R	R
142	2-Cl	1	1	1	シクロペンチル		H	H	S	S
143	2-Cl	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
144	2-Cl	1	1	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
145	2-Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	2-Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	2-Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	2-Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	2-Cl	1	1	0	シクロペンチル		H	H	R	R
150	2-Cl	1	1	0	シクロペンチル		H	H	S	S

10

20

30

40

151	2-Cl	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	R	R
152	2-Cl	1	1	0	シクロヘキシル		H	H	S	S
153	2-Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
154	2-Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	2-Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	2-Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	2-Cl	1	0	1	シクロペンチル		H	H	R	R
158	2-Cl	1	0	1	シクロペンチル		H	H	S	S
159	2-Cl	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	R	R
160	2-Cl	1	0	1	シクロヘキシル		H	H	S	S
161	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
162	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
177*	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

10

20

*: ナトリウム塩

【 0 4 8 0 】

【表 2】

スルファメート化合物の実施例 (A = ヘテロ環)

No	A	X	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	キラル-1	キラル-2
163	チアゾール	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
164	チアゾール	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
165	チアゾール	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
166	チアゾール	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
167	チアゾール	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
168	チアゾール	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
169	チアゾール	2-Cl,4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
170	チアゾール	2-Cl,4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
171	チオフェン	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
172	チオフェン	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
173	ピリジン	3-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
174	ピリジン	4-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
175	ピリミジン	H	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)
176	ピリミジン	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(syn)	Rac.(syn)

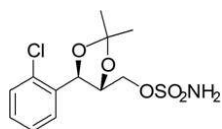
10

20

30

【0481】

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



40

100 ml フラスコに、アセトニトリル (2 . 26 ml 、 43 . 2 mmol) を加えて 0 に冷却させた。クロルスルホニルイソシアネート (1 . 5 ml 、 17 . 3 mmol) 及び蟻酸 (0 . 65 ml 、 17 . 3 mmol) を滴下して加え、室温で6時間攪拌した。

、 - ジメチルアセトアミド (13 . 2 ml 、 142 . 7 mmol) 中に ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (製造例 6 、 1 . 05 g 、 4 . 3 mmol) を 0 でゆっくり添加し室温で1時間攪拌した。上記反応混合物を H₂O で反応終了させ、EtOAc で抽出して H₂O で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、ろ過して濃縮

50

した。未精製化合物をシリカゲルカラムにより精製して標題化合物（1.00 g、50～80%）を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.11-4.10 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.37 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28-7.56 (m, 4H)

【0482】

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

100 ml 丸底フラスコに、((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール（製造例 6、10.0 g、41.2 mmol）、50 ml のトルエン、7.92 g のスルファミド（82.4 mmol）及び 13.0 g のピリジン（165 mmol）を室温で加えた。上記混合物を 1.5 時間還流させた（湯温（bath temperature）135）。この反応混合物を室温に冷却させた後、溶液を 27.5 ml の 3 N NaOH 溶液（82.4 mmol）で抽出した。水層を 50 ml のトルエンで洗浄した。上記混合物に 50 ml のメタノール及び 35 ml の水を添加した後、酢酸をゆっくり加え、pH 6.0 に酸性化して標題化合物（9.9 g、60～80%）を収得した。

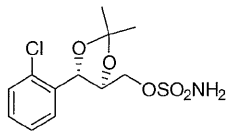
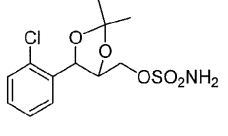
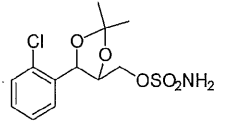
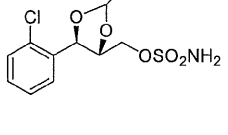
10

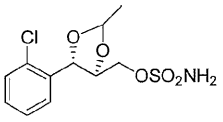
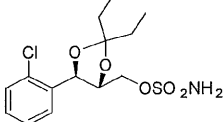
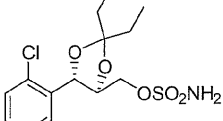
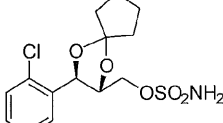
製造例 1 に記載の方法に従って、実施例 2～64、67～88、91～102、105～176 の下記化合物を製造した。

【0483】

【表 3】

スルファメート化合物の実施例の特性

実施例 番号	構造	化学名	出発 物質	¹ H NMR (400MHz)	
2		((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 7、27	^c δ 1.59 (s,3H), 1.65 (s,3H), 4.12~4.07 (m, 1H), 4.54~4.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.37 (d, J=8.8, 1H), 7.29~7.65 (m, 4H)	10
3		(5 - (2 - クロロフェ ニル) - 2 , 2 - ジメチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート (SS & RR 混 合物)	製造例8	^c δ 1.57 (s,3H), 1.63 (s,3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.53~4.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.37 (d, J=8.4, 1H) 7.28~7.65 (m, 4H)	20
4		(5 - (2 - クロロフェ ニル) - 2 , 2 - ジメチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルファメート (SR & RS 混合物)	製造例 374	^c δ 1.59 (s,3H), 1.65 (s,3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.50~4.42 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.35 (d, J=8.4, 1H) 7.28~7.65 (m, 4H)	30
5		((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例61	^d δ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.22 (dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).	40

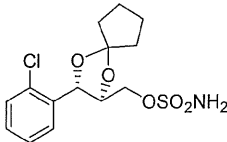
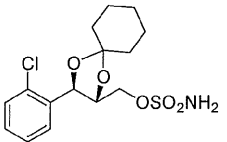
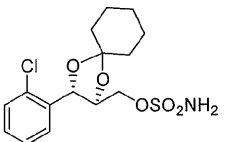
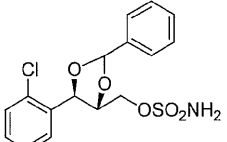
6		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例63	$^D \delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.22 (dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).
7		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ エ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例65	$^C \delta$ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
8		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ エ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例67	$^C \delta$ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.96 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
9		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ク ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ビ ロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例69	$^D \delta$ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)

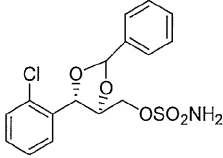
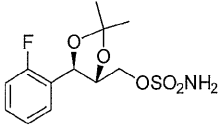
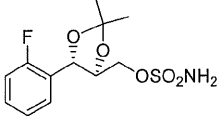
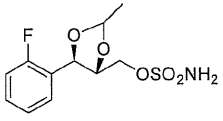
10

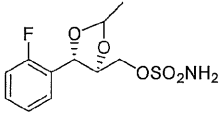
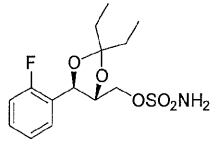
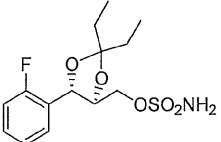
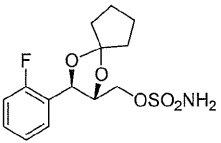
20

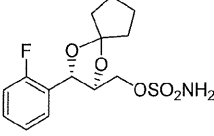
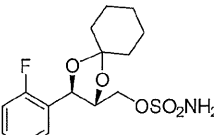
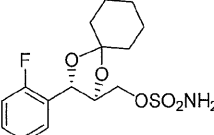
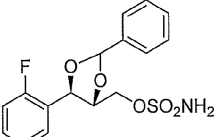
30

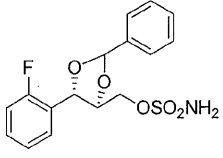
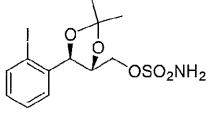
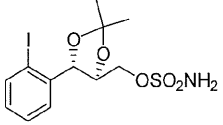
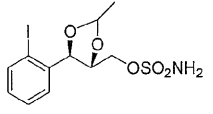
40

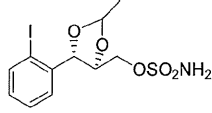
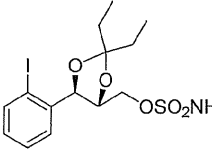
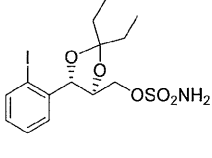
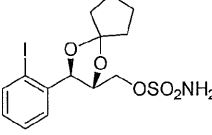
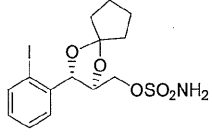
10		<p>(2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	製造例71	$^{\text{D}}\delta$ 1.64~1.75 (m, 4H), 1.85~19.9 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)	10
11		<p>(2R, 3R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	製造例73	$^{\text{D}}\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59(t, J=8.0, 1H), 6.6 8 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)	20
12		<p>(2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	製造例75	$^{\text{D}}\delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)	30
13		<p>(4R, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート</p>	製造例77	$^{\text{D}}\delta$ 4.25 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.55(d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)	40

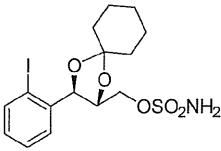
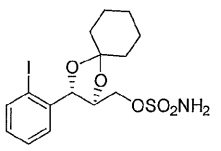
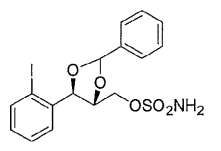
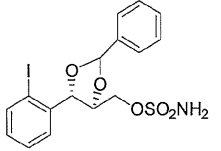
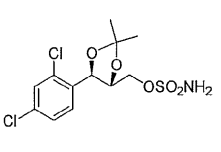
14		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ク ロ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例79	δ 4.28 (dt, J=3.3, J=5.7, 1H), 4.58 (d, J=5.7, 1H), 4.75 (d, J=3.3, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)	10
15		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例13	δ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23(d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)	20
16		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例15	δ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23(d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J=8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)	30
17		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ァ メ ー ト</p>	製造例84	δ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.08 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).	40

18		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 2 - メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例86	$^D \delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.18 (d, J=7.0, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).	10
19		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ エ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例88	$^C \delta$ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.68 (d, J=8.4, 1H), 7.04-7.56 (m, 4H)	20
20		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ エ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例90	$^C \delta$ 1.59 (s, 10H), 4.14 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.4, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (t, J=8.4, 1H), 6.65 (d, J=8.4, 1H), 7.04-7.60 (m, 4H)	30
21		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例92	$^D \delta$ 1.64-1.72 (m, 4H), 1.84-19.8 (m, 4H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 5.25 (d, J=7.2, 1H), 7.34-7.62 (m, 6H)	40

22		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ スピロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例94	$^{\circ} \delta$ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J=7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)	10
23		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ スピロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例96	$^{\circ} \delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)	20
24		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ スピロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例98	$^{\circ} \delta$ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J=8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J=8.0, 1H), 6.68 (d, J=8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)	30
25		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	製造例 100	$^{\circ} \delta$ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4 .59(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3. 3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25(m, 1H), 7.76(m, 1H)	40

26		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 102</p>	$^{\text{D}}\delta$ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4.59(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3.3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25(m, 1H), 7.76(m, 1H)	10
27		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨ ー ド フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例21</p>	$^{\text{D}}\delta$ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H), , 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)	20
28		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨ ー ド フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例23</p>	$^{\text{D}}\delta$ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H), , 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J=8.0, 1H)	30
29		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨ ー ド フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 107</p>	$^{\text{D}}\delta$ 1.40 (d, J=6.4, 3H), 4.7 (d, J=3.2, 2H), 5.46 (m, J=6.4, 1H), 4.22 (dt, J=3.3, J=7.0, 1H), 5.10 (d, J=7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J=1.2, J=7.6, 1H).	30

30		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	<p>製造例 109</p>	<p>$^D\delta$ 1.40 (d, $J=6.4$, 3H), 4.7 (d, $J=3.2$, 2H), 5.46 (m, $J=6.4$, 1H), 4.22 (dt, $J=3.3$, $J=7.0$, 1H), 5.08 (d, $J=7.0$, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (dd, $J=1.2$, $J=7.6$, 1H).</p>	10
31		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 111</p>	<p>$^C\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.13~7.56(m, 4H)</p>	20
32		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 113</p>	<p>$^C\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.13~7.56(m, 4H)</p>	30
33		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ ロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 115</p>	<p>$^D\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.13~7.56(m, 4H)</p>	40
34		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ ロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 117</p>	<p>$^D\delta$ 1.46~1.92(m, 8H), 3.96- 4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.22(d, $J=7.0$, 1H), 7.13~7.59(m, 4H)</p>	40

35		(2R, 3R) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン-2 -イル) メチルスルファ メート	製造例 119	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4.02 -4.31(m, 2H), 4.51(q, $J=7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.65(m, 4H)	
36		(2S, 3S) - 3 - (2-ヨードフェニル) - 1, 4-ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン-2 -イル) メチルスルファ メート	製造例 121	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4. 02~4.31(m, 2H), 4.51(q, J $=7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J=7.0$, 1H), 7.19~7.6m, 4H)	10
37		(4R, 5R) - 5 - (2-ヨードフェニル) - 2-フェニル-1, 3 -ジオキソラン-4-イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 123	$^{\text{D}}\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)	20
38		(4S, 5S) - 5 - (2-ヨードフェニル) - 2-フェニル-1, 3 -ジオキソラン-4-イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 125	$^{\text{D}}\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)	30
39		(4R, 5R) - 5 - (2, 4-ジクロロフェ ニル) - 2, 2-ジメチ ル-1, 3-ジオキサラ ン-4-イル) メチルス ルファメート	製造例38	$^{\text{C}}\delta$ 1.27(s, 6H), 3.90- 4.15(m, 2H), 4.37(q, $J=7.0$, 1H), 4.79(s, 2H), 5.12(d, $J=7.0$, 1H), 7.29~7.42 (m, 2H), 7.79(s, 1H).	40

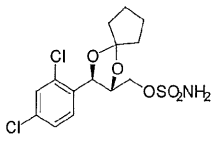
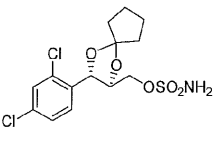
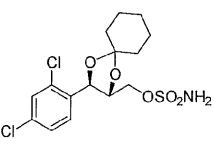
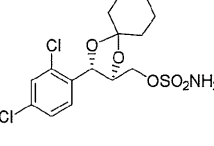
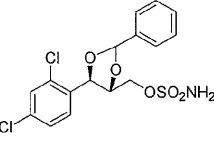
40		<p>((4 S, 5 S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	製造例31	$^{\circ}\delta$ 1.27(s,6H),3.90-4.15(m,2H),4.37(q, $J=7.0$,1H),4.79(s,2H),5.12(d, $J=7.0$,1H),7.29~7.42(m,2H),7.79(s,1H).
41		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	製造例 127	$^{\circ}\delta$ 1.40(s,3H),3.81-4.08(m,2H),4.25(q, $J=7.0$,1H),4.81(s,2H),5.03(q, $J=6.8$,1H),5.12(d, $J=7.0$,1H),7.21~7.27(m,2H),7.70(s,1H).
42		<p>((4 S, 5 S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	製造例 129	$^{\circ}\delta$ 1.40(s,3H),3.81-4.08(m,2H),4.25(q, $J=7.0$,1H),4.81(s,2H),5.03(q, $J=6.8$,1H),5.12(d, $J=7.0$,1H),7.21~7.27(m,2H),7.70(s,1H).
43		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	製造例 131	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59(q, $J=8.0$,4H),3.96-4.21(m,2H),4.42(q, $J=7.0$,1H),4.88(s,2H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.24~7.30(m,2H),7.73(s,1H).
44		<p>((4 S, 5 S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート</p>	製造例 133	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59(q, $J=8.0$,4H),3.96-4.21(m,2H),4.42(q, $J=7.0$,1H),4.88(s,2H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.24~7.30(m,2H),7.73(s,1H).

10

20

30

40

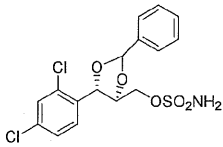
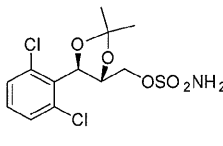
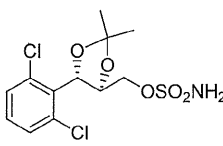
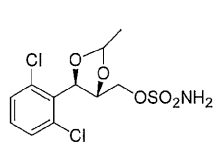
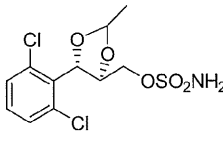
45		<p>((2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート</p>	<p>製造例 135</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.90(m,8H),3.79 ~4.05(m,2H),4.25(q,$J=7.0$, 1H),4.80(s,2H),5.11(d,$J=7.0$, 1H),7.28~7.34(m,2H), 7.76(s,1H).</p>
46		<p>((2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 4] ノナ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート</p>	<p>製造例 137</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.90(m,8H),3.79~ 4.05(m,2H),4.25(q,$J=7.0$, 1H),4.80(s,2H),5.11(d, $J=7.0$, 1H),7.28~7.34(m, 2H),7.76(s,1H).</p>
47		<p>((2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート</p>	<p>製造例 139</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 3.78~4.03(m,2H),4.22(q, $J=7.0$, 1H),4.78(s,2H), 5.07(d,$J=7.0$, 1H),7.26~ 7.32(m,2H),7.77(s,1H).</p>
48		<p>((2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 1, 4 - ジオキ サスピロ [4, 5] デカ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート</p>	<p>製造例 141</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 3.78~4.03(m,2H),4.22(q, $J=7.0$, 1H),4.78(s,2H), 5.07(d,$J=7.0$, 1H),7.26~ 7.32(m,2H),7.77(s,1H).</p>
49		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 143</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 3.96~4.21(m,2H),4.42 (q,$J=7.0$, 1H),4.88(s,2H), 5.17(d,$J=7.0$, 1H),5.97 (s,1H),7.14~7.39(m,8H)</p>

10

20

30

40

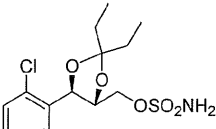
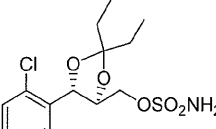
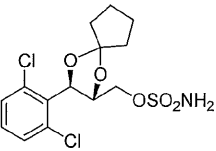
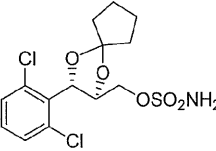
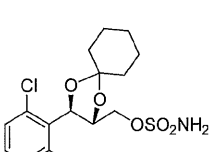
50		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 4 -ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 145	^D δ 3.96-4.21(m,2H),4.42 (q, J=7.0, 1H),4.88(s,2H), 5.17(d, J=7.0, 1H),5.97 (s, 1H),7.14~7.39(m,8H)
51		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルフアメート	製造例41	^C δ δ 1.27(s,6H),3.96- 4.21(m,2H),4.42(q, J=7.0, 1H),4.88(s,2H),5.17(d, J=7.0 , 1H),7.45~7.58(m,3H).
52		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) メチルス ルフアメート	製造例35	^C δ δ 1.27(s,6H),3.96- 4.21(m,2H),4.42(q, J=7.0, 1H),4.88(s,2H),5.17(d, J=7.0 , 1H),7.45~7.58(m,3H).
53		((4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 147	^D δ 1.40(s,3H),3.88~4.13 (m,2H),4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s,2H),5.07(q, J=6.8, 1H),5.21(d, J=7.0, 1H), 5.97(s, 1H),7.45~7.58 (m,3H).
54		((4 S, 5 S) - 5 - (2, 6 -ジクロロフェ ニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 149	^D δ 1.40(s,3H),3.88~4.13 (m,2H),4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s,2H),5.07(q, J=6.8, 1H), 5.21(d, J=7.0, 1H),5.97 (s, 1H),7.45~7.58(m,3H).

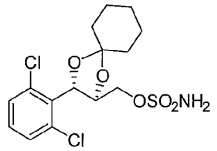
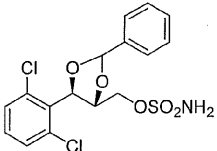
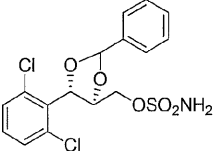
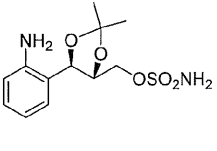
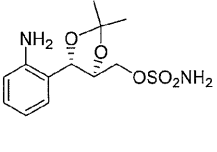
10

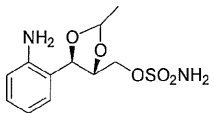
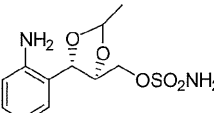
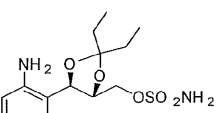
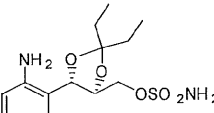
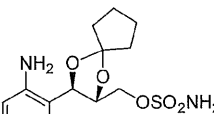
20

30

40

55		(4R, 5R) - 5 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 151	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.86~4.11(m, 2H), 4.49(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).	
56		(4S, 5S) - 5 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2, 2-ジエチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 153	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 3.86~4.11(m, 2H), 4.49(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).	10
57		(2R, 3R) - 3 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル) メチルスルファメート	製造例 155	$^{\circ}\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~4.24(m, 2H), 4.45(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).	20
58		(2S, 3S) - 3 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ[4, 4]ノナン-2-イル) メチルスルファメート	製造例 157	$^{\circ}\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~4.24(m, 2H), 4.45(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).	30
59		(2R, 3R) - 3 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-2-イル) メチルスルファメート	製造例 159	$^{\circ}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).	40

60		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェ ニル) - 1 , 4 - ジオキ サスピロ [4 , 5] デカ ン - 2 - イル) メチルス ルファメート</p>	<p>製造例 161</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45 ~7.58(m, 3H).</p>	10
61		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 163</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s , 1H), 7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7 .58(m, 3H).</p>	20
62		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 6 - ジクロロフェ ニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 165</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21 (m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s , 1H), 7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7 .58(m, 3H).</p>	30
63		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例47</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7$.02, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m , 4H).</p>	40
64		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例51</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt , $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, J =7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7. 13(m, 4H).</p>	

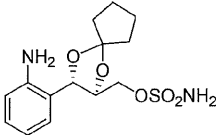
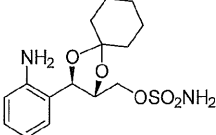
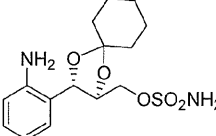
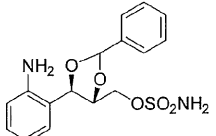
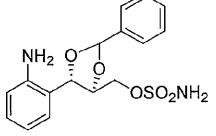
67		(4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 206	^D δ 1.40(d, J=6.8, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 5.07(q, J=7 .0, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 6.2 7(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H).
68		(4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 207	^D δ 1.40(d, J=6.8, 3H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (q, J=7.0, 1H), 5.07(q, J=7.0, 1 H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H)
69		(4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例208	^C δ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H) , 6.27(s, 2H), 6.71~7.14(m, 4H)
70		(4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート	製造例 209	^C δ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H) , 6.27(s, 2H), 6.71~7.14(m, 4H)
71		(2R, 3R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスル ファメート	製造例 210	^D δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J= 3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 6 .27(s, 2H), 6.70~7.11(m, 4H)

10

20

30

40

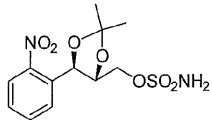
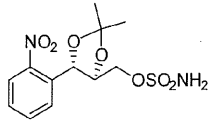
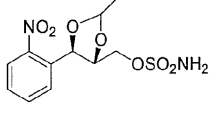
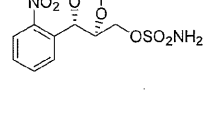
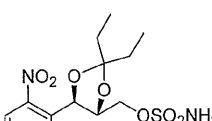
72		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ ロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	<p>製造例 211</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H),1.65~ 1.90(m,2H),2.0(s,2H),3.96~4 .21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),6 .27(s,2H),6.70~7.11(m,4H)</p>
73		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ ロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	<p>製造例 212</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H),2.0 (s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.43 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),6.25(s,2H),6.71 ~7.12(m,4H).</p>
74		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピ ロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート</p>	<p>製造例213</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H),2.0 (s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.43 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),6.25(s,2H),6.71 ~7.12(m,4H)</p>
75		<p>((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト</p>	<p>製造例214</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s,2H),3.96~4.21 (m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),5.79 (s,1H),6.27(s,2H),6.73~6.74 (m,2H),7.11~7.13(m,2H),7.36 ~7.38(m,5H).</p>
76		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニ ル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例 215</p>	<p>$^{\text{D}}\delta$ 2.0(s,2H),3.96~4.21 (m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),5.79 (s,1H),6.27(s,2H),6.73~6.74 (m,2H),7.11~7.13(m,2H),7.36 ~7.38(m,5H).</p>

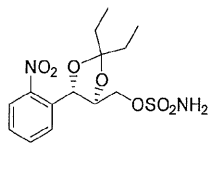
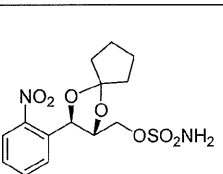
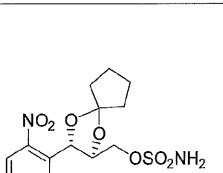
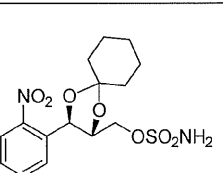
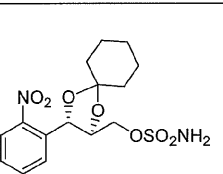
10

20

30

40

77		((4 R, 5 R) - 5 - - (2 - ニトロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチ ルスル ファメート	製造例 46	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)	
78		((4 S, 5 S) - 5 - - (2 - ニトロフェニ ル) - 2, 2 - ジメチ ル - 1, 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチ ルスル ファメート	製造例 50	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	10
79		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニ ル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 167	$^{\text{D}}\delta$ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	20
80		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニ ル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート	製造例 169	$^{\text{D}}\delta$ 1.40(d, $J=6.8$, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 5.07(q, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	30
81		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニ ル) - 2, 2 - ジエチ ル - 1, 3 - ジオキソ ラン - 4 - イル) メチ ルスル ファメート	製造例 171	$^{\text{C}}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59(q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	40

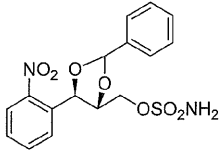
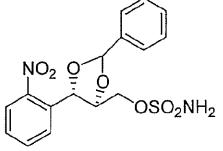
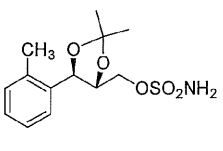
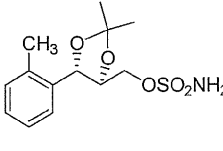
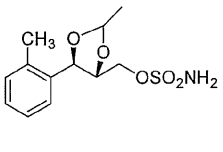
82		<p>((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニ ト ロ フ ェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ エ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 173</p>	<p>^cδ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59 (q, J=8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)</p>
83		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ニ ト ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 175</p>	<p>^dδ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J= 3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).</p>
84		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ニ ト ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 4] ノ ナ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 177</p>	<p>^dδ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, J=7.02, J= 3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).</p>
85		<p>((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ニ ト ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 179</p>	<p>^dδ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).</p>
86		<p>((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ニ ト ロ フ ェ ニ ル) - 1 , 4 - ジ オ キ サ ス ピ ロ [4 , 5] デ カ ン - 2 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 181</p>	<p>^dδ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.17(d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).</p>

10

20

30

40

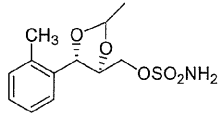
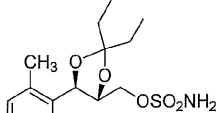
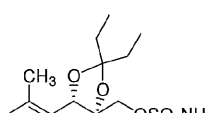
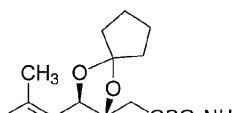
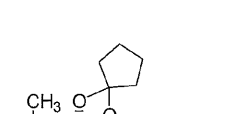
87		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート</p>	<p>製造例 183</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 2.0(s,2H),3.96~4.21 (m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),5.79 (s,1H),6.73~6.74(m,2H),7.11 ~7.13(m,2H),7.36~7.38(m,5H)</p>
88		<p>((4 S, 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート</p>	<p>製造例 185</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 2.0(s,2H),3.96~4.21 (m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.2$ 7,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),5.79 (s,1H),6.73~6.74(m,2H),7.11 ~7.13(m,2H),7.36~7.38(m,5H)</p>
91		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例56</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.38(s,3H),1.40(s,3H),2.2 4(s,3H),4.29(d, $J=3.3$,2H),4. 74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$,1H),5.06 (d, $J=7.0$,1H),5.52(s,2H),7.1 3~7.29(m,4H)</p>
92		<p>((4 S, 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファメート</p>	<p>製造例59</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.38(s,3H),1.40(s,3H),2.2 4(s,3H),4.29(d, $J=3.3$,2H),4. 74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$,1H),5.06 (d, $J=7.0$,1H),5.52 (s,2H),7.13~7.29(m,4H)</p>
93		<p>((4 R, 5 R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル) メチルスルファメ ート</p>	<p>製造例 187</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.40(d, $J=6.4$,3H),2.24(s,3 H),4.27(dt, $J=7.0$, $J=3.3$,1H), 4.70(d, $J=3.3$,2H),5.13(d, $J=7$.0,1H),5.40(q, $J=6.4$,1H),5.5 2(s,2H),7.13~7.29(m,4H)</p>

10

20

30

40

94		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -メチルフェニル) - 2 -メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 -イ ル) メチルスルファ メート	製造例 189	$^c \delta$ 1.40(d, $J=6.4$, 3H), 2.24(s, 3H), 4.27(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.70(d, $J=3.3$, 2H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.40(q, $J=6.4$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H)
95		((4 R, 5 R) - 5 - (2 -メチルフェニル) - 2, 2 -ジエチル - 1, 3 -ジオキソラン - 4 -イル) メチルスル ファ メート	製造例 191	$^c \delta$ 1.05(t, $J=6.8$, 3H), 1.15(t, $J=6.8$, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2H), 4.75(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
96		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -メチルフェニル) - 2, 2 -ジエチル - 1, 3 -ジオキソラン - 4 -イル) メチルスル ファ メート	製造例 193	$^c \delta$ 1.05(t, $J=6.8$, 3H), 1.15(t, $J=6.8$, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2H), 4.75(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
97		((2 R, 3 R) - 3 - (2 -メチルフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 -イル) メチルスル ファ メート	製造例 195	$^c \delta$ 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, $J=3.267$, 2H), 4.36(dt, $J=7.1$, $J=3.3$, 1H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
98		((2 S, 3 S) - 3 - (2 -メチルフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 4] ノナン - 2 -イル) メチルスル ファ メート	製造例 197	$^c \delta$ 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, $J=3.267$, 2H), 4.36(dt, $J=7.1$, $J=3.3$, 1H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)

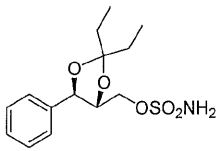
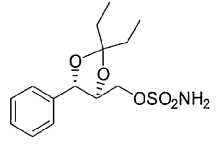
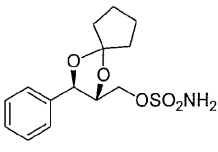
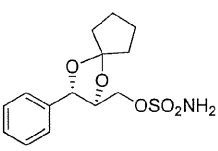
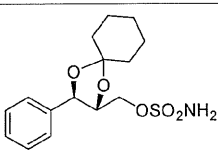
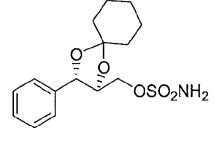
10

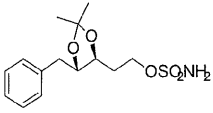
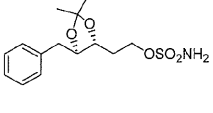
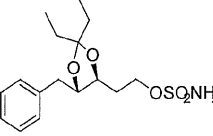
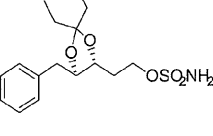
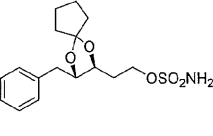
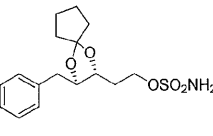
20

30

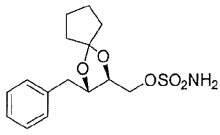
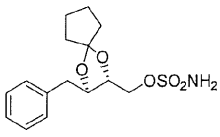
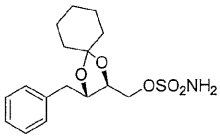
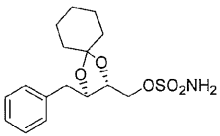
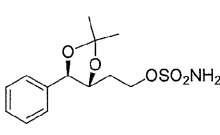
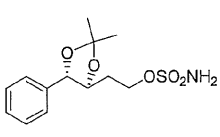
40

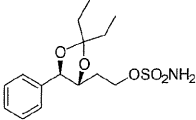
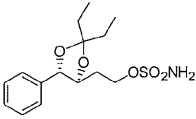
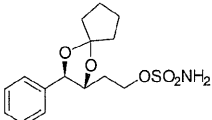
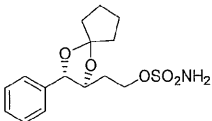
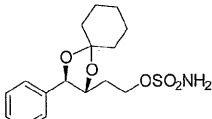
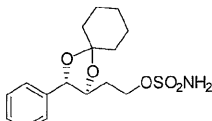
99		((2 R, 3 R) - 3 - (2 -メチルフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 199	$^c \delta$ 1.40~1.49(m,2H), 1.53~1.60 (m,4H), 1.61~2.09(m,4H), 2.24 (s,3H), 4.23(d, $J=3.3, 2H$), 4.7 5(dt, $J=7.0, J=3.3, 1H$), 5.10(d , $J=7.0, 1H$), 5.62(s,2H), 7.13~ 7.30(m,4H)	
100		((2 S, 3 S) - 3 - (2 -メチルフェニル) - 1, 4 -ジオキサスピ ロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファ メート	製造例 201	$^c \delta$ 1.40~1.49(m,2H), 1.53~1.60 (m,4H), 1.61~2.09(m,4H), 2.24 (s,3H), 4.23(d, $J=3.3, 2H$), 4.7 5(dt, $J=7.0, J=3.3, 1H$), 5.10(d , $J=7.0, 1H$), 5.62(s,2H), 7.13~ 7.30(m,4H)	10
101		((4 R, 5 R) - 5 - (2 -メチルフェニル) - 2 -フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 203	$^c \delta$ 2.24(s,3H), 4.35(d, $J=3.3, 2$ H), 4.64(d, $J=5.7, 1H$), 4.75(dt , $J=5.7, J=3.3, 1H$), 5.59(m, 1H) , 5.78(s,2H), 7.13~7.29(m,4H) , 7.33(ddt, $J=7.7, J=7.5, J=1.5$, 1H), 7.40~7.75(m,4H)	20
102		((4 S, 5 S) - 5 - (2 -メチルフェニル) - 2 -フェニル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イ ル) メチルスルファメー ト	製造例 205	$^c \delta$ 2.24(s,3H), 4.35(d, $J=3.3, 2$ H), 4.64(d, $J=5.7, 1H$), 4.75(dt , $J=5.7, J=3.3, 1H$), 5.59(m, 1H) , 5.78(s,2H), 7.13~7.29(m,4H) , 7.33(ddt, $J=7.7, J=7.5, J=1.5$, 1H), 7.40~7.75(m,4H)	30
105		((4 R, 5 R) - 5 - フェニル - 2, 2 -ジメ チル - 1, 3 -ジオキサ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 219	$^d \delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H) , 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H) , 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)	
106		((4 S, 5 S) - 5 - フェニル - 2, 2 -ジメ チル - 1, 3 -ジオキサ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 222	$^d \delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s,3H) , 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2H) , 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)	40

107		((4 R, 5 R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 224	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59 (q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	
108		((4 S, 5 S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 226	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59 (q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	10
109		((2 R, 3 R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 228	$^{\circ}\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	20
110		((2 S, 3 S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 230	$^{\circ}\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	30
111		((2 R, 3 R) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 232	$^{\circ}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17 (d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
112		((2 S, 3 S) - 3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 234	$^{\circ}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17 (d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	40

113		2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 241	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H),1.40(s,3H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H)	
114		2-((4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 244	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H),1.40(s,3H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H).	10
115		2-((4S,5S)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 247	$^{\text{C}}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59(q, $J=8.0$,4H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H).	20
116		2-((4R,5R)-5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 250	$^{\text{C}}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$,6H),1.59(q, $J=8.0$,4H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H).	
117		2-((2S,3S)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 252	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H),1.65~1.90(m,2H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H).	30
118		2-((2R,3R)-3-ベンジル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 254	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H),1.65~1.90(m,2H),2.0(s,2H),3.96~4.21(m,2H),4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$,1H),5.17(d, $J=7.0$,1H),7.62~7.64(m,2H),7.77~7.90(m,2H).	40

119		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチ ルスルファメート	製造例 256	$^D \delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
120		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスルファメート	製造例 258	$^D \delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	10
121		((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメ チル - 1 , 3 - ジオキノ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 262	$^D \delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	20
122		((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメ チル - 1 , 3 - ジオキノ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 271	$^D \delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
123		((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエ チル - 1 , 3 - ジオキノ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 264	$^C \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59(q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	30
124		((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエ チル - 1 , 3 - ジオキノ ラン - 4 - イル) メチル スルファメート	製造例 273	$^C \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59(q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	40

125		((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 4] ノ ナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 266	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
126		((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 4] ノ ナン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 275	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).	10
127		((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 268	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).	20
128		((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオ キサスピロ [4 , 5] デ カン - 2 - イル) メチル スルファメート	製造例 277	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).	
129		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 285	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H)	30
130		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオ キソラン - 4 - イル) エ チルスルファメート	製造例 289	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	40

131		2-((4R, 5R)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 291	$^c \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59(q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	
132		2-((4S, 5S)-5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート	製造例 297	$^c \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59(q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	10
133		2-((2R, 3R)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 293	$^d \delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	20
134		2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 299	$^d \delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)	30
135		2-((2R, 3R)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 295	$^d \delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
136		2-((2S, 3S)-3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)エチルスルファメート	製造例 301	$^d \delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02, J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	40

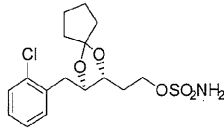
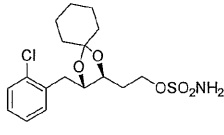
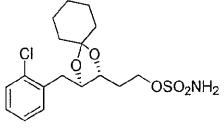
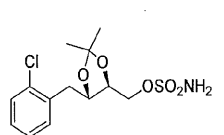
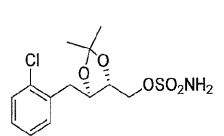
137		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベン ジル) - 2 , 2 - ジメチ ル - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イル) エチルス ルファメート	製造例308	$^{\circ}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m, 2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
138		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 311	$^{\circ}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m, 2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
139		2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 314	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
140		2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルスル ファメート	製造例 317	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
141		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファメート	製造例 319	$^{\circ}\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

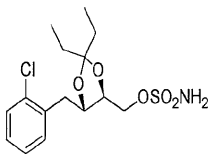
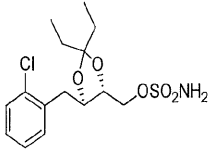
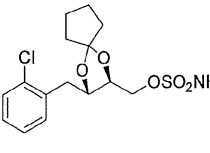
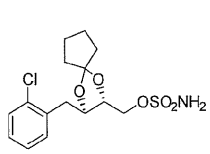
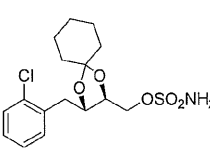
10

20

30

40

142		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 321	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H)	
143		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 323	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).	10
144		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 325	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m,10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).	20
145		((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスル ファミート	製造例 329	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	30
146		((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジ ル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルスル ファミート	製造例 338	$^{\text{D}}\delta$ 1.27(s,6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s,2H), 3.96~4.21(m,2 H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) , 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.6 4(m,2H), 7.77~7.90(m,2H).	40

147		((4 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファ アメート	製造例 331	$^c \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59 (q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
148		((4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファ アメート	製造例 340	$^c \delta$ 0.90(t, $J=8.0, 6H$), 1.59 (q, $J=8.0, 4H$), 2.0(s, 2H), 3.96 ~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$) , 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
149		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメ ート	製造例 333	$^D \delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65 ~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~ 4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, J $=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m , 2H).
150		((2 R, 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメ ート	製造例 342	$^D \delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~ 1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4 .21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, J $=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7 .62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
151		((2 S, 3 S) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメ ート	製造例 335	$^D \delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27, 1H$), 5.17(d, $J=7.0, 1H$), 7.62~7.64(m, 2H) , 7.77~7.90(m, 2H).

10

20

30

40

152		(2R, 3R) - 3 - (2-クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート	製造例 344	$^{\circ}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	
153		2 - ((4R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 352	$^{\circ}\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	10
154		2 - ((4S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 356	$^{\circ}\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	20
155		2 - ((4R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 358	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	30
156		2 - ((4S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) エチルスルファメート	製造例 364	$^{\circ}\delta$ 0.90(t, $J=8.0$, 6H), 1.59 (q, $J=8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).	40

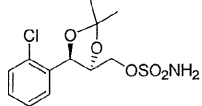
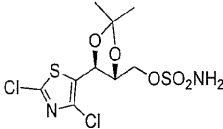
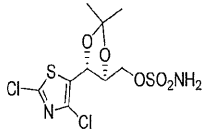
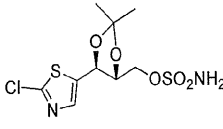
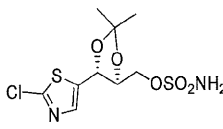
157		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 360	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).
158		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 366	$^{\text{D}}\delta$ 1.46~1.56(m,6H), 1.65~ 1.90(m,2H), 2.0(s,2H), 3.96~4 .21(m,2H), 4.42(dt, $J=7.02$, $J=$ 3.27, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7 .62~7.64(m,2H), 7.77~7.90(m, 2H).
159		2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 362	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).
160		2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニ ル) - 1 , 4 - ジオキサ スピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) エチルスル ファミート	製造例 368	$^{\text{D}}\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0 (s,2H), 3.96~4.21(m,2H), 4.42 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,2H) , 7.77~7.90(m,2H).
161		((4 R , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルー - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスル ファミート	製造例 379	$^{\text{C}}\delta$ 1.53 (s,3H), 1.66 (s,3H), 3.14~3.06 (m,2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83~4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.35~7.16 (m,8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)

10

20

30

40

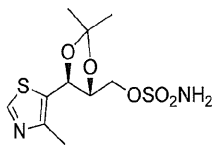
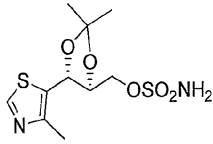
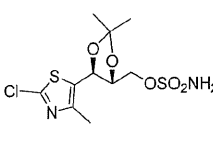
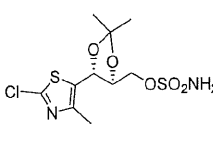
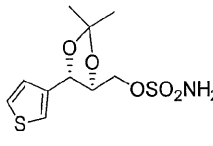
162		<p>((4 S , 5 R) - 5 - (2 - ク ロ ロ フェ ニ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 432</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.68-3.88 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.88- 4.93 (m, 1H), 5.64 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.29-7.66 (m, 4H)</p>
163		<p>((4 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジ ク ロ ロ チ ア ゾ ー ル - 5 - イ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 383</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.21-4.24(m, 1H), 4.25~4. 27(m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(brs, 2H).</p>
164		<p>((4 S , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジ ク ロ ロ チ ア ゾ ー ル - 5 - イ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 386</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H) , 4.21~4.24(m, 1H), 4.25~4.27 (m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(brs, 2H).</p>
165		<p>((4 R , 5 S) - 5 - (2 - ク ロ ロ チ ア ズ ー ル - 5 - イ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 390</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H) , 4.16~4.19(m, 1H), 4.20~4.22(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7.65 (brs, 2H), 7.74(s, 1H).</p>
166		<p>((4 R , 5 S) - 5 - (2 - ク ロ ロ チ ア ズ ー ル - 5 - イ ル) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - イ ル) メ チ ル ス ル フ ア メ ー ト</p>	<p>製造例 393</p>	<p>$^{\circ} \delta$ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H) , 4.16~4.19(m, 1H), 4.20~4.2 2(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7. 65(brs, 2H), 7.74(s, 1H).</p>

10

20

30

40

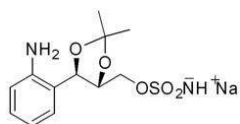
167		((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 397	$^{\text{D}}\delta$ 1.43(s,3H), 1.47(s,3H), 2.39(s,3H), 4.06~4.10(m, 1H), 4.13(d, $J=4.0$, 2H), 5.27(d, $J=8.0$, 1H), 7.62(brs, 2H), 9.04(s, 1H)	
168		((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 400	$^{\text{D}}\delta$ 1.42(s,3H), 1.47(s,3H), 2.39(s,3H), 4.08~4.11(m, 1H), 4.13(d, $J=4.0$, 2H), 5.27(d, $J=8.0$, 1H), 7.62(brs, 2H), 9.04(s, 1H).	10
169		((4 R, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 401	$^{\text{D}}\delta$ 1.43(s,3H), 1.44(s,3H), 2.33(s,3H), 4.11~4.25(m, 1H), 4.15(d, $J=4.4$, 2H), 5.22(d, $J=8.0$, 1H), 7.62(brs, 2H).	20
170		((4 S, 5 R) - 2, 2-ジメチル-5-(2-クロロ-4-メチルチアゾール-5-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 402	$^{\text{D}}\delta$ 1.43(s,3H), 1.44(s,3H), 2.33(s,3H), 4.11~4.25(m, 1H), 4.15(d, $J=4.4$, 2H), 5.22(d, $J=8.0$, 1H), 7.62(brs, 2H).	30
171		((4 S, 5 S) - 2, 2-ジメチル-5-(チオフェン-3-イル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルスルファメート	製造例 406	$^{\text{D}}\delta$ 1.41(s,3H), 1.45(s,3H), 4.05~4.15(m, 2H), 4.54~4.71(m, 1H), 4.94(d, $J=7.6$, 1H), 7.03(d, $J=3.6$, 1H), 7.14(s, 1H), 7.22(brs, 2H), 7.42(d, $J=3.6$, 1H)	40

172		(4S, 5R)-2,2-ジメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 410	^D δ 1.51(s,3H), 1.54(s,3H), 4.11~4.14(m,2H), 4.16~4.18(m,1H), 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.05(dd, J=3.6, J=10.0, 2H), 7.63(brs, 2H)
173		(5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 415	^D δ 1.39(s,3H), 1.48(s,3H), 4.16~4.21(m,2H), 4.27~4.22(m,1H), 5.23(d, J=8.0, 1H), 7.37(br s, 2H), 7.62(d, J=4.0, 1H), 8.59(d, J=4.0, 1H) 8.66(s, 1H)
174		(5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 420	^D δ 1.47(s,3H), 1.54(s,3H), 4.23~4.30(m,2H), 4.40(s, 1H), 5.25(d, J=8.0, 1H), 7.58(brs, 2H), 7.59(s, 1H), 8.53(d, J=5.2, 1H), 8.75(s, 1H)
175		2,2-ジメチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 424	^C δ 1.32(s,3H), 1.35(s,3H), 3.86~3.90(m, 1H), 4.06~4.14(m,2H), 4.82(d, J=8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.63(s, 2H), 8.95(s, 1H).
176		(2,2-ジメチル-5-(2-クロロピリミジン-5-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート	製造例 428	^C δ 1.29(s,3H), 1.33(s,3H), 3.86~3.90(m, 1H), 4.10~4.18(m,2H), 4.62(d, J=8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.67(s, 2H).

^C: CDCl₃, ^D: DMSO

【0484】

実施例65: ナトリウム((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルホニル)アミド



蒸留水(55ml)中に((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート(実施例63、5.5

10

20

30

40

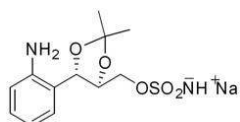
50

g) の攪拌溶液に 1 N NaOH (23 ml) を添加した上で、加熱した。30 分後、結果混合物を室温に冷却させ減圧下で濃縮した。EA (エチルアセテート、16.5 ml) 中に未精製生成物にエーテル (200 ml) を低温でゆっくり加えた。沈殿物をろ過してヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して標題化合物 (4.7 g、65~85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79~3.81 (m, 2H), 3.99~4.00 (m, 1H), 4.94 (d, J=8.4, 1H), 6.59~7.16 (m, 4H)

【0485】

実施例 66: ナトリウム ((4S, 5S)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルホニル)アミド

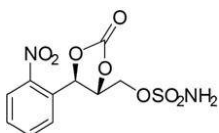


((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート (実施例 63) に代えて、((4R, 5R)-5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート (実施例 64) を用いたことを除いては、製造例 65 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (4.23 g、65~85%) を収得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79~3.81 (m, 2H), 3.99~4.00 (m, 1H), 4.94 (d, J=8.4, 1H), 6.59~7.16 (m, 4H)

【0486】

実施例 89: ((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート



EtOAc (50 ml) 中に ((4R, 5R)-5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート (実施例 77、5.2 g、16 mmol) の攪拌溶液に 3 N HCl (24.6 ml、80.0 mmol) を室温で加えた。上記混合物を 5 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。THF (35 ml) 中に攪拌した未精製生成物に CDI (2.91 g、17.9 mmol) を室温で加えた。上記混合物を 1 時間攪拌した。結果混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。未精製生成物を SiO₂ ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (2.6 g、60~80%) を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): 2.0 (s, 2H), 4.08~4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.47 (d, J=7.0, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H)

【0487】

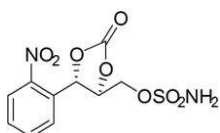
実施例 90: ((4S, 5S)-5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート

10

20

30

40

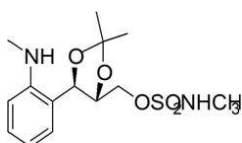


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 7 7) に代えて、((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 7 8) を用いたことを除いては、製造例 8 9 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 9 g 、 5 0 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 2.0 (s, 2H), 4.08~4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, $J=7.02$, $J=3.27$, 1H) 5.47 (d, $J=7.0$, 1H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.77~7.90 (m, 2H)

【 0 4 8 8 】

実施例 1 0 3 : ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート

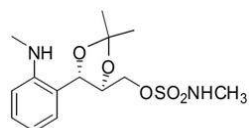


E t O H (1 0 m l) 中 に ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 6 3 、 0 . 6 8 g 、 2 . 2 5 m m o l) 及 び ベンゾトリアゾール (0 . 2 7 g 、 2 . 2 5 m m o l) の 攪 拌 溶 液 に ホルムアルデヒド (H_2O 中 1 0 w t % 、 0 . 6 2 m l 、 2 . 2 5 m m o l) 及 び NaBH_4 (0 . 0 8 5 g 、 2 . 2 5 m m o l) を 0 で ゆ っ く り 加 え た 。 結 果 混 合 物 を E t O A c で 希 釈 し 、 水 で 洗 浄 し て MgSO_4 で 乾 燥 さ せ 、 ろ 過 し て 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 未 精 製 生 成 物 を SiO_2 ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (0 . 3 g 、 3 0 ~ 5 0 %) を 生 成 し た 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99~7.20 (m, 4H)

【 0 4 8 9 】

実施例 1 0 4 : ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメチルスルファメート

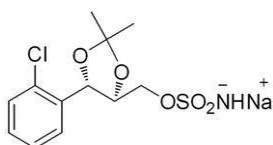


((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 6 3) に代えて、((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (実施例 6 4) を用いたことを除いては、製造例 1 0 3 と実質的に同様の方法により、標題化合物 (0 . 5 g 、 5 0 ~ 8 0 %) を取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99~7.20 (m, 4H)

【 0 4 9 0 】

実施例 1 7 7 : ナトリウム (((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) スルホニル) アミド



MTBE及びIPAの混合物(50ml、3:1、v/v)中に((4S,5S)-5-(2-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル sulfamate (実施例2、5.0g、15.5mmol)の攪拌溶液に6N NaOH水溶液(2.5ml、14.2mmol)を室温で添加した後、1時間0で攪拌した。結果混合物の溶媒を除去した。濃縮された残余物にH₂O及びIPAの混合物(15ml、1:2、v/v)を室温で添加した後、30分間攪拌した。混合物にMTBE(75ml)を添加した後、1時間0で攪拌した。固体生成物をろ過し自然乾燥して標題化合物を取得した(4.76g、70~90%)。

含水量: 1.54%、MP: 1^st 67.6~67.7、2nd 126.9
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.77 (dd, J=7.2, 11.2, 1H), 3.87 (dd, J=2.8, 11.2, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 5.09 (d, J=8.4, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.61 (dd, J=1.8, 7.4, 1H)

【0491】

実験例1: 完全プロイント抗原補強剤(Complete Freund's Adjuvant、CFA) - 誘導炎症性痛症モデルでの抗異質痛活性(Antiallodynic Activity)評価

雄スーブラグ - ダウリ(Sprague-Dawley)ラット(200-220g、Nara Bio、韓国)を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ24±2、50±10%に維持した。

【0492】

CFA-誘導炎症性痛症に少し変形されたNagakura et al。(2003)とGregory P. et al。(2010)の手順を導入した。CFA(sigma、米国)をイソフルレンとNO₂の流量比を4:4にして機体麻酔下で100µL体積で左の靴底(plantar)に注入した。模造(sham)対照群に100µLの生理食塩水を注入し、ピークル対照群は、ピークルの投与を除いて、CFA注入モデルと同様にした。

【0493】

触覚的敏感度(機械的異質痛、mechanical allodynia)をフォン・フレイモノフィラメント(von Frey monofilament)を利用して、処理前と後の評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、CFA-注入動物(n=4~6)、模造 - 手術動物(n=12)とピークル - 手術動物(n=17)を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバー(stainless steel mesh chamber)に置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足(ipsilateral hind paw)の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント(0.4、1、2、4、6、8、及び15g)で容量高低法(up-and-down method)(Dixon、1980)を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法(Dixon、1980)に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した: [Xth] log g = [vFr] log + ky、ここでは、[vFr]は、最後に使用されたフォン・フレイの力であり、k = 0.2249であり、これはフォン・フレイモノフィラメント間の平均間隔であり、(log単位で)、yは回避反応のパターンに応じた値である(Dixon、1980)。動物が最も高いフォン・フレイヘア(von Frey hair)(15g)に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

【0494】

実施例化合物の抗異質痛効果を10、30、及び60mg/kg(n=4~6)の服用量で、30%(v/v)PEGのピークルに体重あたり5µL/gの体積で腹腔内投与して評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム(0.5時間)で行った。

10

20

30

40

50

模造群（%対照）に対する相対値を計算して表4に示した。表4は、ラットでのCFA-誘導痛症モデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【 0 4 9 5 】

【 表 4 】

CFA-誘導痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	CFA モデル: ED50mg/kg	
1	#60 (21.1%, 0.5h)	10
2	5.9 (0.5h)	
3	#60 (24.0%, 0.5h)	
4	#60 (49.9%, 0.5h)	
6	#60 (22.4%, 0.5h)	
8	#40 (23.3%, 0.5h)	20
10	#60 (20.7%, 0.5h)	
12	#18 (48.8%, 0.5h)	
27	#18 (20.2%, 0.5h)	
28	#40 (17.8%, 0.5h)	
40	#60 (22.5%, 0.5h)	30
52	#60 (33.3%, 0.5h)	
66	#60 (16.5%, 1h)	
70	#40 (18.8%, 0.5h)	
72	#40 (22.6%, 0.5h)	
74	#60 (37.1%, 0.5h)	40
76	#40 (25.7%, 0.5h)	
90	#60 (15.6%, 0.5h)	
92	#18 (22.3%, 0.5h)	
104	#40 (24.1%, 0.5h)	
106	#18 (23.2%, 0.5h)	50
108	#40 (37.5%, 0.5h)	
110	#40 (42.7%, 0.5h)	
112	#40 (41.1%, 0.5h)	
114	#40 (29.8%, 0.5h)	
116	#40 (14.5%, 0.5h)	
118	#40 (25.0%, 0.5h)	
120	#40 (23.0%, 0.5h)	
122	#18 (22.3%, 0.5h)	
124	#40 (34.23%, 0.5h)	

126	#40 (43.47%, 0.5h)	
128	#18 (24.5%, 0.5h)	
130	#40 (19.4%, 0.5h)	
132	#40 (24.8%, 0.5h)	
134	#18 (71.1%, 0.5h)	
136	#18 (32.4%, 0.5h)	
138	#40 (32.7%, 0.5h)	10
140	#40 (37.4%, 0.5h)	
142	#40 (24.9%, 0.5h)	
144	#40 (36.6%, 0.5h)	
146	#40 (16.5%, 0.5h)	
148	#40 (15.5%, 0.5h)	
150	#40 (17.6%, 0.5h)	
152	#40 (34.9%, 0.5h)	
154	#40 (32.1%, 0.5h)	20
156	#40 (30.8%, 0.5h)	
158	#40 (29.8%, 0.5h)	
160	#40 (38.4%, 0.5h)	
163	#40 (23.1%, 0.5h)	
164	#60 (66.8%, 0.5h)	
165	>60 (Seizure)	
166	#60 (30.4%, 0.5h)	30
167	#60 (38.6%, 0.5h)	
168	#60 (77.2%, 0.5h)	
170	#60 (24.2%, 0.5h)	
171	#60 (29.8%, 0.5h)	
172	#60 (35.9%, 0.5h)	
173	#60 (33.9%, 0.5h)	
174	#60 (24.7%, 0.5h)	
175	#60 (44.4%, 0.5h)	40
176	#60 (40.0%, 0.5h)	
177	#15 (67.2%, 0.5h)	

ビーグル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【 0 4 9 6 】

実験例2：結紮モデル (Chung Model) での抗異質痛活性評価

雄スーブラグ - ダウリ (Sprague-Dawley) ラット (200-220g、Nara Bio、韓国) を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、

それぞれ 24 ± 2 、 $50 \pm 10\%$ に維持した。神経病手術（脊椎神経結紮、SNL）モデルをKimとChung（1992）に記載された方法に基づいて実施した。簡単に、動物をイソフルレーンと NO_2 の流量比を4:4にして機体麻酔した。左の腰椎管神経（lumbar spinal nerves）L5とL6を分離して、4-0シルク糸でしっかりくくり付けた。傷をゲンタマイシン抗生物質溶液（4mg/kg、体重当たり $4 \mu\text{L/g}$ ）で処理し、傷ついた筋肉をCat cut chrome4/0糸に縫合し、皮膚をDafilon4/0糸に縫合した。模造対照群を脊髄神経が露出されたのと同じ方法で準備したが、L5及びL6神経はくくり付けていなかった。しかし、ピークル対照群は、ピークルの投与を除いて、SNLモデルと同様にした。

【0497】

触覚的敏感度（機械的異質痛、mechanical allodynia）をフォン・フレイモノフィラメント（von Frey monofilament）を利用して、処理前と後の評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、SNL-手術動物（ $n = 4 \sim 6$ ）、模造 - 手術動物（ $n = 4 \sim 10$ ）とピークル - 手術動物（ $n = 4 \sim 13$ ）を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバー（stainless steel mesh chamber）に置いて試験ボックス内で30分間飼いなした。東側性後足（ipsilateral hind paw）の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント（0.4、1、2、4、6、8、及び15g）で容量高低法（up-and-down method）（Dixon、1980）を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法（Dixon、1980）に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した：

【0498】

すべての動物を、化合物投与前18時間の間絶食させた。実施例化合物の抗異質痛効果を様々な服用量（ $n = 5 \sim 6$ ）で、30%（v/v）PEG400又は20%（v/v）Tween80又は生理食塩水のピークルに体重あたり $5 \mu\text{L/g}$ の体積で腹腔内投与して評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム（0.5時間）で行った。

模造群（%対照）に対する相対値を計算して表5に示した。表4は、ラットでのSNLモデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0499】

10

20

30

【表 5】

SNL モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	SNL モデル: ED50mg/kg
2	18.2 (1h)
15	69.8 (0.5h)
16	24.6 (0.5h)
27	#50 (17.3%, 0.5h)
28	#90 (72.6%, 0.5h)
72	#50 (35.1%, 0.5h)
76	#90 (22.9%, 0.5h)
92	#50 (37.3%, 0.5h)
106	#50 (25.4%, 0.5h)
118	#90 (38.3%, 0.5h)
122	#50 (64.1%, 0.5h)
138	#90 (71.4%, 0.5h)
146	#90 (45.8%, 0.5h)

10

20

30

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0500】

実験例3: ねじり試験 (Writhing Test)

スルファメート誘導体化合物の痛症緩和効果を確認するために、ねじり試験を一般的な痛症動物モデルでFischer、L.G. et al.(2008)を参照して行った。

【0501】

ICRマウス(オス、24-28g; Orient Bio、韓国)を試験前の試験の部屋で1時間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を20mg / kg、体重当たり10 μL / gの服用量で経口投与した(n = 3~5 / 群)。すべての化合物を30% (v / v) PEG 400又は20% (v / v) Tween 80のビークルに溶解させた。対照群を化合物なしでビークルのみ処理した。

40

【0502】

化合物投与1時間後に、体重当たり10 μL / gの服用量で0.6%酢酸をマウスに腹腔投与した。動物をケージで5分間飼いならした。5分間飼いならされた後、ねじり(腹部収縮)の数を15分間Korzeniewska-Rybicka、I. et al.(1998)を参考にして係数し、対照群と比較した。

50

対照群（%対照）に対する相対値を計算して、表6に示した。

【0503】

【表6】

ねじり試験の実施例化合物の効果

実施例 No	ねじり試験: ED50mg/kg	
2	28.4 (0.5h)	
12	#50 (37.7%, 0.5h)	10
15	#20 (74.4%, 0.5h)	
27	#50 (48.2%, 0.5h)	
28	#90 (66.0%, 0.5h)	
72	#50 (38.1%, 1h)	20
76	#90 (40.5%, 0.5h)	
106	#50 (26.4%, 1h)	
108	#90 (23.9%, 1h)	
112	#90 (14.0%, 0.5h)	
122	#50 (48.8%, 1h)	30
128	#50 (44.6%, 1h)	
134	#50 (9.6%, 0.5h)	
136	#50 (49.8%, 0.5h)	
138	#90 (35.8%, 0.5h)	
140	#90 (47.5%, 1h)	40
154	#90 (73.8%, 0.5h)	
156	#90 (23.9%, 1h)	

ピークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0504】

実験例4：手術後 - 誘導痛症モデルでの抗異質痛活性評価

総201匹のラット、300-320gの雄スーブラグ - ダウリラット (Orient Bio、韓国) を使用した (表7に列挙)。ラットを手術前少なくとも3日間飼いならし、手術前に食べ物と水を自由に食べるようにした (室温と湿度をそれぞれ 24 ± 2 、 $50 \pm 10\%$ で維持)。手術後、モデルの手術実行の手順にBrennan et al (1996) を適用した。まず、異質痛症を有するラット (8g未満の臨界値) を前 - フォンフレイ試験から除いた。手術後手術 (post-operation surgery) の間に、ラットを2%のイソフルレーンに機体麻酔した。ラットを板に顔を下にしたまま寝かせて低体温症に備えて、 37 で固定した。足の東側性の靴底側 (左) を10%ポビドン - ヨウ素溶液で消毒された方法 (sterile manner) で準備した。縦方向の切開 (1cm) (図2-A) をブレード (番号11) で皮膚と足の東側性の靴底側のカバー部分を貫通して、かかとの近位端の下0.5cmからつま先まで拡張して実施した。ラットの足裏の筋肉を持ち上げて縦方向に切開した (図2-B)。軽く圧力を加えて止血した後、皮膚を逆に2つのマットレス縫合 (4-0 Dafilon) した (図2-C)。傷口を10%ポビドン - ヨウ素溶液ガーゼで覆って、抗生物質 (ゲンタマイシン、8mg / kg、ip) を注入した。手術後1日に、縫合糸をハロセン麻酔下で、約30時間後に除去した。

10

【0505】

回復2-3日後、前 - フォン・フレイ試験で良い反応を有するラット (4g未満の臨界値) を選択した。上記反応に応じて、同じ平均反応を持つそれぞれ3つの群に分けた：1群、手術後及び薬物処理；2群、手術後及びピークル処理；3群、手術後無し及びピークル処理。本研究では、2群を模造対照群 (陽性) とした。2群を手術後の痛症発生の失敗可能性を確認するために使用した。

20

【0506】

効能測定のために、C群の臨界値を100%効能で指定して、C群に対してA群の臨界値のパーセント (それぞれの異なる投与量レベルに対して) を効能として計算した。効能値に基づいて、ED50をログ フィーティング (log fitting) を利用して計算した。明らかなED50がない場合に、最も高く試験された投与量又は最も高く試験された投与量より大きい値でパーセント効能を示した。

【0507】

痛症臨界値試験のために、すべての動物をステンレスメッシュチャンバーに置いて試験ボックス内で30分の間で飼いならした。東側性後足に対する触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4、6、8、及び15g) で容量高低法 (Dixon、1980) を用いて3回測定した。それぞれの足の50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォンフレイの力であり、 $k = 0.2249$ で、これは、フォンフレイモノフィラメント間の平均間隔であり、(log単位で)、 y は回避反応のパターンに応じた値である (Dixon、1980)。動物が最も高いフォンフレイヘア (15g) に対して反応がない場合は、足を18.4gの値で指定した。

30

【0508】

薬物を実施例2に対して30%PEG400、プレガバリンに対して0.9%生理食塩水、タイレノールに対して20%Tween80、トピラメイトに対して0.9%生理食塩水に溶解させた。上記のピークルは、化合物の溶解度に応じて選択される。すべての薬物 (5 μ L / g) を腹腔内投与した。

40

模造群 (%対照) に対する相対値を計算して表8に示した。表8は、ラットでの手術後 - 誘導痛症モデルで、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0509】

【表 7】

本研究に使われた動物の数

群		実施例 2	プレガバリン	タイレノール	トピラメイト
A	手術後 & 薬物処理	35	18	18	6
B	手術後 & ビークル処理	36	18	18	6
C	模造群	24	6	12	4

10

全体的な実験のタイムラインを図1に示し、さらに詳しい手順は、下記の部門で説明する。

【0510】

【表 8】

手術後 - 誘導痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	手術後: ED50mg/kg
2	1.8 (0.5h)
177	#2 (64.4%, 0.5h)

20

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0511】

実験例5: ストレプトゾトシン (Streptozotocin, STZ) - 誘導糖尿病の痛症モデルでの抗異質痛活性評価

雄スーブラグ - も私たちラット (200-220g, Nara Bio, 韓国) を手術前1週間飼いならし、実験中に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ 24 ± 2 、 $50 \pm 10\%$ に維持した。

30

【0512】

STZ-誘導糖尿病の痛症モデルをRakieten et al. (1963) と Bertrand Aubel et al. (2004) の変形された方法で確立した。すべての動物をSTZ注入の前4~6時間絶食させた。STZ (sigma、米国) を20mMナトリウムシトレートバッファー、pH 5.5 (Sigma、米国) に溶解させ、75mg / kg、体重当たり $4 \mu\text{L} / \text{g}$ をラットの腹腔内に注入した。模造対照群を20mMナトリウムシトレートバッファー、pH 5.5と同じ体積で注入し、ビークル対照群はビークルのみ投与することを除いて、STZモデルと同様にした。突然の低血糖症 (sudden hypoglycemia) に備えて、ラットに10%の砂糖水を2日間供給した。3日後に、糖尿病の誘導を

40

【0513】

触覚的敏感度 (機械的異質痛) をフォン・フレイモノフィラメントを用いて、処理前と後で評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、SNL-手術動物 (n = 4~6)、模造 - 手術動物 (n = 4~10) とビークル - 手術動物 (n = 4~13) を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンパーに置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4

50

、6、8、及び15g)で容量高低法(Dixon、1980)を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法(Dixon、1980)に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォン・フレイの力で、 $k = 0.2249$ であり、これは、フォン・フレイモノフィラメントの間の平均間隔であり、(log単位で) y は回避反応のパターンに応じた値である(Dixon、1980)。動物が最も高いフォン・フレイヘア(15g)に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

【0514】

実施例化合物の抗異質痛効果を10、30、及び60mg/kg (n=6)の投与量で30% (v/v) PEGのピークルに体重あたり5 μ L/gの体積を腹腔内投与し、評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム(0.5時間)で行った。

10

模造群(%対照)に対する相対値を計算して、表9に示した。表9は、ラットでのSTZ-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

【0515】

【表9】

STZ-誘導の痛症モデルでの実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	STZ モデル : ED50mg/kg
2	7.9 (0.5h)

20

【0516】

実験例6：伝熱板試験(Hot-plate Test)

スルファメート誘導体化合物の痛症緩和効果を確認するために、絶縁板試験を一般的な痛症動物モデルで(Neuroscience; Behavioral Neuroscience Unit 8.9)、現在のプロトコルを参照して行った。

【0517】

ICRマウス(オス、30-35g; Orient Bio、韓国)を試験前に試験の部屋で1時間の間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を150mg/kg、体重あたり10 μ L/gの用量で経口投与した(n = 7~10/群)。すべての化合物を30% (v/v) PEG 400又は20% (v/v) Tween 80のピークルに溶解させた。対照群を化合物なしでピークルのみ処理した。

30

【0518】

化合物投与0.5時間後に、マウスを 55 ± 1 で先に加熱した伝熱板の上に置いた後(Hu、X. et al、2008)、それぞれのマウスが足を板で離したり、振ったり、足や後足をなめたり、板からジャンプする時点まで回避潜伏期時間を測定した(カット - オフ時間：30秒)。対照群(%対照)に対する相対値を計算し、表10に示した。

【0519】

【表 10】

伝熱板試験での実施例化合物の効果

実施例 No	伝熱板試験: ED50 mg/kg
2	#200 (123.6%)
15	112.6 (0.5h)
16	116.3 (1h)
28	#100 (126.4%)

10

ピークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【0520】

実験例7: ビンクリスティン (Vincristine) - 誘導痛症モデルでの抗異質痛活性評価
雄スーブラグ - ダウリラット (300-320g, Nara Bio, 韓国) を手術前1週間飼いならし、実験の間に食べ物と水を自由に食べるようにした。温度と湿度は、それぞれ 24 ± 2 、 $50 \pm 10\%$ に維持した。

20

【0521】

ビンクリスティンを少し変形された Natsuko et al. (2001) の手順によって確立した。次のようにビンクリスティンを小型 - 浸透圧ポンプを用いて、14日間継続的に静脈内に投与した: ビンクリスティン硫酸溶液 (Hospira, Australia) を0.9%生理食塩水で最終投与量を $30 \mu\text{g} / \text{kg}$ で希釈させた。上記のポンプ (Alzet Model 2002, 米国) を、ビンクリスティン溶液で満たし、投与前4時間、37°C で恒温処理 (incubation) を介して準備した。簡単に、動物をイソフルエンザレンとN₂Oの流量比を4:4にして機体麻酔した。PE-60チューブで作られたカテータ (catheter) をラット内の外径静脈 (jugular vein) に挿入した。模造対照群は、外径静脈を露出する上記と同様の方法で準備するが、外径静脈を切っていなかった。ピークル対照群をピークルの投与を除いて、ビンクリスティン注入モデルと同様にした。

30

【0522】

触覚的敏感度 (機械的異質痛) をフォン・フレイモノフィラメントを用いて、処理前と後で評価し、動物は回避臨界値が4g未満のみ使用した。手術1週間後に、ビンクリスティン注入動物 (n = 6)、模造 - 手術動物 (n = 12) とピークル - 手術動物 (n = 18) を、各動物に対して3回ずつフォン・フレイモノフィラメントで触覚的敏感度を試験した。すべての動物をステンレスメッシュチャンバーに置いて試験ボックス内で30分間飼いならした。東側性後足の触覚的敏感度は7つのフォン・フレイモノフィラメント (0.4、1、2、4、6、8、及び15g) で容量高低法 (Dixon, 1980) を用いて3回測定した。触覚的敏感度試験をDixon's方法 (Dixon, 1980) に基づいて実施した。それぞれの足に対して50%足回避臨界値を次の式を用いて計算した: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 、ここで、 $[vFr]$ は、最後に使用されたフォン・フレイの力で、 $k = 0.2249$ であり、これは、フォン・フレイモノフィラメントの間の平均間隔であり、(log単位で)、 y は回避反応のパターンに応じた値である (Dixon, 1980)。動物が最も高いフォン・フレイヘア (15g) に対して反応がない場合は、足を18.4gの値として指定した。

40

【0523】

実施例化合物の抗異質痛効果を1、5、及び10mg/kg (n=6) の投与量で30% (v/v) PEGのピークルに体重あたり $5 \mu\text{L} / \text{g}$ の体積を腹腔内投与し、評価した。本試験を、化合物投与後の効果のピークタイム (0.5時間) で行った。

模造群 (%対照) に対する相対値を計算して、表11に示した。表11は、ラットでのビンクリスティン-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果を示す。

50

【 0 5 2 4 】

【表 1 1】

ビンクリステイン-誘導痛症モデルでの、実施例化合物の抗異質痛効果

実施例 No	ビンクリステインモデル: ED50 mg/kg
2	1.0(0.5h)

10

【 0 5 2 5 】

実験例8：尾 - フリック試験 (Tail-flick Test)

スルファメート化合物の痛症緩和効果を確認するために、尾 - フリック試験を一般的な痛みの動物モデルでNeuroscience ; Behavioral Neuroscience Unit8.9の現在のプロトコルを参照して行った。

【 0 5 2 6 】

ICRマウス (オス、25-30g; Orient Bio、韓国) を試験前に試験の部屋で1時間の間飼いならした。動物を、化合物投与前2時間の間絶食させた。化合物を150mg / kg、体重当たり10 μ L / gの用量で経口投与した (n = 7 ~ 10 / 群)。すべての化合物を30% (v / v) PEG 400又は20% (v / v) Tween 80のビークルに溶解させた。対照群を化合物なしでビークルのみ処理した。

20

【 0 5 2 7 】

化合物投与後、マウスの尾を尾 - フリック痛覚喪失計 (tail-flick analgesia meter) に置いた。組織の損傷を避けるために、痛症刺激に対する最大の露出時間を15秒に制限した。回避潜伏期をそれぞれのマウスが反応する時点での時間で測定した。対照群 (% 対照) に対する相対値を計算した。

模造群に対する相対値を計算して、表12に示した。表12は、ラットでの尾 - フリック試験で、実施例化合物の効果を示す。

【 0 5 2 8 】

【表 1 2】

尾 - フリック試験で、実施例化合物の効果

30

実施例 No	尾 - 動き試験:用量
2	>200
15	>200
16	>200
28	>200

40

ビークル単独で処理された対照群の投与濃度と効果 (%)

【 0 5 2 9 】

[統計分析]

実験結果をmean \pm semで示した。グループ間の差をANOVAで統計分析してから、ダンネッ

50

トテスト (Dunnett's test) 又はボンペローニテスト (Bonferroni test) を利用して検証した。pが0.05未満の場合、グループ間の差が統計学的有意性があると判断した。

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月8日(2016.8.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

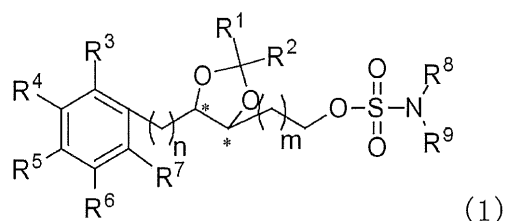
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

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

【化1】



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

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及び R^7 はそれぞれ独立的に水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_5$ アルコキシ、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_1 - C_5$ アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_2 - C_5$ アシル、 $C_1 - C_5$ アルキルチオ、シアノ、ニトロ、アミン、 $C_1 - C_5$ アルキルアミンとハロゲンからなる群から選択され； R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキル基であり； n 及び m はそれぞれ独立して0-4の整数である。

【請求項2】

第1項において、

R^8 と R^9 がそれぞれ独立して、水素又はメチルである薬学的組成物。

【請求項3】

第1項において、

m と n がそれぞれ独立して0-2の整数である薬学的組成物。

【請求項4】

第1項において、

化合物が下記の化合物からなる群より選ばれる化合物である薬学的組成物：

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

- ル)メチルスルファメート;
 (7)(5-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (8)(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (9)(5-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (10)(3-(2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (11)(3-(2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (12)(5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (13)(5-(2-ヨードフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (14)(5-(2-ヨードフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (15)(5-(2-ヨードフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (16)(3-(2-ヨードフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (17)(3-(2-ヨードフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (18)(5-(2-ヨードフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (19)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (20)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (21)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (22)(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (23)(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (24)(5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (25)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (26)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (27)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (28)(3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (29)(3-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (30)(5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (31)(5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-

- 4 - イル)メチルスルファメート;
 (32)(5-(2-アミノフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (33)(5-(2-アミノフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (34)(3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (35)(3-(2-アミノフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (36)(5-(2-アミノフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (37)(5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (38)(5-(2-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (39)(5-(2-ニトロフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (40)(3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (41)(3-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (42)(5-(2-ニトロフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (43)(5-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (44)(5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (45)(5-(2-メチルフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (46)(5-(2-メチルフェニル)-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (47)(3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (48)(3-(2-メチルフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (49)(5-(2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (50)(5-(2-メチルアミノフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルメチルスルファメート;
 (51)(5-フェニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (52)(5-フェニル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルスルファメート;
 (53)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン-2-イル)メチルスルファメート;
 (54)(3-フェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-2-イル)メチルスルファメート;
 (55)2-(5-ベンジル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルスルファメート;
 (56)2-(5-ベンジル-2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)

- エチルスルファメート；
 (57) 2 - (3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル)
 エチルスルファメート；
 (58) 2 - (3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル)
 エチルスルファメート；
 (59) (5 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチ
 ルスルファメート；
 (60) (5 - ベンジル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチ
 ルスルファメート；
 (61) (3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) メチ
 ルスルファメート；
 (62) (3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) メチ
 ルスルファメート；
 (63) (5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチ
 ルスルファメート；
 (64) (5 - フェニル - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチ
 ルスルファメート；
 (65) (3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン - 2 - イル) エチ
 ルスルファメート；
 (66) (3 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) エチ
 ルスルファメート；
 (67) 2 - (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート；
 (68) 2 - (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート；
 (69) 2 - (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート；
 (70) 2 - (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート；
 (71) (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン -
 4 - イル) メチルスルファメート；
 (72) (5 - (2 - クロロベンジル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラン -
 4 - イル) メチルスルファメート；
 (73) (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン -
 2 - イル) メチルスルファメート；
 (74) (3 - (2 - クロロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン -
 2 - イル) メチルスルファメート；
 (75) 2 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート；
 (76) 2 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル) エチルスルファメート；
 (77) 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート；及び
 (78) 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカ
 ン - 2 - イル) エチルスルファメート。

【請求項 5】

第 1 項又は第 4 項において、

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

【請求項 6】

第 1 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される化合物である薬学的組成物

:

- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (S S & R R 混合物) ;
- (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート (S R & R S 混合物) ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) メチルスルファメート ;
- ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5]

]デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソ
 ラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソ
 ラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - ヨードフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - ヨードフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオ

キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 4] ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4
 , 5] デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ

ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン
 - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4S, 5S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジエチル - 1, 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 4]
 ノナン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((4R, 5R) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラ

ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラ
 ン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルメチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - メチルアミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -
 ジオキソラン - 4 - イル)メチルメチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - フェニル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカン - 2
 - イル)エチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 R) - 5 - ベンジル - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 S , 3 S) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - ベンジル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - イ

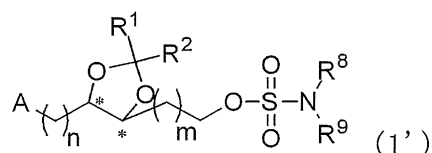
ル)メチルスルファメート;
 ((2S, 3S) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 ((2R, 3R) - 3 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 2 - イ
 ル)メチルスルファメート;
 2 - ((4R, 5R) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4S, 5S) - 5 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4
 -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

デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5]
 デカン - 2 - イル)メチルスルファメート;
 2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
 オキソラン - 4 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジ
 オキソラン - 4 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ
 オキソラン - 4 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジエチル - 1 , 3 - ジ
 オキソラン - 4 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
 4] ノナン - 2 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
 4] ノナン - 2 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
 5] デカン - 2 - イル)エチルスルファメート;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 ,
 5] デカン - 2 - イル)エチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ
 ソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチ
 ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチ
 ル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1
 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1
 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1
 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1
 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5
 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5
 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオ
 キソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ((4 S , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 1
 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート;
 ナトリウム ((((4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル -
 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルホニル)アミド;
 ナトリウム ((((4 S , 5 S) - 5 - (2 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチル -
 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルホニル)アミド;及び
 ナトリウム ((((4 S , 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル -
 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)スルホニル)アミドからなる群から選択さ
 れる薬学的組成物。

【請求項 7】

下記の化学式1'で示す化合物又はこの薬学的に許容可能な塩：

【化 2】



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

【請求項 8】

第7項において、

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

【請求項 9】

第7項において、

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

【請求項 10】

第7項において、

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

【請求項 11】

第7項において、

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

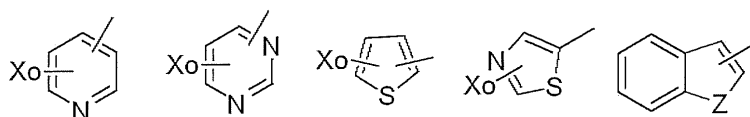
。

【請求項 12】

第7項において、

Aが

【化 3】



からなる群より選択され：

ここで、Xは、それぞれ独立して、ハロゲン、ニトロ、アミン、及び C_1 - C_5 アルキルからなる群から選択され；oは0~4の整数であり；ZはS、O又はNHから選択される化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

第12項において、

oが0~2の整数である化合物又はこの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

第7項において、

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

。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【請求項15】

第7項において、

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

【請求項16】

第7項において、

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

。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

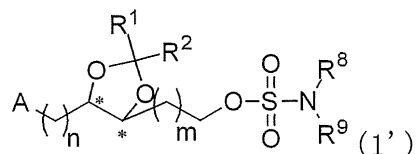
((4S, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1

, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルスルファメート;

【請求項 17】

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

【化 4】



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

【請求項 18】

第 17 項において、

Aが C_3 - C_{10} ヘテロサイクリック基で示すヘテロサイクリック残基である薬学的組成物。

【請求項 19】

第 17 項において、

R^1 と R^2 がそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_3 アルキル及びフェニルからなる群から選択されるか、 R^1 と R^2 が炭素原子と一緒に結合して C_3 - C_6 シクロアルキル基を形成する薬学的組成物。

【請求項 20】

第 17 項において、

R^8 及び R^9 がそれぞれ独立して、水素又はメチルである薬学的組成物。

【請求項 21】

第 17 項において、

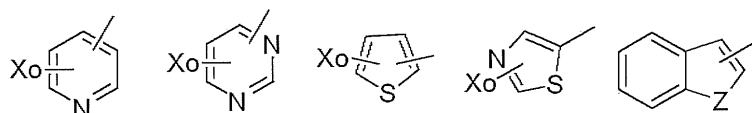
n及びmはそれぞれ独立して0-2の整数である薬学的組成物。

【請求項 22】

第 17 項において、

Aが

【化 5】



からなる群より選択され:

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

【請求項 23】

第 22 項において、

oが0~2の整数である薬学的組成物。

【請求項 24】

第 17 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される薬学的組成物：

- (79) (5 - (2, 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (80) (5 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (81) (2, 2 - ジメチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (82) (2, 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (83) (2, 2 - ジメチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (84) (2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (85) (5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (86) (5 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；
- (87) (2, 2 - ジメチル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート；及び、
- (88) (2, 2 - ジメチル - 5 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルスルファメート。

【請求項 25】

第 17 項又は第 24 項において、

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

【請求項 26】

第 17 項において、

化合物が下記の化合物からなる群から選択される薬学的組成物：

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

【請求項 27】

第1項において、

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

【請求項28】

第1項において、

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

【請求項29】

第17項において、



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

【請求項30】

第17項において、

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

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2014/012261
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/357(2006.01)i, A61K 31/18(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i, C07D 317/08(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/357; A61K 31/70; A61K 31/496; A61K 31/335; A61K 31/675; C07D 317/18; A61K 31/506; C07D 317/00; C07D 319/16; A61P 25/04; A61K 31/18; A61P 25/00; C07D 317/08		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: sulfamate derivative compound, pain, analgesic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010-0063138 A1 (MCCOMSEY, D. F. et al.) 11 March 2010 See abstract; and claims 1-17.	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
A	US 5998380 A (EHRENBERG, B. L. et al.) 07 December 1999 See abstract; examples 1 and 2; and claims 1-14.	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
A	US 2013-0252924 A1 (PENNINGER, J. et al.) 26 September 2013 See abstract; paragraph [0005]; and claims 120-139.	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
A	WO 2008-054291 A1 (ASTRAZENECA AB) 08 May 2008 See abstract; and claims 1-13.	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
A	US 4591601 A (MARYANOFF, B. E. et al.) 27 May 1986 See abstract; table 1; and examples 1-3.	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
PX	WO 2013-187727 A1 (BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD.) 19 December 2013 See abstract; formula (1); examples; claims 1-19	7-22, 33-42, 45, 46 , 49, 50
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 March 2015 (26.03.2015)		Date of mailing of the international search report 27 March 2015 (27.03.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. ++82 42 472 7140		Authorized officer LEE, Jeong A  Telephone No. +82-42-481-8740

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/KR2014/012261

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

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

1. Claims Nos.: 1-6, 23-32, 43, 44, 47, 48
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-6, 23-32, 43, 44, 47 and 48 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/012261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010-0063138 A1	11/03/2010	AR 072586 A1	08/09/2010
		AU 2009-274266 A1	28/01/2010
		AU 2009-274266 B2	15/05/2014
		CA 2731295 A1	28/01/2010
		CN 102159563 A	17/08/2011
		CN 102159563 B	11/12/2013
		CO 6300863 A2	21/07/2011
		CR 20110100 A	06/07/2011
		EA 020050 B1	29/08/2014
		EA 201170240 A1	31/10/2011
		EP 2326635 A1	01/06/2011
		EP 2326635 B1	28/08/2013
		ES 2434873 T3	17/12/2013
		HK 1158198 A1	02/05/2014
		HN 2011000235 A	02/09/2013
		IL 210592 D0	31/03/2011
		JP 2011-529056 A	01/12/2011
		KR 10-2011-0044757 A	29/04/2011
		MX 2011000822 A	25/02/2011
		NZ 590456 A	29/06/2012
		PE 01522011 A1	07/03/2011
		SV 2011003815 A	31/03/2011
		TW 201014839 A	16/04/2010
		US 8815939 B2	26/08/2014
		UY 32000 A	29/01/2010
		WO 2010-011548 A1	28/01/2010
		US 5998380 A	07/12/1999
US 2006-0223762 A1	05/10/2006		
US 6503884 B1	07/01/2003		
US 7018983 B2	28/03/2006		
US 7498311 B2	03/03/2009		
WO 97-13510 A1	17/04/1997		
US 2013-0252924 A1	26/09/2013	AU 2011-328009 A1	30/05/2013
		CA 2817290 A1	18/05/2012
		CL 2013001296 A1	25/04/2014
		CN 103415286 A	27/11/2013
		EA 201300558 A1	29/11/2013
		EP 2637649 A2	18/09/2013
		EP 2637649 B1	24/12/2014
		EP 2674161 A1	18/12/2013
		IL 226307 D0	31/07/2013
		JP 2013-542242 A	21/11/2013
		KR 10-2014-0009244 A	22/01/2014
		MX 2013005361 A	25/10/2013
		SG 190224 A1	28/06/2013
		US 2014-0349969 A1	27/11/2014
		WO 2012-062925 A2	18/05/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/012261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2012-062925 A3	12/07/2012
WO 2008-054291 A1	08/05/2008	AU 2007-314657 A1	08/05/2008
		BR PI0718003 A2	19/11/2013
		CA 2668321 A1	08/05/2008
		CN 101534830 A	16/09/2009
		EP 2091540 A1	26/08/2009
		EP 2091540 A4	17/11/2010
		JP 2010-508345 A	18/03/2010
		KR 10-2009-0077063 A	14/07/2009
		MX 2009004561 A	11/05/2009
		RU 2009112013 A	10/12/2010
		TW 200823196 A	01/06/2008
		US 2008-108633 A1	08/05/2008
US 4591601 A	27/05/1986	EP 0198686 A3	21/10/1987
		JP 61-263973 A	21/11/1986
WO 2013-187727 A1	19/12/2013	KR 10-2015-0023393 A	05/03/2015

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	C S P
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA12 BA13 BB02 BC17 BC42 BC82 GA02
GA04 GA07 GA08 GA10 GA13 GA16 MA01 MA04 MA52 MA66
NA14 ZA08 ZA33

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