

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年12月13日(13.12.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/169555 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 305/14 (2006.01) C07D 333/28 (2006.01)
C07C 49/697 (2006.01) C07D 401/08 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) C07D 409/08 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 277/32 (2006.01) C07D 417/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064601
- (22) 国際出願日: 2012年6月6日(06.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-127766 2011年6月7日(07.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社クレハ(KUREHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 砂川 和彦(SUNAGAWA, Kazuhiko). 山崎 徹(YAMAZAKI, Toru). 小畑 恵美子(OBATA, Emiko).
- (74) 代理人: 特許業務法人原謙三国際特許事務所(HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK);

〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋2丁目北2番6号 大和南森町ビル Osaka (JP).

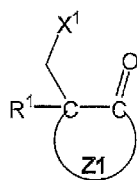
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

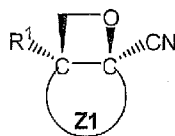
- 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING OXETANE COMPOUND, METHOD FOR MANUFACTURING AZOLYL-METHYLCYCLOPENTANOL COMPOUND, AND INTERMEDIATE COMPOUND

(54) 発明の名称: オキセタン化合物の製造方法、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法、および中間体化合物



(I)



(II)

(57) Abstract: In order to manufacture an intermediate that makes it possible to obtain a cyclic alcohol compound stereoselectively, the method for manufacturing an oxetane compound according to the invention reacts a compound expressed by formula (I) with a cyanide salt to provide a compound expressed by formula (II). [Formula 1] (where R¹ represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group, X¹ represents a halogen atom or -OSO₂R³, R³ represents an optionally substituted alkyl group, phenyl group, or naphthyl group, and ring Z1 represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon.)

(57) 要約: 環状アルコール化合物を立体選択的に得ることができる中間体を製造するため、本発明に係るオキセタン化合物の製造方法は、式(I)で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させて、式(II)で表される化合物を得る。(R¹は水素原子または置換基を有し得るアルキル基を表しており、X¹はハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は置換基を有し得るアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、環Z1は置換基を有し得る環状炭化水素を表している。)

WO 2012/169555 A1

明 細 書

発明の名称：

オキセタン化合物の製造方法、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法、および中間体化合物

技術分野

[0001] 本発明は、オキセタン化合物の製造方法、およびこれを利用したアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法、ならびに、これらの製造方法に利用される中間体化合物およびこれらの製造方法により得られる中間体化合物に関する。

背景技術

[0002] 従来、オキセタン環を形成する方法としては、隣接するヒドロキシ基と脱離基を有するメチル基とを結合させる方法、およびカルボニル化合物に二重結合化合物を付加させる方法が一般的である(非特許文献1参照)。ほかにも、例えば、アルデヒドをシアン化物と反応させる方法(非特許文献2および3参照)、ハロアルキルケトンにシアン化物を反応させる方法(非特許文献4参照)、および、塩基中、ジオールメシレートまたはジオールトシレートを還流する方法(特許文献1参照)を挙げることができる。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：日本国特許公報「特開2004-115526号公報(2004年4月15日公開)」

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Johannes A. Burkhard, Georg Wuitschik, Mark Roger-Evans, Klaus Muller, and Erick M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 9052.

非特許文献2：Alan O. Fitton, John Hill, David E. Jane, and Ross Millar, *J. Chem. Research Synopses*, 1989, 337.

非特許文献3 : Alan O. Fitton, John Hill, David E. Jane, and Ross Millar, J. Chem. Research Miniprint, 1989, 2740-2750.

非特許文献4 : Masahiko Takahashi, Noriaki Takeshi, Kohji Myojoh, Hideyuki Sano, and Toshio Morisawa, J of Heterocyclic Chemistry, 1983, 209

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ところで、環状の構造を有する炭化水素では、環状構造に結合している有機基の幾何異性が問題となる場合がある。ここで、環状炭化水素とオキシタン環とが縮合環を形成している場合、オキシタン環を開環することにより得られる、環状炭化水素に結合する官能基は、その二つの官能基間において互いがシス型となる。したがって、オキシタン化合物を選択的に合成することができれば、その開環から得られる隣接官能基の立体配置はシス体に制御可能となる。

[0006] 上記非特許文献1および2に記載された製造方法によると、これにより得られるオキシタン化合物では、そのオキシタン環を開環したときに、特定の幾何異性体を選択的に得られるものではない。上記特許文献1に記載の方法では、オキシタン閉環を行う前に、その立体配置がすでに選択されたものとなっている。

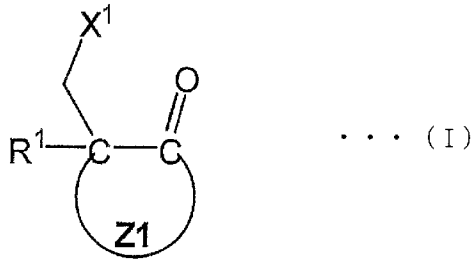
[0007] そこで、本発明は、上記の課題を鑑み、特定の幾何異性体を選択的に得るために用いられる新規な中間体化合物およびその製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明に係るオキシタン化合物の製造方法は、下記式(11)で表されるオキシタン化合物の製造方法であって、式(1)

[0009]

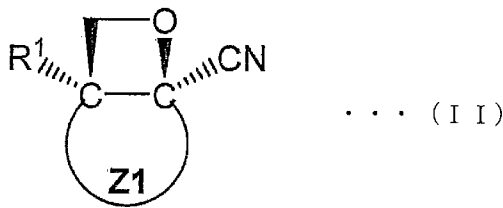
[化1]



[0010] (式 (I) 中、R¹は、水素原子または炭素数 1～6 の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または -OSO₂R³を表しており、R³は炭素数 1～3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。環 Z 1 は、R¹が結合している炭素原子およびカルボニルの炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数 5～8 の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることにより、式 (I I)

[0011] [化2]



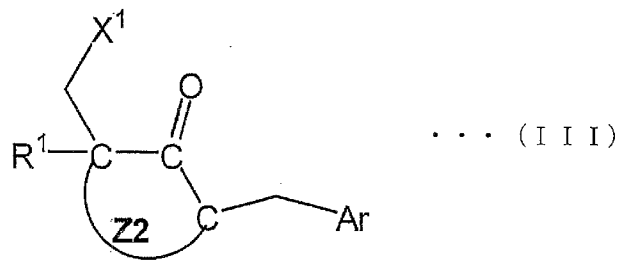
[0012] (式 (I I) 中、R¹および環 Z 1 は、上記式 (I) における R¹および環 Z 1 と同一である。)

で表されるオキセタン化合物を得ることを特徴とするオキセタン化合物の製造方法である。

[0013] 本発明に係るオキセタン化合物の製造方法は、下記式 (V) で表されるオキセタン化合物の製造方法であって、式 (I I I)

[0014]

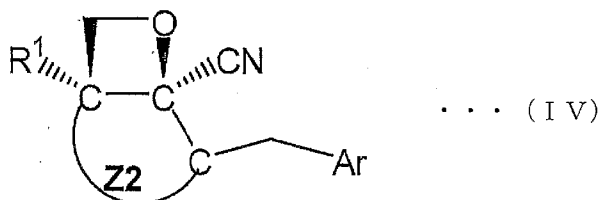
[化3]



[0015] (式 (III) 中、R¹は、水素原子または炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は炭素数1～3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。環Z2は、R¹が結合している炭素原子、カルボニルの炭素原子および-CH₂-Arが結合している炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数5～8の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることにより、式 (IV)

[0016] [化4]

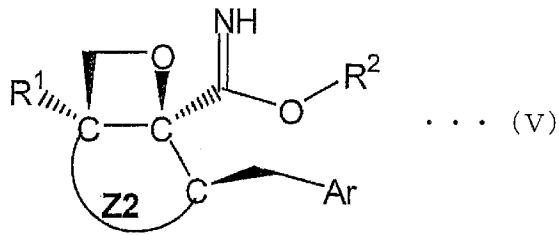


[0017] (式 (IV) 中、R¹、環Z2およびArは、上記式 (III) におけるR¹、環Z2およびArと同一である。)

で表されるオキサタン化合物を得る工程と、

上記式 (IV) で表されるオキサタン化合物とアルコキシドとを反応させることにより、式 (V)

[0018] [化5]

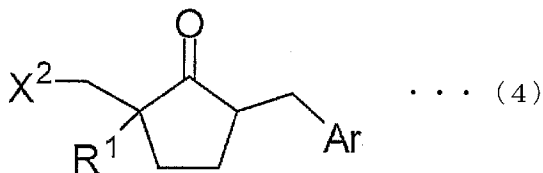


[0019] (式(V)中、R¹、環Z₂およびA_rは、上記式(111)におけるR¹、環Z₂およびA_rと同一である。R²は、炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表されるオキセタン化合物を得る工程とを含むことを特徴とするオキセタン化合物の製造方法でもあり得る。

[0020] 本発明に係るアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法は、上記式(1)で表される化合物が式(4)

[0021] [化6]

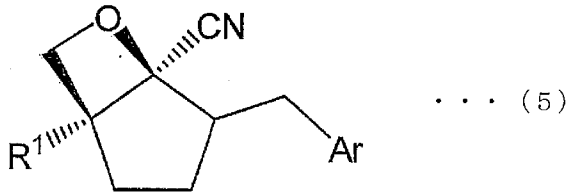


[0022] (式(4)中、R¹は炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。X²は、ハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。A_rは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6~10の芳香族炭化水素基または5~10員の芳香族複素環基を表している。)

で表される化合物であり、上記式(11)で表される化合物が式(5)

[0023]

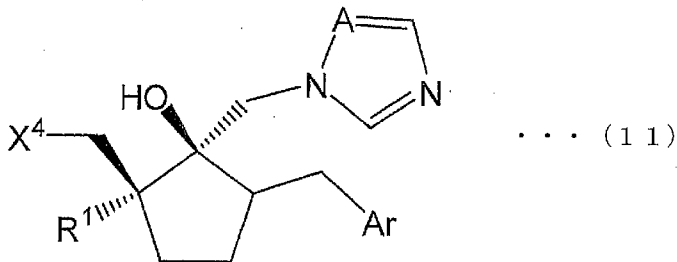
[化7]



[0024] (式(5)中、R¹およびA rは、上記式(4)におけるR¹およびA rと同一である。)

で表される化合物である場合の上述のオキサタン化合物の製造方法を含む、式(11)

[0025] [化8]

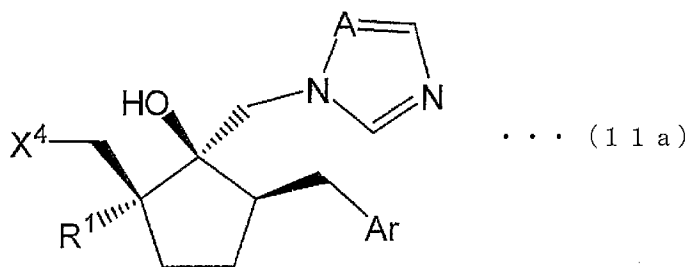


[0026] (式(11)中、R¹およびA rは、上記式(4)におけるR¹およびA rと同一である。X⁴はハロゲン原子を表している。Aは窒素原子またはメチン基を表している。)

で表されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法である。

[0027] 本発明に係るアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法は、上述のオキサタン化合物の製造方法を含む、式(11a)

[0028] [化9]



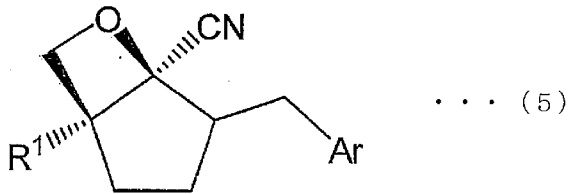
[0029] (式(11a)中、R¹およびA rは、上記式(4)におけるR¹およびA rと同一である。X⁴はハロゲン原子を表している。Aは窒素原子またはメチン

基を表している。)

で表されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法である。

[0030] 本発明に係る中間体化合物は、式 (5)

[0031] [化10]

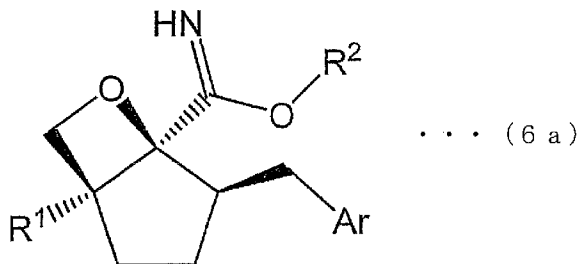


[0032] (式 (5) 中、R¹は炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。Ar は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6～10 の芳香族炭化水素基または 5～10 員の芳香族複素環基を表している。)

で表される中間体化合物である。

[0033] 本発明に係る中間体化合物は、式 (6 a)

[0034] [化11]

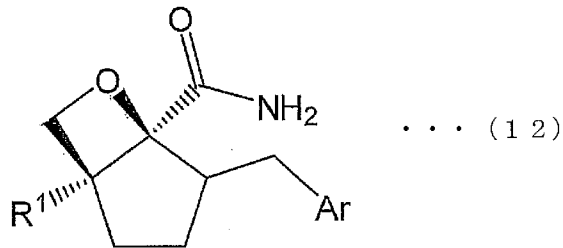


[0035] (式 (6 a) 中、R¹は炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。Ar は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6～10 の芳香族炭化水素基または 5～10 員の芳香族複素環基を表している。R²は、炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表される中間体化合物である。

[0036] 本発明に係る中間体化合物は、式（12）

[0037] [化12]

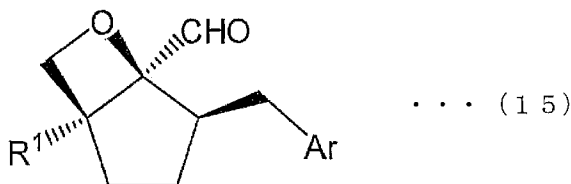


[0038] (式（12）中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表される中間体化合物である。

[0039] 本発明に係る中間体化合物は、式（15）

[0040] [化13]



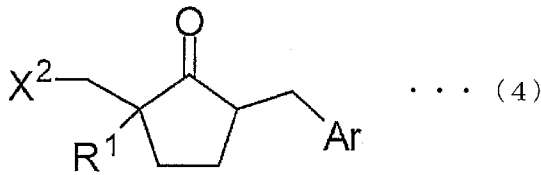
[0041] (式（15）中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表される中間体化合物である。

[0042] 本発明に係る中間体化合物は、式（4）

[0043]

[化14]



[0044] (式(4)中、 R^1 は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。 X^2 は、ハロゲン原子または $-OSO_2R^3$ を表しており、 R^3 は炭素数1～3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。 Ar は、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表される中間体化合物である。

発明の効果

[0045] 本発明に係るオキセタン化合物の製造方法によれば、環状アルコール化合物の特定の幾何異性体を選択的に得ることができる中間体化合物を好適に製造することができる。また、当該オキセタン化合物の製造方法を包含する、本発明に係るアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法によれば、アゾリルメチルシクロペンタノールの特定の幾何異性体を選択的に製造することができる。また、本発明に係る中間体化合物を用いることにより、環状アルコール化合物の特定の幾何異性体を選択的に製造することができる。

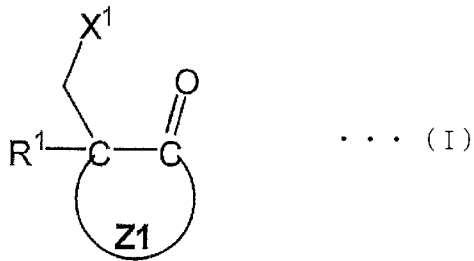
発明を実施するための形態

[0046] 以下、本発明に係るオキセタン化合物の製造方法、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法、および中間体化合物について説明する。

[0047] [オキセタン化合物の製造方法1]

本発明に係るオキセタン化合物の製造方法は、
式(1)

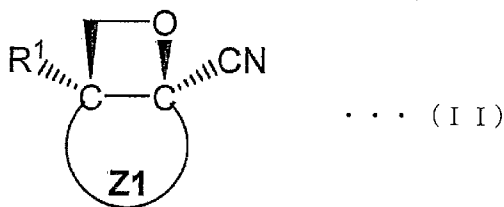
[0048] [化15]



[0049] (式 (I) 中、R¹は、水素原子または炭素数 1～6 の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または -OSO₂R³を表しており、R³は炭素数 1～3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子で置換されていてもよい。環 Z 1 は、R¹が結合している炭素原子およびカルボニルの炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数 5～8 の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることを特徴とする式 (I)

[0050] [化16]



[0051] (式 (II) 中、R¹および環 Z 1 は、上記式 (I) における R¹および環 Z 1 と同一である。)

で表されるオキセタン化合物の製造方法である。

[0052] 式 (I) における R¹は水素原子または炭素数 1～6 の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表している。炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イ

ソプロピル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、n-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1-エチルプロピル基および1, 1-ジメチルエチル基を挙げることができる。なかでも炭素数1~4のアルキル基が好ましい。

[0053] 当該アルキル基における水素原子は、炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。炭素数1~4のアルコキシ基としては、具体的には、メトキシ基、エトキシ基およびn-プロポキシ基等を挙げることができる。置換される水素原子の数に制限はなく、1以上であり得る。

[0054] X^1 は、ハロゲン原子または $-OSO_2R^3$ を表しており、 R^3 は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表している。

[0055] R^3 における炭素数1~3のアルキル基は、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびイソプロピル基を挙げることができる。なかでもメチル基が好ましい。当該アルキル基における水素原子はハロゲン原子で置換されていてもよい。ハロゲン原子としては、具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を挙げることができる。これらの中でも、フッ素原子または塩素原子であることが好ましい。

[0056] R^3 におけるフェニル基およびナフチル基における水素原子はハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基またはアミノ基で置換されていてもよい。置換し得るハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を挙げることができる。

[0057] $-OSO_2R^3$ としては、上記定義に従うものであれば特に制限はないが、例えば、メタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、クロロベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基およびジメチルアミノナフチルスルホニルオキシ基等を挙げることができ、なかでも、メタンスルホニルオキシ基およびp-トルエンスルホニルオキシ基が好ましい。

- [0058] X¹におけるハロゲン原子としては、塩素原子および臭素原子が好ましい。
- [0059] 環Z¹は、R¹が結合している炭素原子およびカルボニルの炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数5～8の環状炭化水素を表している。好適には、炭素数5～7の環状炭化水素であり、特に好適には炭素数が5である（シクロペンタン環）。なお、ここで、規定している炭素数は、R¹が結合している炭素原子およびカルボニルの炭素原子も含めた数である。また、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。置換基としては、脂肪族炭化水素基；芳香族炭化水素基；芳香族複素環基；水素原子が芳香族炭化水素基もしくは芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基、アルコキシアルキル基、カルボニルオキシアルキル基およびアミド基等を挙げることができる。また、これら置換基における水素原子は、さらに、ハロゲン原子；アルコキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；芳香族炭化水素基；および芳香族複素環基等によって置換されていてもよい。また、環Z¹における置換基が複数ある場合に、各置換基どうしは各置換基が結合している各炭素原子とともに環Z¹とは別の環構造を形成してもよい。
- [0060] 環Z¹が有する置換基としては、好適には—CH₂—A_rが挙げられる。ここでA_rは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基、または水素原子が置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環基を表している。
- [0061] A_rにおける炭素数6～10の芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、インデン基およびアズレン基等を挙げることができる。5～10員の芳香族複素環基を構成する芳香族複素環としては、例えば、チオフェン、ピリジン、チアゾール、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、フラサン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、トリアジン、キノリン、キノキサリン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンゾフラン、クマリンおよびイソキノリン等を挙げることができる。
- [0062] A_rにおける芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が有し得る置換基と

しては、ハロゲン原子、フェニル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のハロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基および炭素数1～4のハロアルコキシ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子等が挙げられる。炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基および*n*-ブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のハロアルキル基としては、トリフルオロメチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、トリクロロメチル基およびブromoメチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基および*n*-プロポキシ基等が挙げられる。炭素数1～4のハロアルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ基および2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。また置換基としてのフェニル基における水素原子は、ハロゲン原子で置換されていてもよい。

[0063] Arの芳香族炭化水素基および芳香族複素環基における置換基の数および位置は特に限定されない。また、置換基が複数である場合、それぞれは同じであってもよく、互いに異なるものであってもよい。

[0064] 上記式(1)で表される化合物と反応させるシアン化物塩としては、シアン化ナトリウムおよびシアン化カリウム等のアルカリ金属シアン化物、シアン化カルシウム等のアルカリ土類金属シアン化物、シアン化銅、シアン化銀およびシアン化亜鉛等の金属シアン化物、ならびにテトラブチルアンモニウムシアニド等の有機シアン化合物が挙げられる。なかでも、アルカリ金属シアン化物が好適に用いられ、シアン化ナトリウムが特に好ましい。

[0065] 使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限されず、通常、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびジメトキシエタン等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；メタノール、エタノールおよび

イソプロパノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド；ならびに水等を用いることができる。これらの溶媒は、2種類以上を混合して使用してもよい。

[0066] 上述の溶媒には触媒を添加してもよい。用いられる触媒は特に限定されず、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩；炭酸カルシウムおよび炭酸バリウム等のアルカリ土類金属の炭酸塩；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属のハロゲン化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtertブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウム等のアルカリ金属水素化合物；n-ブチルリチウム等のアルカリ金属の有機金属化合物；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド類；トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリンおよび1,8-ジアザビシクロ-7-[5,4,0]ウンデセン等の有機アミン類；ならびに塩化テトラエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムおよびクラウンエーテル等の相関移動触媒等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属のハロゲン化物、有機アミン類、または相関移動触媒を添加することが好ましく、ヨウ化ナトリウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ-7-[5,4,0]ウンデセン、または塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを添加することがより好ましい。

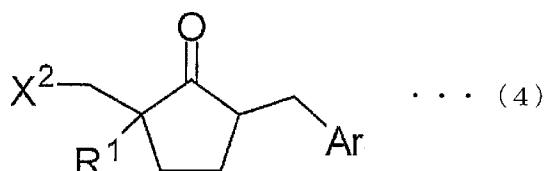
[0067] シアン化物塩の量は、式(1)で表される化合物に対して、好適には0.8倍モル~20倍モルであり、1倍モル~5倍モルであることがより好ましい。

[0068] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、出発原料、およびシアン化物塩の種類等に応じて適宜設定することができる。例えば、反応温度は、-20℃~150℃であり、好適には0℃~100℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間~20日であり、好適には1時間~5日である。

[0069] 以上の製造方法により得られる上記式 (11) で表される化合物から得られるオキセタン誘導体において、例えばハロゲン化水素を用いてオキセタン環を開環した場合には、開環により形成されるヒドロキシ基とハロゲン化メチル基とがシス型である幾何異性体のみを得ることができる。

[0070] 本製造方法の具体的な例として、例えば、式 (4)

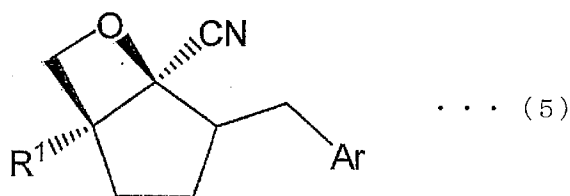
[0071] [化17]



[0072] (式 (4) 中、R¹は炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X²は、ハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は炭素数 1～3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。Ar は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6～10 の芳香族炭化水素基または 5～10 員の芳香族複素環基を表している。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させて式 (5)

[0073] [化18]



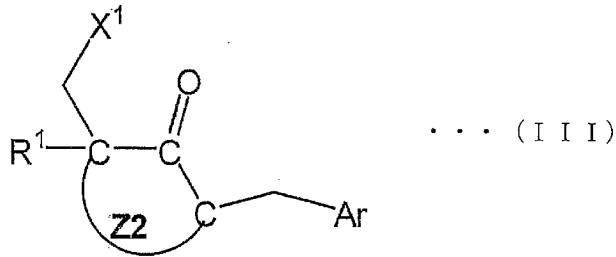
[0074] (式 (5) 中、R¹および Ar は、上記式 (4) における R¹および Ar と同一である。)

で表されるオキセタン化合物を得る製造方法が挙げられるが、これに限定されるものではない。この具体例の詳細については後述する。

[0075] [オキセタン化合物の製造方法 2]

本発明に係るオキサタン化合物の製造方法の第2の形態は、式(III)

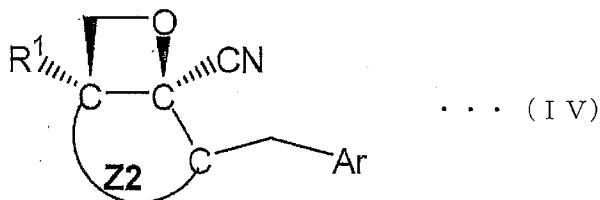
[0076] [化19]



[0077] (式(III)中、R¹は、水素原子または炭素数1~6の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6~10の芳香族炭化水素基または5~10員の芳香族複素環基を表している。環Z2は、R¹が結合している炭素原子、カルボニルの炭素原子および-CH₂-Arが結合している炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数5~8の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることにより、式(IV)

[0078] [化20]



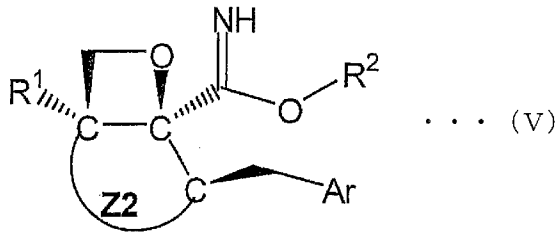
[0079] (式(IV)中、R¹は、R¹、環Z2およびArは、上記式(III)におけるR¹、環Z2およびArと同一である。)

で表されるオキサタン化合物を得る工程と、

上記式(IV)で表されるオキサタン化合物とアルコキシドとを反応させ

る工程とを含むことを特徴とする式 (V)

[0080] [化21]



[0081] (式 (V) 中、R¹、環 Z 2 および A r は、上記式 (I I I) における R¹、環 Z 2 および A r と同一である。R² は、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表されるオキセタン化合物の製造方法である。

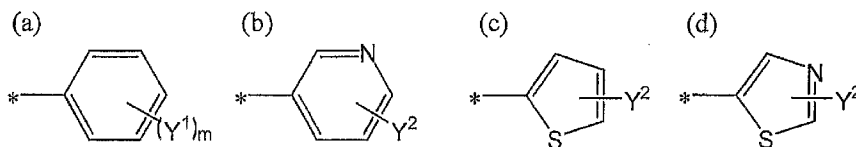
[0082] ここで、R¹、および X¹ の定義は、上記した式 (I) における R¹ および X¹ の定義と同じである。

[0083] A r は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 の芳香族炭化水素基および 5 ~ 10 員の芳香族複素環基を表している。A r における芳香族炭化水素基および芳香族複素環基、ならびにこれらが有し得る置換基は上述の A r と同じである。

[0084] A r の芳香族炭化水素基および芳香族複素環基における置換基の数および位置は特に限定されない。また、置換基が複数である場合、それぞれは同じであってもよく、互いに異なるものであってもよい。

[0085] A r の一例としては、例えば、以下の式 (a) ~ (d) を挙げることができるがこれに限定されるものではない。以下の式 (a) ~ (d) 以外の A r としては、例えば、ナフタレンおよびアズレンなどの多環芳香族炭化水素、またはキノリン、ベンゾチオフェンなどの多環芳香族複素環を挙げることができる。

[0086] [化22]



[0087] (上記式中、 Y^1 は、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基または炭素数1～3のハロアルコキシ基を表しており、 m は0、1または2である。 Y^2 は、ハロゲン原子を表している。 $*$ はメチレン基との結合を表している。)

環 Z_2 は、 R^1 が結合している炭素原子、カルボニルの炭素原子および $-CH_2-Ar$ が結合している炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数5～8の環状炭化水素を表している。好適には、炭素数5～7の環状炭化水素であり、特に好適には炭素数が5である(シクロペンタン)。なお、ここで規定している炭素数は、 R^1 が結合している炭素原子、カルボニルの炭素原子および $-CH_2-Ar$ が結合している炭素原子を含めた数である。また、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。置換基としては、脂肪族炭化水素基；芳香族炭化水素基；芳香族複素環基；水素原子が芳香族炭化水素基もしくは芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基、アルコキシアルキル基、カルボニルオキシアルキル基およびアミド基等を挙げることができる。また、これら置換基における水素原子は、さらに、ハロゲン原子；アルコキシ基；アルキル基；芳香族炭化水素基；芳香族複素環基等によって置換されていてもよい。また、環 Z_2 における置換基が複数ある場合に、各置換基どうしは各置換基が結合している各炭素原子とともに環 Z_2 とは別の環構造を形成してもよい。

[0088] R^2 は、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。具体的には、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、ネオペンチル基および n -ヘキシル基が挙げられる。好適にはメチル基およびエチル基である。なかでも、炭素数1～4のアルキル基が好ましい。

[0089] 上記式(111)で表される化合物と反応させるシアン化物塩の種類および量は、上記式(1)で表される化合物をシアン化物と反応させる場合と同じである。

[0090] 上記式(111)で表される化合物とシアン化物塩とを反応させる際の溶媒および添加し得る触媒は、上記式(1)で表される化合物とシアン化物塩

とを反応させる際の溶媒および添加し得る触媒と同じである。

[0091] 上記式 (1 V) で表されるオキセタン化合物と反応させるアルコキシドは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシドであり、具体的には、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシドおよびカリウム *t*-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシドが挙げられる。

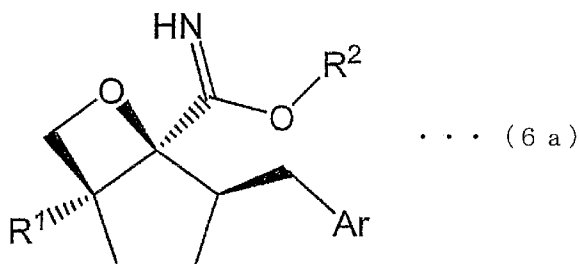
[0092] アルコキシドの量は、式 (V 1) で表されるオキセタン化合物に対して、例えば、0.8 倍モル ~ 20 倍モルであり、好適には 1 倍モル ~ 10 倍モルである。

[0093] アルコキシドと反応させる際の溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびブタノール等のアルコール類を用いることができる。

[0094] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、出発原料、およびアルコキシドの種類等に応じて適宜設定することができる。例えば、反応温度は、-30°C ~ 150°C であり、好適には -20°C ~ 120°C である。また、反応時間は、例えば、0.5 時間 ~ 10 日であり、好適には 1 時間 ~ 7 日である。

[0095] 本製造方法の具体的な例として、例えば、例えば、上記式 (4) で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させて上記式 (5) で表されるオキセタン化合物を得る工程と、上記式 (5) で表されるオキセタン化合物とアルコキシドとを反応させて式 (6 a)

[0096] [化23]



[0097] (式 (6 a) 中、R¹およびA rは、上記式 (4) におけるR¹およびA rと同一である。R²は、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表

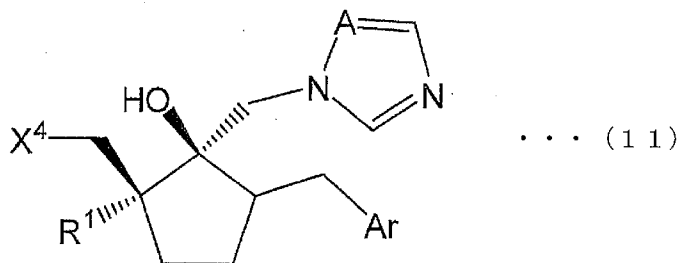
している。)

で表されるオキセタン化合物を得る工程とを含む、式(6a)の製造方法が挙げられるが、これに限定されるものではない。この具体例の詳細については後述する。

[0098] [アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法]

以下、本発明を実施するための好適な例を参照して、本発明に係るオキセタン化合物の製造方法、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法および中間体化合物の一実施形態について説明する。具体的には、1位のヒドロキシ基と、2位のハロゲン化メチル基とがシス型である(1,2-シス体)下記式(11)で示されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法を例に挙げて説明する。

[0099] [化24]



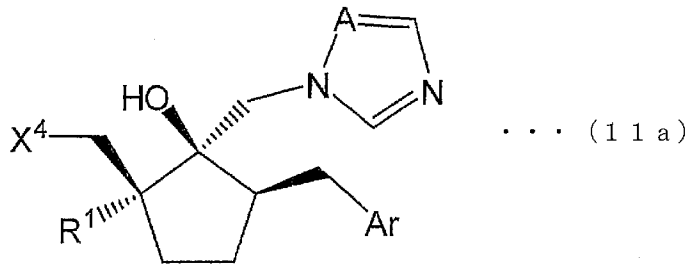
[0100] (式(11)中、R¹は炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6~10の芳香族炭化水素基および5~10員の芳香族複素環基を表している。Aは窒素原子またはメチン基を表している。X⁴は、ハロゲン原子を表している。)

<第1の製造方法>

アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の第1の製造方法によれば、上記式(11)で表されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物のうち、さらに1位のヒドロキシ基と、5位の-CH₂-Ar基とがシス型である(1,5-シス体)、下記式(11a)で表されるシクロペンタノール化合物を

選択的に製造することができる。

[0101] [化25]

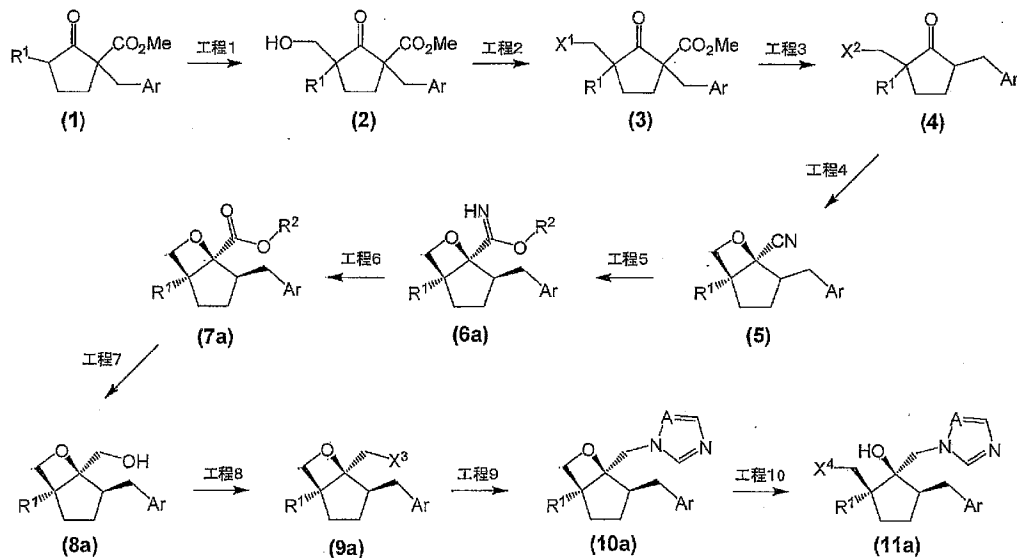


[0102] (式 (11 a) 中、R¹、X⁴、Ar および A は、式 (11) における R¹、X⁴、Ar および A と同義である。)

第 1 の製造方法の製造スキームの概略は次の通りである。

(製造スキーム 1)

[0103] [化26]



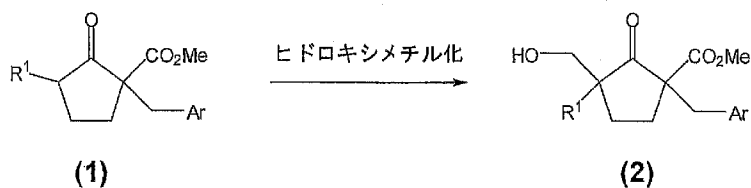
[0104] 以下、第 1 の製造方法の各工程について説明する。

[0105] (工程 1 : ヒドロキシメチル化)

アズリルメチルシクロペンタノール化合物の第 1 の製造方法では、まず、式 (1) で示される化合物 (以下、化合物 (1) という) をヒドロキシメチル化することにより、式 (2) で示される化合物 (以下、化合物 (2) という) を得る (下記反応式 (1) 参照)。(反応式 1)

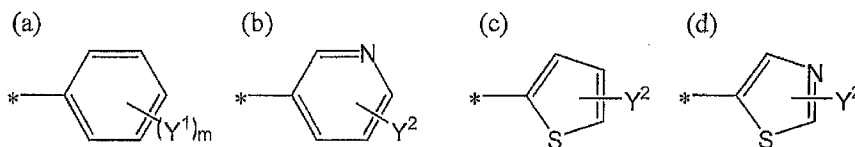
[0106]

[化27]



[0107] ここで、化合物（１）および化合物（２）における各 R^1 は同一であり、上述の R^1 と同義である。同様に、化合物（１）および化合物（２）における各 Ar は同一であり、上述の Ar と同義である。 Ar の一例としては、例えば、以下の式（a）～（d）を挙げるることができる。

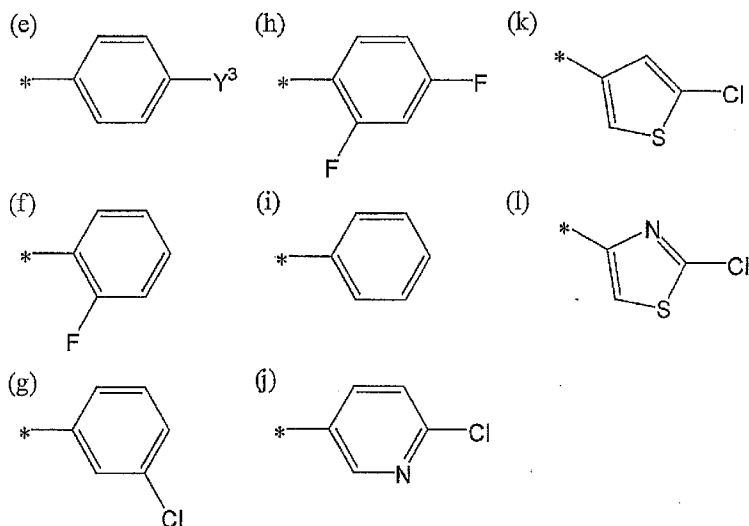
[0108] [化28]



[0109] （上記式中、 Y^1 は、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基または炭素数1～3のハロアルコキシ基を表しており、 m は0、1または2である。 Y^2 は、ハロゲン原子を表している。 $*$ はメチレン基との結合を表している。）

Ar のより具体的な例としては下記式（e）～（l）で示される芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0110] [化29]



[0111] (式 (e) ~ (1) 中、*は、メチレン基との結合を表している。式 (e) 中、 Y^3 は、塩素原子、フッ素原子、メチル基、フェニル基またはトリフルオロメトキシ基を表している。)

また、化合物 (2) における R^1 は、上述の R^1 と同義であるが、好適にはメチル基、エチル基、メトキシメチル基またはエトキシメチル基である。

[0112] 化合物 (2) を得る具体的な方法としては、溶媒中、塩基存在下で、化合物 (1) をホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド誘導体 (以下、ホルムアルデヒド等という) と反応させる方法が挙げられる。

[0113] ここでホルムアルデヒド誘導体としては、パラホルムアルデヒド、1, 3, 5-トリオキサンおよびホルムアルデヒドジアルキルアセタール等を挙げることができる。

[0114] 化合物 (1) に対するホルムアルデヒド等の量は、例えば、0.5 倍モル ~ 20 倍モルであり、好適には 0.8 倍モル ~ 10 倍モルである。

[0115] 塩基としては、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ならびに炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素塩等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

[0116] 化合物 (1) に対する塩基の使用量は、例えば、0.1 倍モル ~ 10 倍モルであり、好適には 0.2 倍モル ~ 5 倍モルである。

[0117] 溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ならびに水等が用いられる。これらは必要に応じて混合して用いてもよい。なお、反応系が二相を形成する場合には、相間移動触媒、例えば、慣用の第 4 アンモニウム塩 (例えば、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム) を使用することが好ましい。

[0118] 反応温度は、例えば、 0°C ~ 250°C であり、好適には 0°C ~ 100°C であり、室温 ~ 40°C であることが特に好ましい。反応時間は、例えば、0.1 時間 ~ 数日であり、好適には 0.5 時間 ~ 2 日であり、1 時間 ~ 24 時間

であることが特に好ましい。

[0119] 反応終了後、塩酸水溶液で処理することにより、過剰反応分の一部を目的物（化合物（2））に戻してもよい。

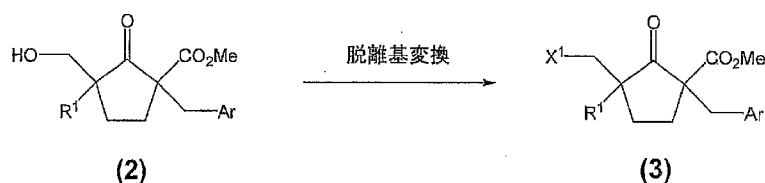
[0120] なお、ここで使用される化合物（1）は、公知の方法（例えば、特許文献：特開平01-93574号に記載されている方法）を用いて製造すればよい。

[0121] （工程2：脱離基への変換）

次に、化合物（2）における所定のヒドロキシ基を、脱離基に変換することにより、式（3）で示される化合物（以下、化合物（3）という）を得る（下記反応式（2）参照）。

（反応式（2））

[0122] [化30]



[0123] 化合物（3）におけるR¹およびArは、それぞれ化合物（2）におけるR¹およびArと同一である。

[0124] 化合物（3）におけるX¹は、上述のX¹と同義であるが、好適には、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基である。

[0125] ヒドロキシ基を脱離基（X¹）に変換する方法としては、（i）過剰量の塩基の存在下、溶媒中で、化合物（2）をスルホニルクロライド類と反応させる方法、および（ii）化合物（2）をハロゲン化チオニル類と反応させる方法を挙げることができる。

[0126] スルホニルクロライド類としては、メタンスルホニルクロライド、プロパンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、クロロベンゼンスルホニルクロライド、p-ト

ルエンズルホニルクロライド、ナフタレンズルホニルクロライド、*o*-ニトロベンゼンズルホニルクロライドおよびジメチルアミノナフチルズルホニルクロライド等を挙げることができる。なかでも、*p*-トルエンズルホニルクロライドおよびメタンズルホニルクロライドが好適に用いられる。

[0127] 塩基としては特に限定されないが、例えば、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族アミン類、水素化ナトリウム等の無機塩基、ならびにピリジン等の芳香族有機塩基等を挙げることができる。なかでもトリメチルアミンが好適に用いられる。

[0128] スルホニルクロライド類として *p*-トルエンズルホニルクロライドを用いる場合には、*N*-メチルイミダゾールおよびジメチルアミノピリジンなどの触媒の存在下で反応を行うことが好ましい。

[0129] スルホニルクロライド類の量は、化合物(2)に対して、例えば、0.8倍モル~10倍モルであり、好適には0.9倍モル~5倍モルである。塩基の量は、化合物(2)に対して、例えば、0.9倍モル~20倍モルであり、好適には1倍モル~10倍モルである。

[0130] 溶媒は、特に限定されるものではないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレンおよびクロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ならびにテトラヒドロフランおよびジエチルエーテル等のエーテル類等を用いることができる。なかでもトルエンが好適に用いられる。

[0131] ハロゲン化チオニル類としては、チオニルブロマイドおよびチオニルクロライド等を用いることができる。なかでもチオニルクロライドが好適に用いられる。

[0132] ハロゲン化チオニル類と反応させてヒドロキシ基をハロゲン原子に置換する反応では、触媒およびさらなる溶媒は不要である。

[0133] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、反応させるスルホニルクロライド類またはハロゲン化チオニル、および塩基等の種類によって適宜設定することができる。スルホニルクロライド類を用いて反応を行う場合、反応

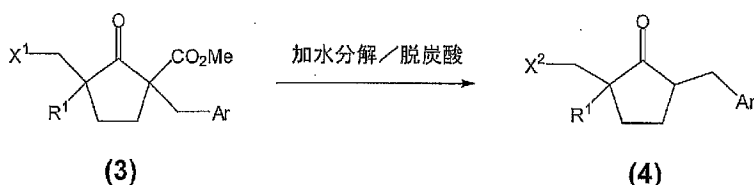
温度は、例えば、 -20°C ～ 150°C であり、好適には、 -10°C ～ 40°C である。一方、ハロゲン化チオニルを用いて反応を行う場合、反応温度は、例えば、 -20°C ～ 150°C であり、好適には、 80°C ～ 100°C である。また、反応時間は、スルホニルクロライド類を用いて反応を行う場合には、例えば、0.1時間～24時間であり、好適には、0.5時間～5時間である。一方、ハロゲン化チオニルを用いて反応を行う場合には、例えば、0.5時間～24時間であり、好適には、2.5時間～3時間である。

(工程3：加水分解および脱炭酸)

次に、化合物(3)のメトキシカルボニル基を水素で置換することにより、式(4)で示される化合物(以下、化合物(4)という)を得る(下記反応式(3))。

(反応式(3))

[0134] [化31]



[0135] 化合物(4)における R^1 および Ar は、それぞれ化合物(3)における R^1 および Ar と同一である。

[0136] 化合物(4)における X^2 は、上述の X^1 と同義であるが、化合物(3)の X^1 と異なり得る。 X^2 は、好適には、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基である。

[0137] メトキシカルボニル基を水素で置換する方法としては、酸触媒により化合物(3)のメトキシカルボニル基を加水分解するとともに脱炭酸する方法を挙げることができる。

[0138] 酸触媒としては、臭化水素、塩化水素、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸等の置換スルホン酸、ならびに硫酸等が挙げられる。酸触媒として臭化水素を用いた場合には、一部の化合物(3)において X^1 が臭素に

置換される。

[0139] 溶媒としては、水および酢酸が好適に用いられる。

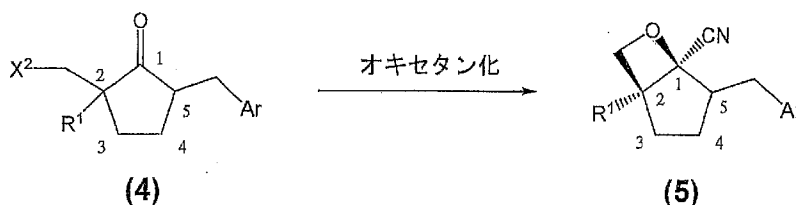
[0140] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、酸触媒の種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度（還流温度）は、0℃～150℃であり、好適には80℃～130℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～48時間であり、好適には1時間～24時間である。

[0141] （工程4：オキセタン閉環）

次に、化合物（4）をシアン化物塩と反応させてオキセタン化することにより、式（5）で示されるオキセタン化合物（以下、化合物（5）という）を得る（下記反応式（4）参照）。

（反応式（4））

[0142] [化32]



[0143] 化合物（5）におけるR¹およびA rは、それぞれ化合物（4）におけるR¹およびA rと同一である。

[0144] シアン化物塩としては、シアン化ナトリウムおよびシアン化カリウム等のアルカリ金属シアン化物、シアン化カルシウム、ならびにシアン化テトラブチルアンモニウム等が挙げられる。なかでも、シアン化ナトリウムを用いることが好ましい。

[0145] シアン化物塩の量は、化合物（4）に対して、例えば、0.8倍モル～20倍モルであり、好適には、1倍モル～5倍モルである。

[0146] 溶媒は、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ジメトキシエタンおよびテトラヒドロフラン等のエーテル類、N-メチル-2-ピロリドンおよびジメチルホルムアミド等のアミド類、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド、お

よび水ならびにこれらの混合溶媒等を用いることができる。また、溶媒が水および有機溶媒の二相を形成する場合には、相間移動触媒を利用することができる。相間移動触媒としては、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、または塩化トリオクチルメチルアンモニウムを用いることが好ましい。

- [0147] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、およびシアン化物塩の種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、 -10°C ～ 150°C であり、好適には室温～ 70°C である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～30日であり、好適には、1時間～11日である。化合物(4)における X^2 が臭素原子である場合には、反応時間は相対的に短くて済み、例えば1時間～24時間である。一方、化合物(4)における X^2 が塩素原子である場合には、相対的に長い反応時間を要し、例えば48時間～14日である。化合物(4)における X^2 がトルエンスルホニルオキシ基およびメタンスルホニルオキシ基等の置換スルホニルオキシ基である場合には、反応時間は、例えば、1時間～7日である。
- [0148] 本工程における反応では、溶媒に、触媒を添加してもよい。用いられる触媒としては、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、トリエチルアミン、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムおよび1,8-ジアザビシクロ-7-[5,4,0]ウンデセン等が好適に用いられる。
- [0149] シクロペンタン環の隣接基同士においては立体の制約上、1,2-シス体のみがオキセタン化合物になり得るが、シアン化物イオンの付加反応は平衡反応であるため、オキセタン閉環が生じない立体(1,2-トランス体)側に付加がなされた場合には、原料である化合物(4)に戻る。シアン化物イオンによる付加反応が再度行われ、オキセタン閉環が生じる立体(1,2-シス体)側に付加がなされるまで平衡を維持するため、生成物は、オキセタン閉環が起こったオキセタン化合物に収束することになる。
- [0150] また、シクロペンタン環において生成したオキセタン環に隣接している有機基(化合物(4)における5位の有機基に対応する有機基。なお本明細書

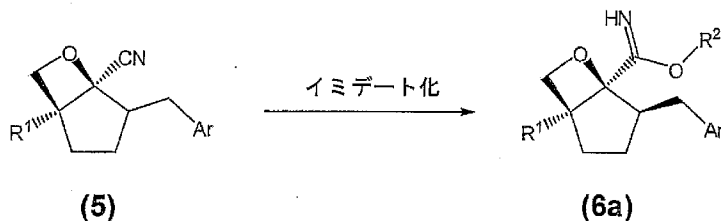
においては、縮合環形成後も、説明の便宜上5位として称する。また、シクロペンタン環とオキセタンとにより縮合環を形成している他の中間体化合物についても同様に称する。)の嵩が比較的高いため、立体障害から、その有機基の立体配置としては、シス体(以下、1,5-シス体と称する)が優先して得られることになる(例えばN-メチル-2-ピロリドン溶媒中、室温反応から得られた場合には、1,5-シス体:1,5-トランス体=約9:1)。

[0151] (工程5:イミデート化)

次に、化合物(5)をアルコキシドと反応させることにより、式(6a)で示されるイミデート化合物(以下、化合物(6a)という)を得る(下記反応式(5)参照)。

(反応式(5))

[0152] [化33]



[0153] 化合物(6a)における、R¹およびArは、それぞれ化合物(5)におけるR¹およびArと同一である。

[0154] 化合物(6a)におけるR²は、上述のR²と同義であり、メチル基およびエチル基が好適に用いられる。

[0155] 化合物(5)と反応させるアルコキシドとしては、炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシドであり、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシドおよびカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシドが挙げられる。なかでも、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムt-ブトキシドが好適に用いられる。

[0156] アルコキシドの量は、化合物(5)に対して、例えば、0.8倍モル~1

00倍モルであり、好適には、1倍モル～50倍モルである。

[0157] アルコキシドと反応させる際の溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノール等のアルコール類を用いることができる。特に、アルコキシドにおける炭化水素の構造と同一の炭化水素の構造を有するアルコールを用いることが好ましい。例えば、アルコキシドとしてナトリウムメトキシドを用いる場合には溶媒としてメタノールを用いることが好ましく、アルコキシドとしてナトリウムエトキシドを用いる場合には溶媒としてエタノールを用いることが好ましい。

[0158] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、およびアルコキシドの種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、 -30°C ～ 150°C であり、好適には、室温～ 70°C である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～10日であり、好適には、15時間～90時間である。

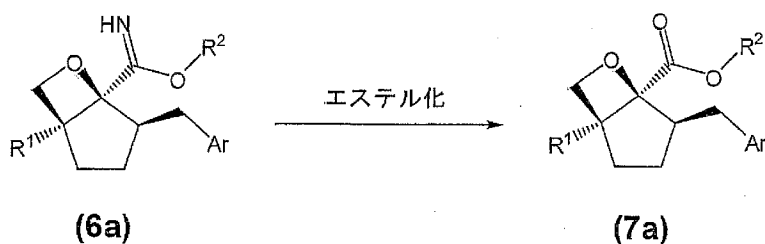
[0159] 本工程におけるシアノ基に対するアルコキシドの付加反応は、化合物(5)の1,5-シス体においてのみ進行する。そのため、得られる生成物は、この時点で単一の幾何異性体(1,2-シス体、かつ1,5-シス体)となる。

[0160] (工程6:エステル化)

次に、化合物(6a)を酸触媒と反応させることにより、式(7a)で示されるエステル化合物(以下、化合物(7a)という)を得る(下記反応式(6)参照)。

(反応式(6))

[0161] [化34]



[0162] 化合物(7a)における、 R^1 、 R^2 およびArは、それぞれ化合物(6a)における R^1 、 R^2 およびArと同一である。

[0163] 化合物(6a)をエステル化する反応としては、溶媒中、化合物(6a)を酸触媒と反応させて酸が付加された後、アンモニアが引き抜かれる反応が挙げられる。

[0164] 酸触媒としては、特に限定されるものではないが、例えば、塩化水素、臭化水素およびヨウ化水素等のハロゲン酸、硫酸、ならびにギ酸、酢酸、酪酸、トリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いることができる。なかでも硫酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸および酢酸が好適に用いられる。

[0165] 酸触媒の量は、化合物(6a)に対して、例えば、0.1倍モル~10倍モルであり、好適には、0.5倍モル~5倍モルである。

[0166] 溶媒としては、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびシクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類、ならびにベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。なかでも、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、トルエンおよびメタノールが好適に用いられる。

[0167] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、および酸触媒の種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、-20℃~150℃であり、好適には、室温~80℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間~10日であり、好適には、1時間~90時間である。

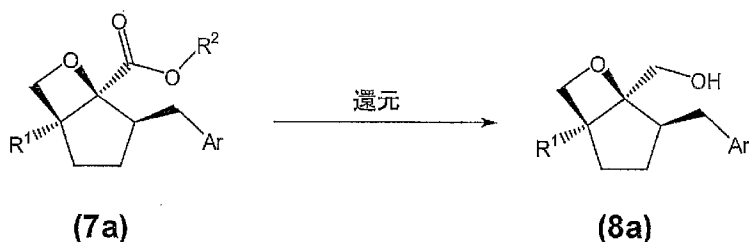
[0168] (工程7:還元反応)

次に、化合物(7a)を還元することにより、式(8a)で示される化合物(以下、化合物(8a)という)を得る(下記反応式(7)参照)。

(反応式(7))

[0169]

[化35]



[0170] 化合物(8a)における、R¹およびArは、それぞれ化合物(7a)におけるR¹およびArと同一である。

[0171] 化合物(7a)を還元するための還元剤としては、ヒドリド型還元剤を挙げることができる。ヒドリド型還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素リチウムおよび水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができる。なかでも、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ホウ素カルシウムが好適に用いられる。また、還元剤は必要に応じて系内で調製することも可能である。

[0172] 還元剤の量は、化合物(7a)に対して、例えば、0.2倍モル～50倍モルであり、好適には、0.5倍モル～20倍モルである。

[0173] 溶媒としては、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類、ならびにジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類を挙げることができる。なかでも、メタノール、エタノールおよびテトラヒドロフランが好適に用いられる。

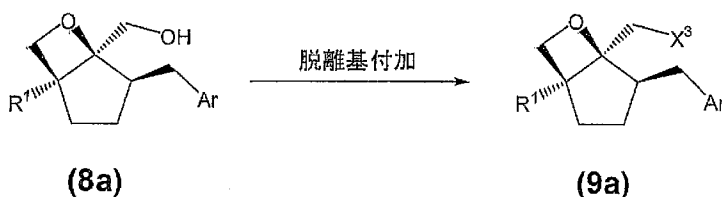
[0174] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、還元剤の種類、添加物の有無等によって適宜設定することができる。例えば、水素化ホウ素カルシウムの場合の反応温度(還流温度)は、例えば-30℃～70℃であり、好適には、-20℃～50℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～24時間であり、好適には、1時間～8時間である。

[0175] (工程8:脱離基への置換)

次に、化合物(8a)のヒドロキシ基を脱離基に置換することにより、式(9a)で示される化合物(以下、化合物(9a)という)を得る(下記反応式(8)参照)。

(反応式 (8))

[0176] [化36]



[0177] 化合物 (9 a) における、R¹およびA rは、それぞれ化合物 (8 a) におけるR¹およびA rと同一である。

[0178] 化合物 (9 a) におけるX³は、脱離基であれば特に制限されないが、例えば、フッ素原子、塩素原子および臭素原子等のハロゲン原子、ならびにメタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、クロロベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基およびジメチルアミノナフチルスルホニルオキシ基等の置換スルホニルオキシ基を挙げることができる。なかでも、塩素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基およびメタンスルホニルオキシ基が好適に用いられ、p-トルエンスルホニルオキシ基およびメタンスルホニルオキシ基が特に好適に用いられる。

[0179] ヒドロキシ基を脱離基に置換する方法としては、(i) 過剰量の塩基の存在下、溶媒中で、化合物 (8 a) をスルホニルクロライド類と反応させる方法、および (ii) 化合物 (8 a) をハロゲン化チオニル類と反応させる方法を挙げることができる。このうち (i) 化合物 (8 a) をスルホニルクロライド類と反応させる方法がより好ましい。

[0180] 本工程において使用可能なスルホニルクロライド類およびハロゲン化チオニル類は、上記工程2において使用可能なスルホニルクロライド類およびハロゲン化チオニル類と同じである。

[0181] 同様に、本工程において使用可能な塩基および溶媒は、上記工程2において使用可能な塩基および溶媒と同一である。ハロゲン化チオニル類と反応さ

せて、ヒドロキシ基をハロゲン化する場合には、さらなる溶媒は不要である。

[0182] スルホニルクロライド類として *p*-トルエンスルホニルクロライドを用いる場合には、*N*-メチルイミダゾールおよびジメチルアミノピリジンなどの触媒存在下で反応を行うことが好ましい。

[0183] スルホニルクロライド類の量は、化合物 (8 a) に対して、例えば、0.8 倍モル～10 倍モルであり、好適には、0.9 倍モル～5 倍モルである。塩基の量は、化合物 (8 a) に対して、例えば、0.9 倍モル～12 倍モルであり、好適には、1 倍モル～6 倍モルである。

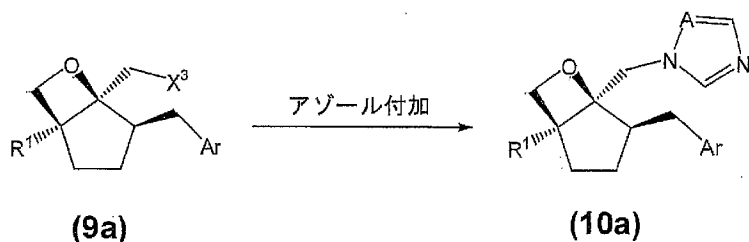
[0184] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、反応させるスルホニルクロライド類またはハロゲン化チオニル、および塩基等の種類によって適宜設定することができる。例えばスルホニルクロライド類を用いて反応を行う場合、反応温度は、例えば、 -20°C ～ 150°C であり、好適には、 0°C ～ 40°C である。またこの場合、反応時間は、例えば、0.1 時間～24 時間であり、好適には、0.5 時間～5 時間である。

[0185] (工程 9 : アゾール付加)

次に、化合物 (9 a) をトリアゾール化合物またはイミダゾール化合物と反応させることにより、式 (10 a) で示される化合物 (以下、化合物 (10 a) という) を得る (下記反応式 (9) 参照)。

(反応式 (9))

[0186] [化37]



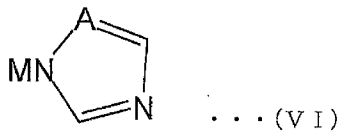
[0187] 化合物 (10 a) における、 R^1 および A_r は、それぞれ化合物 (9 a) における R^1 および A_r と同一である。

[0188] 化合物 (10 a) における A は、窒素原子またはメチン基を表している。

[0189] 化合物（10a）を得る方法としては、塩基の存在下、溶媒中で、化合物（9a）をイミダゾール化合物またはトリアゾール化合物と反応させる方法が挙げられる。

[0190] イミダゾール化合物およびトリアゾール化合物としては、下記式（VI）で示される1, 2, 4-トリアゾールの金属塩またはイミダゾールの金属塩が挙げられる。

[0191] [化38]



[0192] 式（VI）中、Aは窒素原子またはメチン基を表しており、Mは金属を表している。Mとしては、アルカリ金属が好適に用いられ、なかでも、ナトリウムおよびカリウムが特に好ましい。

[0193] 塩基としては、特に制限されないが、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウム等の金属水素化合物、ならびにナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム*t*-ブトキシドおよびカリウム*t*-ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド等を挙げることができる。なかでも水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムおよび*t*-ブトキシカリウムが好適に用いられ、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムがより好適に用いられる。また、この塩基については、予めアゾール化合物と処理して塩を形成するのに用いてもよく、系内に共存させて用いてもよい。

[0194] 溶媒は、特に限定されないが、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ならびに1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類等を挙げることができる。なかでも、N, N-ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリドンが好適に用いられる。

[0195] イミダゾール化合物およびトリアゾール化合物の量は、化合物（9a）に

対して、例えば、0.8倍モル～20倍モルであり、好適には、1倍モル～5倍モルである。

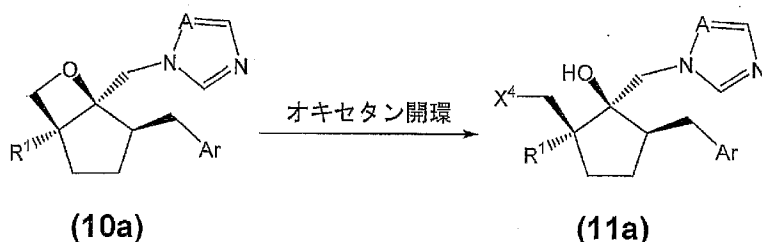
[0196] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、および塩基等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、0℃～150℃であり、好適には、100℃～130℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～48時間であり、好適には、2時間～12時間である。

[0197] (工程10：オキセタン開環)

次に、化合物(10a)の有するオキセタン環を開環することにより、式(11a)で示されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物(以下、化合物(11a)という)を得る工程(下記反応式(10)参照)を含む。

(反応式(10))

[0198] [化39]



[0199] 化合物(11a)におけるR¹、ArおよびAは、それぞれ化合物(10a)におけるR¹、ArおよびAと同一である。

[0200] 化合物(11a)におけるX⁴は、ハロゲン原子を表している。具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子であり、好適には塩素原子および臭素原子である。

[0201] 化合物(10a)の有するオキセタン環を開環する方法としては、化合物(10a)とハロゲン酸とを溶媒中で混合し、ハロゲン化メチル基と3級ヒドロキシ基とを生成する方法が好適に用いられる。

[0202] ハロゲン酸としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素およびヨウ化水素を挙げることができる。なかでも塩化水素および臭化水素が好適に用いられる。ハロゲン酸は、気体として導入してもよいし、有機溶媒に溶解させて添加してもよい。なお、ハロゲン化物塩(例えば、塩化リチウム、および塩化

ナトリウム)と別種の酸(例えばトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸等のブレンステッド酸、または塩化アルミニウム等のルイス酸)とを添加することにより系内においてハロゲン酸を生成させて、化合物(10a)から化合物(11a)を得るようにしてもよい。溶媒は、特に限定されないが、例えば、N-メチルピロリドンおよびN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、メタノールおよびエタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ならびに水を挙げることができる。なかでも、ジメチルホルムアミド、メタノール、水およびジオキサンが好適に用いられる。

[0203] ハロゲン酸の量は、化合物(10a)に対して、例えば、0.5倍モル～50倍モルであり、好適には、1倍モル～20倍モルである。

[0204] 反応温度は、用いられる溶媒等によって適宜設定することができるが、例えば、-20℃～250℃であり、好適には-10℃～150℃であり、50℃～80℃であることが特に好ましい。反応時間は、用いられる溶媒等によって適宜設定することができるが、例えば、0.1時間～数日であり、好適には、1時間～48時間である。

[0205] オキセタンにハロゲン酸が付加する場合、1位が3級ヒドロキシ基となり、2位がハロゲン化メチル基となる。

[0206] 以上のように、本実施形態におけるオキセタン化合物の製造方法およびアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法によれば、1,2-シス体かつ1,5-シス体となる単一の幾何異性体からなる上記式(11a)で示されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物を選択的かつ好適に製造することができる。

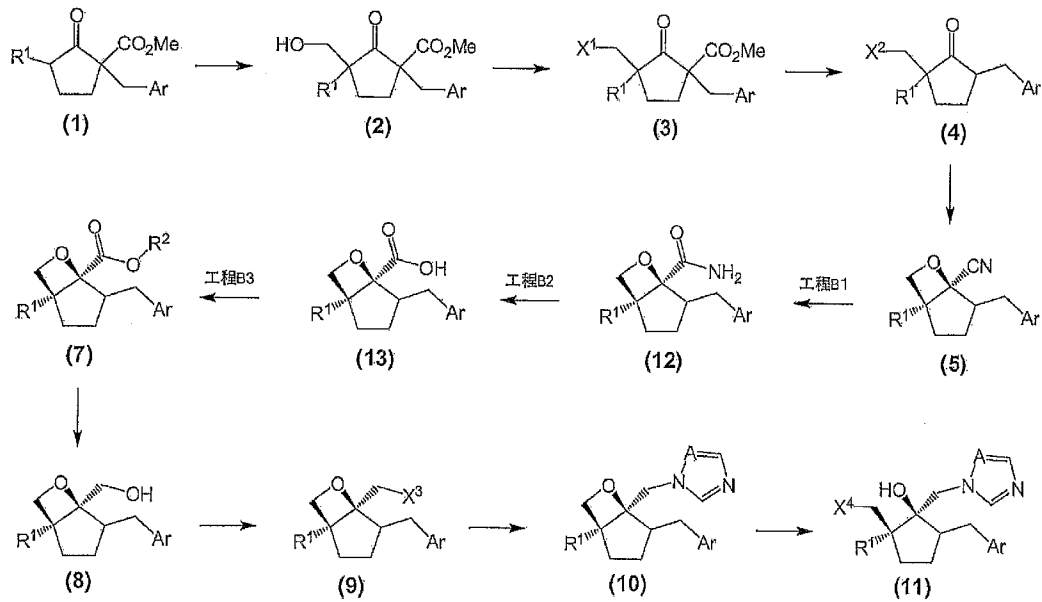
[0207] また、工程3、4、および5において得られる中間体である化合物(4)、化合物(5)および化合物(6)は、本実施形態におけるオキセタン化合物の製造方法および本製造方法を含むアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法に好適に用いられるため、これらの中間体もまた本願発明の範疇に含まれる。

[0208] <第2の製造方法>

アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法における他の実施形態（第2の製造方法）について説明する。第2の製造方法の製造スキームの概略は次の通りである。

（製造スキーム2）

[0209] [化40]



[0210] 以下、第2の製造方法の各工程について説明する。本製造方法における化合物（5）を得るまでの工程は、上記第1の製造方法における工程1～4と同じであるため、その説明を省略する。

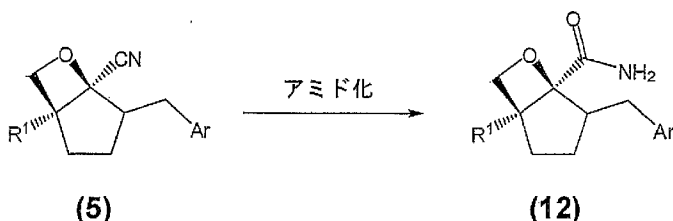
[0211] （工程B1：アミド化）

化合物（5）のシアノ基を加水分解することにより、式（12）で示されるアミド化合物（以下、化合物（12）という）を得る（下記反応式（B1）参照）。

（反応式（B1））

[0212]

[化41]

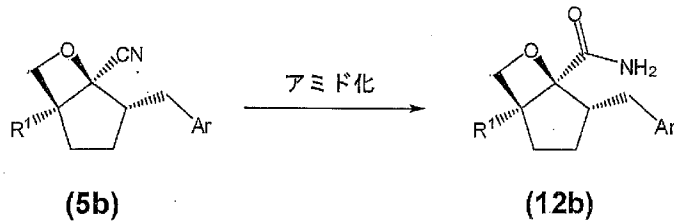


- [0213] 化合物(12)におけるR¹およびArは、それぞれ化合物(5)におけるR¹およびArと同一である。
- [0214] 化合物(12)を得る具体的な方法としては、溶媒中、塩基の存在下で化合物(5)のシアノ基を加水分解する方法が挙げられる。
- [0215] 塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物を挙げることができ、好適には水酸化ナトリウムが用いられる。
- [0216] 化合物(5)に対する塩基の使用量は、例えば、0.5倍モル～20倍モルであり、好適には1倍モル～10倍モルである。
- [0217] 溶媒としては、水、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類、ならびにジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類を挙げることができる。なかでも、水、メタノール、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物が好適に用いられる。
- [0218] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、および塩基等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度(還流温度)は、-20℃～150℃であり、好適には、室温～100℃である。また、反応時間は、例えば、0.5時間～48時間であり、好適には、2時間～8時間である。
- [0219] 反応系が含水系である場合には、上記工程5のようなイミデート化よりも本工程のようなアミド化が優先して進行する。本工程におけるアミド化の場合には、上記工程5におけるイミデート化と異なり、式(5b)に示す、化合物(5)の1,5-トランス体(下記反応式(b1)参照)に対しても反応が進行する。

(反応式(b1))

[0220]

[化42]

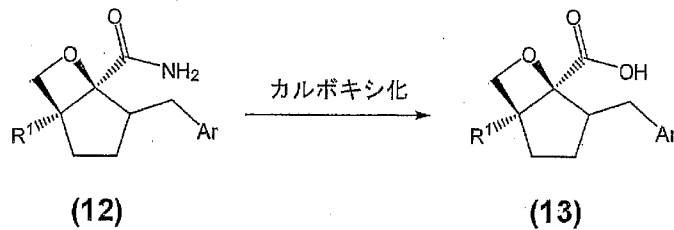


[0221] (工程 B 2 : カルボキシ化)

次に、化合物 (12) をカルボキシ化することにより、下記式 (13) で示される化合物 (以下、化合物 (13) という) を得る (下記反応式 (B 2) 参照)。

(反応式 (B 2))

[0222] [化43]



[0223] 化合物 (13) における R¹ および A r は、それぞれ化合物 (12) における R¹ および A r と同一である。

[0224] 化合物 (13) を得る具体的な方法としては、(i) 溶媒中、化合物 (12) を窒素酸化物と反応させてニトロソ化した後に、脱窒素を伴いカルボキシ化する方法、および (i i) 高濃度水酸化物水溶液を用いて加水分解する方法が挙げられる。

[0225] (i) ニトロソ化経由

ニトロソ化試薬としては、亜硝酸ガス、および三酸化二窒素等の窒素酸化物を挙げることができる。これらはガスとして導入してもよく、または反応系内で発生させてもよい。反応系内で発生させる場合には、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩と、塩酸および硫酸等の酸とを共存させることにより得ることができる。また、ガスとして導入する場合には、

上述の方法で発生させたガスを通気してもよい。

[0226] 窒素酸化物の量は、化合物（12）に対して、例えば、0.8倍モル～100倍モルであり、好適には、1倍モル～50倍モルである。

[0227] ニトロソ化反応の溶媒としては、酢酸、および水などを挙げることができ、好適には酢酸が用いられる。

[0228] ニトロソ化反応の反応温度および反応時間は、例えば、反応温度は、 -20°C ～ 150°C であり、好適には室温～ 50°C である。また、反応時間は、例えば1時間～72時間であり、好適には1時間～48時間であり、例えば15時間である。

[0229] (i) 高濃度水酸化物水溶液を用いた加水分解

高濃度水酸化物水溶液を用いて加水分解する場合の水酸化物水溶液としては、水酸化ナトリウム水溶液および水酸化カリウム水溶液等のアルカリ金属の水酸化物水溶液、水酸化カルシウム、ならびに水酸化バリウム等を挙げることができ、なかでも水酸化ナトリウム水溶液が好適に用いられる。水酸化物水溶液は高濃度である必要があり、例えば、20%～98%であり、好適には50%～98%である。

[0230] 溶媒としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールおよびグリセリン等のアルコール類を挙げることができ、なかでもエチレングリコールが好適に用いられる。

[0231] 水酸化物水溶液を用いて加水分解を行う際の反応温度および反応時間は、用いる溶媒、および水酸化物水溶液の種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、 -10°C ～ 200°C であり、好適には室温～ 150°C である。また、反応時間は、例えば0.5時間～48時間であり、好適には1時間～24時間であり、例えば13時間である。

[0232] (工程B3：エステル化)

次に、化合物（13）をエステル化することにより、式（7）で示される化合物（以下、化合物（7）という）を得る（下記反応式（B3）参照）。

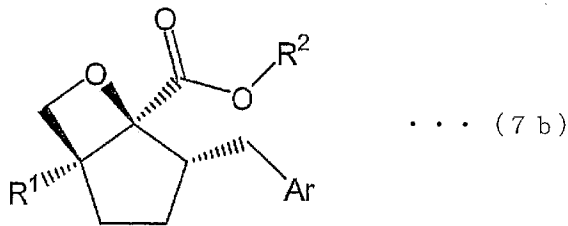
（反応式（B3））

[0233] [化44]



[0234] 工程B3により得られる化合物(7)は、1,5-シス体のほかに下記式(7b)に示す1,5-トランス体を含んでいること以外は、化合物(7a)と同じである。

[0235] [化45]



[0236] 化合物(13)をエステル化する方法としては、(i)アルコール溶媒中、酸触媒によりアルコール置換する方法、および(ii)塩基の存在下で化合物(13)を酸ハライド化した後、アルコール溶媒中でアルコール置換する方法が挙げられる。

[0237] (i) 酸触媒によるアルコール置換

酸触媒としては、トルエンスルホン酸および硫酸等を挙げることができ、なかでもトルエンスルホン酸が好適に用いられる。

[0238] 酸触媒によりアルコール置換する場合のアルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノール等のアルコール類を挙げることができ、なかでもメタノールおよびエタノールが好適に用いられる。

[0239] 酸触媒によるアルコール置換反応の反応温度および反応時間は、例えば、反応温度(還流温度)は、 -20°C ~ 120°C であり、好適には -10°C ~ 80°C である。また、反応時間は、例えば1時間~48時間であり、好適に

は2時間～24時間であり、例えば18時間である。

[0240] (i i) 酸ハライド化経由

酸ハライド化剤としては、塩化チオニルおよび臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、ならびに塩化オキサリル等を挙げることができ、なかでも塩化チオニルが好適に用いられる。

[0241] 酸ハライド化剤の量は、化合物(13)に対して、例えば0.8倍モル～20倍モルであり、好適には0.9倍モル～10倍モルである。

[0242] 塩基としては、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等のアミン類を挙げることができ、なかでもトリエチルアミンが好適に用いられる。

[0243] 酸ハライド化する際の溶媒としては、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ならびにクロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類を挙げることができ、なかでもトルエンが好適に用いられる。

[0244] 酸ハライド化する際の反応温度は、例えば-20℃～100℃であり、好適には0℃～室温である。また反応時間は、例えば0.1時間～24時間であり、好適には0.2時間～12時間であり、例えば1時間である。

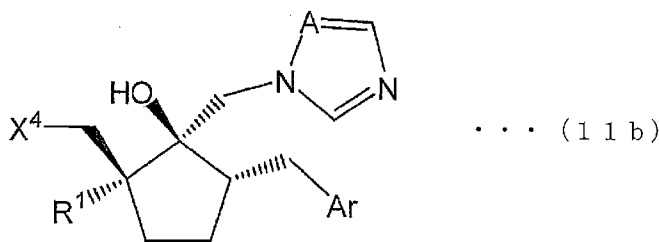
[0245] 酸ハライド化物をアルコール置換させる際のアルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノール等のアルコール類を挙げることができ、なかでもメタノールおよびエタノールが好適に用いられる。

[0246] 塩基としては、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等のアミン類を挙げることができ、なかでもトリエチルアミンが好適に用いられる。

[0247] アルコール置換における反応温度は、例えば-20℃～120℃であり、好適には0℃～室温である。また、反応時間は、例えば0.1時間～24時間であり、好適には0.2時間～12時間であり、例えば0.5時間である。

[0248] 化合物(7)から化合物(11)を得るまでの工程は、上記第1の製造方法における工程7~10を適用できる。なお、上述のとおり、化合物(7)は、1,5-シス体のほかに1,5-トランス体を含むものであるため、最終的に得られる化合物(11)は、上記第1の製造方法により製造する場合と異なり、1,5-シス体のほかに下記式(11b)に示す1,5-トランス体をも含むものとなる。

[0249] [化46]



[0250] ところで、第2の製造方法における工程B3では、化合物(13)のカルボキシ基をエステル化することにより、化合物(7)を得ていた。しかしながら、下記反応式(B4)および(B5)に示すように、化合物(13)を酸ハライド化(反応式(B4)では酸クロライド化)する工程(工程B4)、および酸ハライドを還元する工程(工程B5)を経ることにより、式(8)で示される化合物(以下、化合物(8)という)を得てもよい。(反応式(B4))

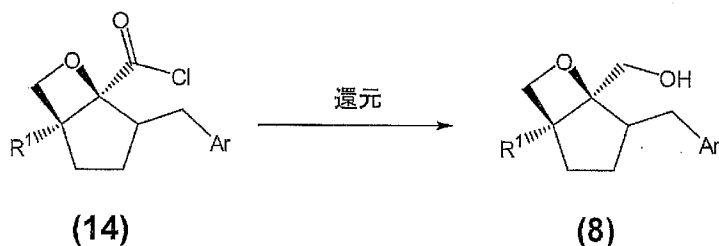
[0251] [化47]



[0252] (反応式(B5))

[0253]

[化48]



[0254] 工程B4および工程B5を経由して得られる化合物(8)は、1,5-シス体のほかに1,5-トランス体を含んでいること以外は、化合物(8a)と同じである。

[0255] 工程B4において用いられる酸ハライド化剤としては、塩化チオニルおよび塩化オキザリル等を挙げることができる。

[0256] また、工程B5において用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができる。

[0257] 化合物(8)から化合物(11)を得るまでの工程は、上記第1の製造方法における工程8~10を適用することができる。

[0258] 以上のように、第2の製造方法は、本発明のオキセタン化合物の製造方法により得られた式(5)で表される化合物を加水分解して、式(12)で表される化合物を得る工程を含む、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法である。

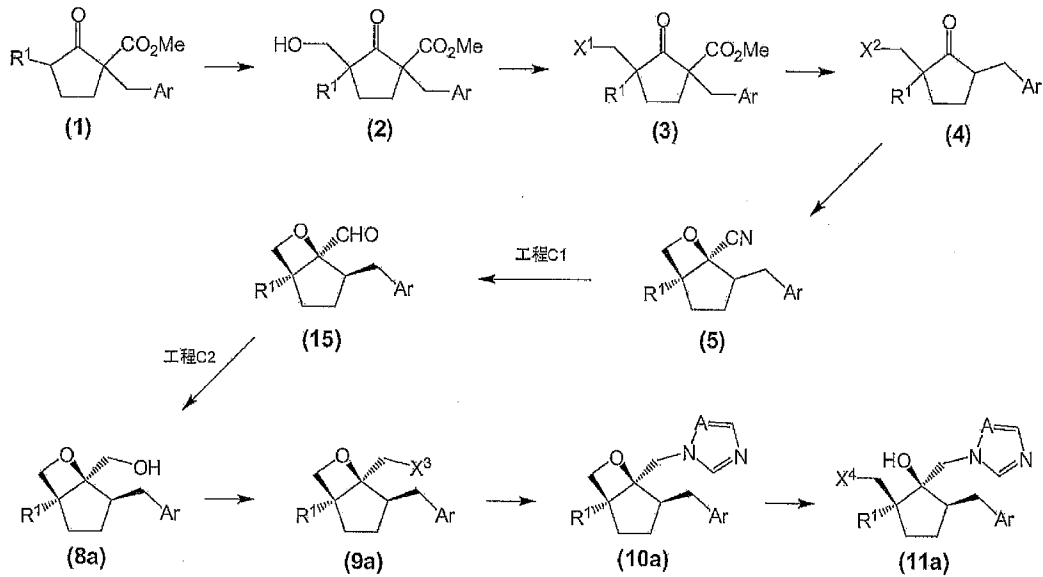
[0259] 本実施形態におけるオキセタン化合物の製造方法およびアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法によれば、1,5-シス体のみならず、1,5-トランス体についても反応を進行させることができる。そのため、最終的に得られるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の収量を向上させることができる。

[0260] <第3の製造方法>

アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法における他の実施形態(第3の製造方法)について説明する。第3の製造方法の製造スキームの概略は次の通りである。

(製造スキーム3)

[0261] [化49]



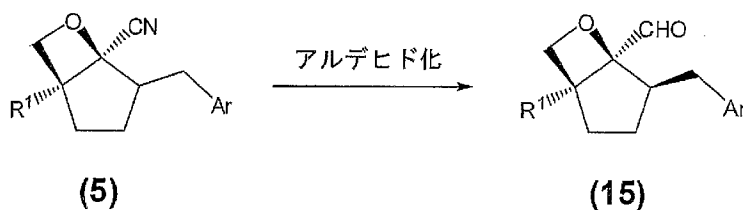
[0262] 以下、第3の製造方法の各工程について説明する。本実施形態における化合物(5)を得るまでの工程は、上記第1の製造方法における工程1~4と同じであるため、その説明を省略する。

[0263] (工程C1: アルデヒド化)

化合物(5)のシアノ基をアルデヒドに置換することにより、式(15)で示される化合物(以下、化合物(15)という)を得る(下記反応式(C1)参照)。

(反応式(C1))

[0264] [化50]



[0265] 化合物(15)におけるR¹およびArは、それぞれ化合物(5)におけるR¹およびArと同一である。

[0266] 化合物(15)を得る具体的な方法としては、溶媒中で、水素化ジイソブ

チルアルミニウム (DIBALH) を化合物 (5) と反応させることにより、化合物 (5) のシアノ基を還元および加水分解する方法を挙げることができる。

[0267] 化合物 (5) に対する水素化ジイソブチルアルミニウムの使用量は、例えば、0.2 倍モル～20 倍モルであり、好適には0.5 倍モル～10 倍モルである。

[0268] 溶媒としては、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類、ヘキサンおよびジクロロメタン等の脂肪族炭化水素類、ならびにこれらの混合物を挙げることができ、好適にはトルエンおよびヘキサンが挙げられる。

[0269] 還元後、水、ならびにメタノールおよびエタノール等のアルコールを添加して酸触媒存在下で加水分解を行う。酸触媒としては、酒石酸およびクエン酸等を挙げることができ、好適には酒石酸が用いられる。

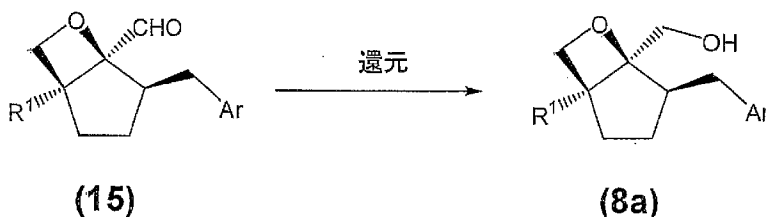
[0270] 水素化ジイソブチルアルミニウムと化合物 (5) と反応させる際の反応温度は、例えば、 -100°C ～ 100°C であり、好適には -78°C ～ 30°C である。また、反応時間は、例えば、0.5 時間～24 時間であり、好適には1 時間～12 時間である。

[0271] (工程 C 2 : 還元反応)

次いで、化合物 15 におけるアルデヒド基を還元することにより、式 (8a) を得ることができる (下記反応式 (C 2) 参照)

(反応式 (C 2))

[0272] [化51]



[0273] 化合物 (15) を還元するための還元剤としては、ヒドリド型還元剤を挙

げることができる。ヒドリド型還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウムおよび水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができる。なかでも、水素化ホウ素ナトリウムが好適に用いられる。

[0274] 還元剤の量は、化合物(15)に対して、例えば、0.2倍モル～20倍モルであり、好適には、0.3倍モル～10倍モルである。

[0275] 溶媒としては、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール等のアルコール類、ならびにジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類を挙げることができる。なかでも、メタノール、エタノールおよびテトラヒドロフランが好適に用いられる。

[0276] 反応温度および反応時間は、用いられる溶媒、還元剤の種類等によって適宜設定することができる。例えば、反応温度は、 -100°C ～ 100°C であり、好適には -78°C ～ 40°C である。また、反応時間は、例えば、0.1時間～24時間であり、好適には0.5時間～12時間である。

[0277] 化合物(8a)から化合物(11a)を得るまでの工程は、上記第1の製造方法における工程8～10を適用することができる。

[0278] 以上のように、第3の製造方法は、本発明のオキセタン化合物の製造方法により得られた式(5)で表される化合物を還元および加水分解して、式(15)で表される化合物を得る工程を含む、アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法である。

[0279] 本実施形態におけるオキセタン化合物の製造方法およびアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法によれば、化合物(5)から二つの工程(工程C1および工程C2)によって、化合物(8a)を製造することができる。すなわち、上記第1の製造方法および第2の製造方法よりも工程数を減少させることができ、これにより実用性を向上させることができる。

[0280] なお、工程C1においては、1,5-シス体のみ反応が進行するため、最終的に得られるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物について、第1の製造方法を使用する場合と同様、1,5-シス体のみを選択的に得ることが

できる。

[0281] 以上のように、本実施の形態に係るオキセタン化合物の製造方法によれば、中間体ケトンのカルボニル基に対するシアノヒドリン化、および、これにより生じたヒドロキシ基と、隣接する脱離基を有するアルキル基との閉環反応により、縮環オキセタン化合物を得ることができる。このとき、シアノヒドリン化が平衡反応であることを利用し、オキセタン化合物となる一方の立体を有する中間体のみが閉環に伴い選択的に平衡を離脱することにより、所望のオキセタン化合物に収束する。すなわち、本実施の形態に係るオキセタン化合物の製造方法によれば、環状アルコール化合物の特定の幾何異性体を選択的に得ることができる中間体化合物を好適に製造することができる。そのため、本実施の形態に係るオキセタン化合物の製造方法を包含する、本実施の形態に係るアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法によれば、アゾリルメチルシクロペンタノールの特定の幾何異性体を選択的に製造することができる。また、本実施の形態に係る中間体化合物を用いることにより、環状アルコール化合物の特定の幾何異性体を選択的に製造することができる。

[0282] なお、本明細書において「室温」とは、10℃～30℃の範囲であることを意図している。

[0283] [アゾリルメチルシクロペンタノール化合物の利用]

本発明に係る製造方法および中間体を用いて得られるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の農園芸用薬剤および工業用材料保護剤（以下、「農園芸用薬剤等」ともいう）としての有用性について以下に説明する。

[0284] 化合物(11)は、1, 2, 4-トリアゾリル基またはイミダゾリル基を有するので、無機酸もしくは有機酸との酸付加塩、または金属錯体を形成する。化合物(11)は、これらの酸付加塩および金属錯体の形態で用いてもよい。

[0285] 化合物(11)には、少なくとも3個の不斉炭素が存在する。そのため、組成によっては立体異性体混合物（エナンチオマーまたはジアステレオマー

) か、いずれかの一方の立体異性体となる。したがって、これらの立体異性体の少なくとも1種類を農園芸用薬剤等の有効成分として使用することもできる。

[0286] (1) 植物病害防除効果

化合物(11)は、広汎な植物病害に対して防除効果を呈する。適用病害の例としては、以下に示す病害を挙げることができる：

ダイズさび病 (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomiae*)、イネいもち病 (*Pyricularia grisea*)、イネごま葉枯病 (*Cochliobolus miyabeanus*)、イネ白葉枯病 (*Xanthomonas oryzae*)、イネ紋枯病 (*Rhizoctonia solani*)、イネ小黑菌核病 (*Helminthosporium sigmoideum*)、イネばか苗病 (*Gibberella fujikuroi*)、イネ苗立枯病 (*Pythium aphanidermatum*)、リンゴうどんこ病 (*Podosphaera leucotricha*)、リンゴ黒星病 (*Venturia inaequalis*)、リンゴモリニア病 (*Monilinia mali*)、リンゴ斑点落葉病 (*Alternaria alternata*)、リンゴ腐乱病 (*Valsa mali*)、ナシ黒斑病 (*Alternaria kikuchiana*)、ナシうどんこ病 (*Phyllactinia pyri*)、ナシ赤星病 (*Gymnosporangium asiaticum*)、ナシ黒星病 (*Venturia nashicola*)、ブドウうどんこ病 (*Uncinula necator*)、ブドウべと病 (*Plasmopara viticola*)、ブドウ晩腐病 (*Glomerella cingulata*)、オオムギうどんこ病 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*)、オオムギ黒さび病 (*Puccinia graminis*)、オオムギ黄さび病 (*Puccinia striiformis*)、オオムギ斑葉病 (*Pyrenophora graminea*)、オオムギ雲形病 (*Rhynchosporium secalis*)、コムギうどんこ病 (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*)、コムギ赤さび病 (*Puccinia recondita*)、コムギ黄さび病 (*Puccinia striiformis*)、コムギ眼紋病 (*Pseudocercospora herpotrichoides*)、コムギ赤かび病 (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*)、コムギふ枯病 (*Phaeosphaeria nodorum*)、コムギ葉枯病 (*Septoria tritici*)、ウリ類うどんこ病 (*Sphaerotheca fuliginea*)、ウリ類の炭疽病 (*Colletotrichum lagenarium*)、キュウリべと病 (*Pseudoperonospora cubensis*)、キュウリ灰色疫病 (*Phytophthora capsici*)、トマトうどんこ病 (*Erysiphe cichoracearum*)、トマト輪紋病 (*Alte*

rnaria solani)、ナスうどんこ病 (*Erysiphe cichoracearum*)、イチゴうどんこ病 (*Sphaerotheca humuli*)、タバコうどんこ病 (*Erysiphe cichoracearum*)、テンサイ褐斑病(*Cercospora beticola*)、トウモロコシ黒穂病 (*Ustilaga maydis*)、核果類果樹の灰星病 (*Monilinia fructicola*)、種々の作物をおかす灰色かび病(*Botrytis cinerea*)、菌核病 (*Sclerotinia sclerotiorum*)等。このうち、特にコムギの重要病害であるコムギ葉枯病 (*Septoria tritici*)に対して、特許文献：特開平01-93574号公報に記載の市販薬剤メトコナゾールよりも優れた効果を示す。

[0287] また、適用植物の例としては、野生植物、植物栽培品種、異種交配もしくは原形質融合などの従来 of 生物育種によって得られる植物および植物栽培品種、遺伝子操作によって得られる遺伝子組み換え植物および植物栽培品種を挙げることができる。遺伝子組み換え植物および植物栽培品種としては、例えば、除草剤耐性作物、殺虫性タンパク産生遺伝子を組み込んだ害虫耐性作物、病害に対する抵抗性誘導物質産生遺伝子を組み込んだ病害耐性作物、食味向上作物、収量向上作物、保存性向上作物、および収量向上作物等を挙げることができる。遺伝子組み換え植物栽培品種としては、具体的に、ROUNDUP READY、LIBERTY LINK、CLEARFIELD、YIELDGARD、HERCULEX、BOLLGARD等の登録商標を含むものを挙げることができる。

[0288] (2) 植物生長作用

また、化合物(11)は、広汎な作物および園芸植物に対して、その成長を調節して収量を増加させる効果およびその品質を高める効果を示す。かかる作物の例としては、以下に示す作物を挙げることができる：

コムギ・大麦・燕麦などの麦類、稲、ナタネ、サトウキビ、トウモロコシ、メイズ、大豆、エンドウ、落花生、シュガービート、キャベツ、ニンニク、ダイコン、ニンジン、リンゴ、ナシ、みかん、オレンジ、レモンなどの柑橘類、モモ、桜桃、アボガド、マンゴー、パパイア、トウガラシ、キュウリ、メロン、イチゴ、タバコ、トマト、ナス、芝、菊、ツツジ、およびその他の観賞用植物。

[0289] (3) 工業材料保護効果

さらに、化合物(11)は、工業材料を侵す広汎な有害微生物から材料を保護する優れた効果を示す。かかる微生物の例としては、以下に示す微生物を挙げることができる：

紙・パルプ劣化微生物(スライム形成菌を含む)であるアスペルギルス(*Aspergillus* sp.)、トリコデルマ(*Trichoderma* sp.)、ペニシリウム(*Penicillium* sp.)、ジェオトリカム(*Geotrichum* sp.)、ケトミウム(*Chaetomium* sp.)、カドホーラ(*Cadophora* sp.)、セラトストメラ(*Ceratostomella* sp.)、クラドスポリウム(*Cladosporium* sp.)、コーティシウム(*Corticium* sp.)、レンティヌス(*Lentinus* sp.)、レンズイテス(*Lenzites* sp.)、フォーマ(*Phoma* sp.)、ポリスティクス(*Polysticus* sp.)、プルラリア(*Pullularia* sp.)、ステレウム(*Stereum* sp.)、トリコスפורリウム(*Trichosporium* sp.)、アエロバクター(*Aerobacter* sp.)、バシルス(*Bacillus* sp.)、デスルホビブリオ(*Desulfovibrio* sp.)、シュードモナス(*Pseudomonas* sp.)、フラボバクテリウム(*Flavobacterium* sp.)およびマイクロコッカス(*Micrococcus* sp.)など；繊維劣化微生物であるアスペルギルス(*Aspergillus* sp.)、ペニシリウム(*Penicillium* sp.)、ケトミウム(*Chaetomium* sp.)、ミロテシウム(*Myrothecium* sp.)、クルブラリア(*Curvularia* sp.)、グリオマスティックス、(*Gliomastix* sp.)、メンノニエラ(*Memnoniella* sp.)、サルコポディウム(*Sarcopodium* sp.)、スタキボトリス(*Stschybotrys* sp.)、ステムフィリウム(*Stemphylium* sp.)、ジゴリンクス(*Zygorhynchus* sp.)、バシルス(*bacillus* sp.)およびスタフィロコッカス(*Staphylococcus* sp.)など；木材変質菌であるオオウズラタゲ(*Tyromyces palustris*)、カワラタケ(*Coriolus versicolor*)、アスペルギルス(*Aspergillus* sp.)、ペニシリウム(*Penicillium* sp.)、リゾプス(*Rhizopus* sp.)、オーレオバシディウム(*Aureobasidium* sp.)、グリオクラデイウム(*Gliocladium* sp.)、クラドスポリウム(*Cladosporium* sp.)、ケトミウム(*Chaetomium* sp.)およびトリコデルマ(*Trichoderma* sp.)など；皮革劣化微生物であ

るアスペルギルス (*Aspergillus* sp.)、ペニシリウム (*Penicillium* sp.)、ケトミウム (*Chaetomium* sp.)、クラドスポリウム (*Cladosporium* sp.)、ムコール (*Mucor* sp.)、パエシロミセス (*Paecilomyces* sp.)、ピロブス (*Pilobus* sp.)、プルラリア (*Pullularia* sp.)、トリコスポロン (*Trichosporon* sp.) およびトリコテシウム (*Tricothecium* sp.) など；ゴム・プラスチック劣化微生物であるアスペルギルス (*Aspergillus* sp.)、ペニシリウム (*Penicillium* sp.)、リゾプス (*Rhizopus* sp.)、トリコデルマ (*Trichoderma* sp.)、ケトミウム (*Chaetomium* sp.)、ミロテシウム (*Myrothecium* sp.)、ストレプトマイセス (*Streptomyces* sp.)、シュードモナス (*Pseudomonas* sp.)、バシルス (*Bacillus* sp.)、マイクロコツカス (*Micrococcus* sp.)、セラチア (*Serratia* sp.)、マルガリノマイセス (*Margarinomyces* sp.) およびモナスクス (*Monascus* sp.) など；ならびに塗料劣化微生物であるアスペルギルス (*Aspergillus* sp.)、ペニシリウム (*Penicillium* sp.)、クラドスポリウム (*Cladosporium* sp.)、オーレオバシディウム (*Aureobasidium* sp.)、グリオクラディウム (*Gliocladium* sp.)、ボトリオディプロディア (*Botryodiplodia* sp.)、マクロスポリウム (*Macrosporium* sp.)、モニリア (*Monilia* sp.)、フォーマ (*Phoma* sp.)、プルラリア (*Pullularia* sp.)、スポロトリカム (*Sporotrichum* sp.)、トリコデルマ (*Trichoderma* sp.)、バシルス (*Bacillus* sp.)、プロテウス (*Proteus* sp.)、シュードモナス (*Pseudomonas* sp.) およびセラチア (*Serratia* sp.)。

[0290] (4) 製剤

化合物(11)を有効成分として含む農園芸用製剤は、化合物(11)以外にも種々の成分を含んでいてもよい。化合物(11)を有効成分として含む農園芸用製剤は、固体担体、液体担体、界面活性剤、その他の製剤補助剤と混合することができる。化合物(11)を有効成分として含む農園芸用製剤の剤型としては、粉剤、水和剤、粒剤、乳剤などの種々の形態を挙げることができる。

[0291] 農園芸用製剤には、有効成分としての化合物(11)が、農園芸用製剤全

量に対して、0.1～95重量%含まれていればよい。有効成分としての化合物(11)は、0.5～90重量%含まれていることが好ましく、2～80重量%含まれていることがより好ましい。

[0292] 製剤補助剤として使用する坦体、希釈剤、界面活性剤を例示すれば、まず、固体坦体としては、タルク、カオリン、ベントナイト、珪藻土、ホワイトカーボンおよびクレーなどを挙げることができる。液体希釈剤としては、水、キシレン、トルエン、クロロベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびアルコールなどを挙げることができる。界面活性剤は、その効果により使い分ければよい。例えば、乳化剤の場合には、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテルおよびポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを用いればよく、分散剤の場合には、リグニンスルホン酸塩およびジブチルナフタリンスルホン酸塩などを用いればよく、湿潤剤の場合には、アルキルスルホン酸塩およびアルキルフェニルスルホン酸塩などを用いればよい。

[0293] 製剤には、そのまま使用してもよいし、水等の希釈剤で所定濃度に希釈して使用してもよい。希釈して使用する時には、化合物(11)の濃度が0.001～1.0%の範囲となることが望ましい。

[0294] また、化合物(11)の使用量は、畑、田、果樹園および温室などの農園芸地1haあたり、20～5000g、より好ましくは50～2000gである。これらの使用濃度および使用量は剤形、使用時期、使用方法、使用場所、対象作物等によっても異なるため、上記の範囲にこだわることなく増減することが可能である。

[0295] さらに、化合物(11)は他の有効成分、例えば以下に例示するような殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、除草剤と組み合わせ、農園芸用薬剤としての性能を高めて使用することもできる。

[0296] <抗菌性物質>

アシベンゾラーSメチル、2-フェニルフェノール(OPP)、アザコナゾール、アゾキシストロピン、アミスルブロム、ビキサフェン、ベナラキシ

ル、ベノミル、ベンチアバリカルブ-イソプロピル、ビカルボネイト、ビフェニル、ビテルタノール、プラスチックジン- S、ボラックス、ボルドー液、ボスカリド、ブロムコナゾール、ブロンポール、ブピリメート、セックブチラミン、カルシウムポリスルフィド、カプタフォル、キャプタン、カルベンダジム、カルボキシシン、カルプロパミド、キノメチオネート、クロロネブ、クロロピクリン、クロロタロニル、クロゾリネート、シアゾファミド、シフルフェナミド、シモキサニル、シプロコナゾール、シプロジニル、ダゾメット、デバカルブ、ジクロフルアニド、ジクロシメット、ジクロメジン、ジクロラン、ジエトフェンカルブ、ジフェノコナゾール、ジフルメトリン、ジメトモルフ、ジメトキシストロビン、ジニコナゾール、ジノカップ、ジフェニルアミン、ジチアノン、ドデモルフ、ドジン、エディフェンフォス、エポキシコナゾール、エタポキサム、エトキシキン、エトリジアゾール、エネストロブリン、ファモキサドン、フェナミドン、フェナリモル、フェンブコナゾール、フェンフラム、フェンヘキサミド、フェノキサニル、フェンピクロニル、フェンプロピジン、フェンプロピモルフ、フェンチン、フェルバム、フェリムゾン、フルアジナム、フルジオキサニル、フルモルフ、フルオロミド、フルオキサストロビン、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルスルファミド、フルトラニル、フルトリアフォル、フォルペット、フォセチルーアルミニウム、フベリダゾール、フララキシル、フラメトピル、フルオピコリド、フルオピラム、グアザチン、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサコナゾール、ヒメキサゾール、イマザリル、イミベンコナゾール、イミノクタジン、イプロコナゾール、イプロベンフォス、イプロジオン、イプロバリカルブ、イソプロチオラン、イソピラザム、イソチアニル、カスガマイシン、銅調製物例えば水酸化銅、ナフテン酸銅、オキシ塩化銅、硫酸銅、酸化銅、オキシニール銅、クレゾキシムメチル、マンコカップー、マンコゼブ、マネブ、マンジプロパミド、メパニピリム、メプロニル、メタラキシル、メトコナゾール、メチラム、メトミノスウトロビン、ミルジオマイシン、ミクロブタニル、ニトロタルーイソプロピル、ヌアリモル、オフレース、オキサジキシル、オキシ

リニック酸、オキスポコナゾール、オキシカルボキシ、オキシテトラサイクリン、ペフラゾエート、オリサストロビン、ペンコナゾール、ペンシクロン、ペンチオピラド、ピリベンカルブ、フサライド、ピコキシストロビン、ピペラリン、ポリオキシ、プロベナゾール、プロクロラズ、プロシミドン、プロパモカルブ、プロピコナゾール、プロピネブ、プロキナジド、プロチオコナゾール、ピラクロストロビン、ピラゾフォス、ピリフェノックス、ピリメタニル、ピロキロン、キノキシフェン、キントゼン、シルチオフアム、シメコナゾール、スピロキサミン、硫黄および硫黄調製物、テブコナゾール、テクロフタラム、テクナゼン、テトラコナゾール、チアベンダゾール、チフルザミド、チオフアネートーメチル、チラム、チアジニル、トルクロフォスーメチル、トリルフルアニド、トリアジメフォン、トリアジメノール、トリアゾキシド、トリシクラゾール、トリデモルフ、トリフロキシストロビン、トリフルミゾール、トリホリン、トリチコナゾール、バリダマイシン、ビンクロゾリン、ジネブ、ジラム、ゾキサミド、アミスルブロム、セダキサン、フルチアニル、バリフェナール、アメトクトラジン、ジモキシストロビン、メトラフェノン、ヒドロキシイソキサゾールならびにメタスルホカルブ等。

[0297] <殺虫剤／殺ダニ剤／殺線虫剤>

アバメクチン、アセフェート、アクリナトリン、アラニカルブ、アルジカルブ、アレトリン、アミトラズ、アベルメクチン、アザジラクチン、アザメチフォス、アジンフォスーエチル、アジンフォスーメチル、アゾサイクロチン、バシルス・フィルムス、バシルス・ズブチルス、バシルス・ツリンジェンシス、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、ベンスルタップ、ベンゾキシメイト、ビフェナゼイト、ビフェントリン、バイオアレトリン、ビオレスメトリン、ビストリフルロン、ブプロフェジン、ブトカルボキシ、ブトキシカルボキシ、カズサフォス、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、カータップ、CGA 50439、クロルデイン、クロレトキシフォス、クロルフェナピル、クロルフェンビンフォス、クロルフルアズロン、クロルメフ

オス、クロルピリフォス、クロルピリフォスメチル、クロマフェノザイド、クロフェンテジン、クロチアニジン、クロラントラリニプロール、コウンパフォス、クリオライト、シアノフォス、シクロプロトリン、シフルトリン、シハロトリン、シヘキサチン、シペルメトリン、シフェノトリン、シロマジン、シアザピル、シエノピラフェン、DCIP、DDT、デルタメトリン、デメトナーS-メチル、ジアフェンチウロン、ジアジノン、ジクロロフェン、ジクロロプロペン、ジクロルボス、ジコフォル、ジクロトフォス、ジシクラニル、ジフルベンズロン、ジメトエート、ジメチルビンフォス、ジノブトン、ジノテフラン、エマメクチン、エンドスルファン、EPN、エスフェンバレレート、エチオフェンカルブ、エチオン、エチプロール、エトフェンプロックス、エトプロフォス、エトキサゾール、ファミフル、フェナミフォス、フェナザキン、フェンブタチンオキシド、フェニトロチオン、フェノブカルブ、フェノチオカルブ、フェノキシカルブ、フェンプロパトリン、フェンピロキシメート、フェンチオン、フェンバレレート、フィプロニル、フロニカミド、フルアクロピリム、フルシクロクスロン、フルシトリネート、フルフェノクスロン、フルメトリン、フルバリネート、フルベンジアミド、フォルメタネート、フォスチアゼート、ハルフェンプロクス、フラチオカルブ、ハロヘノジド、ガンマーHCH、ヘプテノフォス、ヘキサフルムロン、ヘキシチアゾックス、ヒドラメチルノン、イミダクロプリド、イミプロトリン、インドキサカルブ、イソプロカルブ、イソキサチオン、ルフェヌロン、マラチオン、メカルバム、メタム、メタミドフォス、メチダチオン、メチオカルブ、メトミル、メトプレン、メトスリン、メトキシフェノジド、メトルカルブ、ミルベメクチン、モノクロトフォス、ナレド、ニコチン、ニテンピラム、ノバルロン、ノビフルムロン、オメトエート、オキサミル、オキシデメトンメチル、パラチオン、パーメトリン、フェントエート、フォレート、フォサロン、フォスメット、フォスファミドン、フォキシム、ピリミカルブ、ピリミフォスメチル、プロフェノフォス、プロボクスル、プロチオフォス、ピメトロジン、ピラクロフォス、ピレスリン、ピリダベン、ピリダリル、ピリ

ミジフェン、ピリプロキシフェン、ピリフルキナゾン、ピリプロール、キナルフォス、シラフルオフエン、スピノサド、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、スピロテトラマツト、スルフラミド、スルフォテップ、SZ1-121、テブフェノジド、テブフェンピラド、テブピリムフォス、テフルベンズロン、テフルトリン、テメフォス、テルブフォス、テトラクロルビンフォス、チアクロプリド、チアメトキサム、チオジカルブ、チオファノックス、チオメトン、トルフェンピラド、トラロメトリン、トラロピリル、トリアザメート、トリアゾフォス、トリクロルフオン、トリフルムロン、バミドチオン、バリフェナール、XMC、キシリルカルブ、イミシアホスおよびレピメクチン等。

[0298] <植物成長調節剤>

アンシミドール、6-ベンジルアミノプリン、パクロブトラゾール、ジクロブトラゾール、ウニコナゾール、メチルシクロプロペン、メピコートクロリド、エセフォン、クロルメコートクロライド、イナベンフィド、プロヘキサジオンおよびその塩、ならびにトリネキサパックエチル等。また、植物ホルモンとしてのジャスモン酸、ブラシノステロイド、およびジベレリン等。

[0299] 化合物(11)を有効成分として含む工業用材料保護剤は、化合物(11)以外にも種々の成分を含んでいてもよい。化合物(11)を有効成分として含む工業用材料保護剤は、適当な液体担体に溶解あるいは分散させるか、または固体担体と混合して使用することができる。化合物(11)を有効成分として含む工業用材料保護剤は、必要に応じて、さらに乳化剤、分散剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤および安定剤等含んでいてもよい。また、化合物(11)を有効成分として含む工業用材料保護剤の剤型としては、水和剤、粉剤、粒剤、錠剤、ペースト剤、懸濁剤および噴霧材などを挙げることができる。化合物(11)を有効成分として含む工業用材料保護剤は、他の殺菌剤、殺虫剤、劣化防止剤等を含んでいてもよい。

[0300] 液体担体としては、有効成分と反応しないものであれば特に限定されるものではない。液体担体としては、例えば、水、アルコール類(例えば、メチ

ルアルコール、エチルアルコール、エチレングリコール、セロソルブ等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エーテル類(例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチルナフタレン等)、脂肪族炭化水素類(例えばガソリン、ケロシン、灯油、機械油、燃料油等)、酸アミド類(例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等)ハロゲン化炭化水素類(例えば、クロロホルム、四塩化炭素等)、エステル類(例えば、酢酸エチルエステル、脂肪酸のグリセリンエステル等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル等)およびジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

[0301] また、固体担体としては、カオリンクレー、ベントナイト、酸性白土、パイロフィライト、タルク、珪藻土、方解石、尿素、硫酸アンモニウム等の微粉末あるいは粒状物が使用できる。

[0302] 乳化剤、分散剤としては、石鹼類、アルキルスルホン酸、アルキルアールスルホン酸、ジアルキルスルホコハク酸、第4級アンモニウム塩、オキシアルキルアミン、脂肪酸エステル、ポリアルキレンオキサイド系、およびアンヒドロソルビトール系等の界面活性剤が使用できる。

[0303] 化合物(11)を有効成分として製剤中に含有させる場合、その含有割合は、剤型および使用目的によっても異なるが、製剤の全量に対して、0.1~99.9重量%とすればよい。なお、実際の使用時においては、その処理濃度は、通常0.005~5重量%、好ましくは0.01~1重量%となるように適宜、溶剤、希釈剤、増量剤などを加えて調整するのが好ましい。

[0304] 以上説明したように、化合物(11)で示されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物は、植物病害を引き起こす多くの菌に対して優れた殺菌作用を示す。すなわち、化合物(11)で示されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物を有効成分として含む農園芸用病害防除剤は、人畜に対する毒性が低く取扱い安全性に優れ、かつ広範な植物病害に対して高い防除効果を示すことができる。

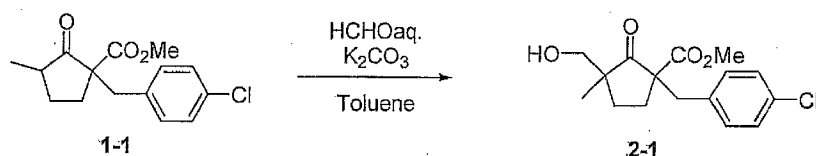
[0305] 以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、本発明は以下の実施例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることはいうまでもない。さらに、本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、それぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された文献の全てが参考として援用される。

実施例

[0306] (実施例 1)

[製造例 1 : 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル (化合物 2 - 1) の合成]

[0307] [化52]

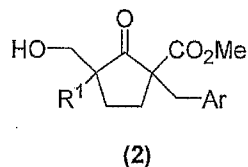


[0308] 既知の化合物である 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル (化合物 1 - 1) 1. 12 g に、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.90 ml および炭酸カリウム 276 mg を加え、室温で 4 時間激しく攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1.180 g の化合物 2 - 1 を得た。

[0309] また、本製造例と同様の方法により、下記式 (2) に示す化合物における R¹、および A_r が表 1 に示される組み合わせからなる各化合物を合成した。

[0310]

[化53]

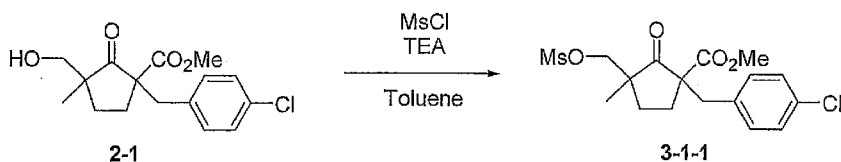


[0311] [表1]

化合物番号	R ¹	Ar
2-2	CH ₃	4-FluoroPhenyl
2-3	CH ₃	Phenyl
2-4	CH ₃	2-FluoroPhenyl
2-5	CH ₃ CH ₂	4-ChloroPhenyl
2-6	CH ₃	3-ChloroPhenyl
2-7	CH ₃	4-TrifluoromethoxyPhenyl
2-8	CH ₃	4-MethylPhenyl
2-9	CH ₃	2,4-Difluoro-Phenyl
2-10	CH ₃	2-ChloroPyridin-5-yl
2-11	CH ₃	5-ChloroThiophen-2-yl
2-12	CH ₃	2-ChloroThiazol-5-yl

[0312] [製造例2：1-(4-クロロベンジル)-3-メタンスルホニルオキシメチル-3-メチル-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル(化合物3-1-1)の合成]

[0313] [化54]

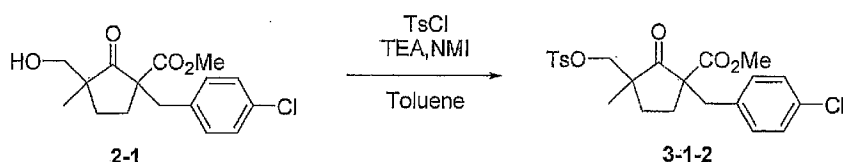


[0314] 製造例1で得た1.00gの化合物2-1を塩化メチレン20mlに溶解し、トリエチルアミン0.68mlおよびメタンスルホニルクロライド0.324mlを加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーによって精製し、1.141gの化合物3-1-1を得た。

[0315] [製造例3：1-(4-クロロベンジル)-3-(4-トルエンシルホニルオキシ)メチル-3-メチル-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル(化合物3-1-2)の合成]

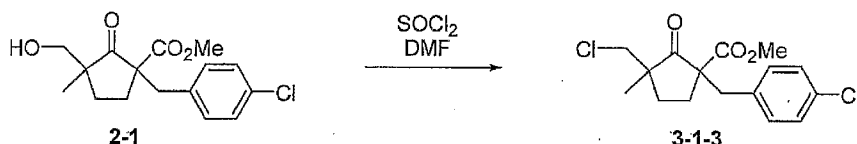
[0316] [化55]



[0317] 製造例1で得た4.756gの化合物2-1をトルエン95mlに溶解した。ここに、トリエチルアミン3.12ml、N-メチルイミダゾール1.76mlを加えた後、4-トルエンシルホニルクロライド3.38gを加え、室温で100分間攪拌した。反応終了後、水を加え有機層を分離した後、水層をトルエンで抽出し、先の有機層と合わせた。この有機層を1mol/L塩酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5.397gの化合物3-1-2を得た。

[0318] [製造例4：1-(4-クロロベンジル)-3-クロロメチル-3-メチル-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル(化合物3-1-3)の合成]

[0319] [化56]

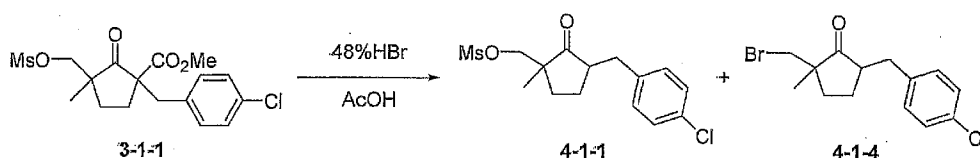


[0320] 製造例1で得た8.79gの化合物2-1に塩化チオニル3.04mlおよびDMF0.15mlを加えて、90℃のオイルバス中で2.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、6.57gの化合物3-1-3を得た。

[0321] [製造例5：メタンスルホン酸3-(4-クロロベンジル)-1-メチル-2-オキソシクロペンチルメチルエステル(化合物4-1-1)および2-ブロモメチル-5-(4-クロロベンジル)-2-メチルシクロペンタノン(化合物4-1-4)の合成]

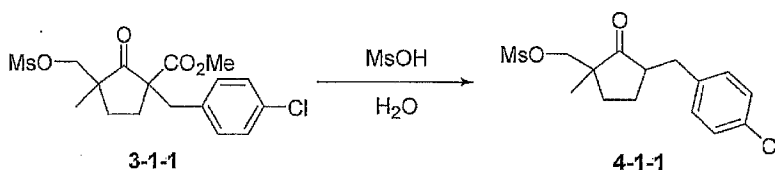
[0322] [化57]



[0323] 製造例2で合成した754.8mgの化合物3-1-1を酢酸1.13mlに溶解した。ここに、47%臭化水素酸水溶液1.13mlを加えて110°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)によって精製し、365.1mgの化合物4-1-4を得た。また、同時にヘキサン/酢酸エチル=1/1のフラクションより138.4mgの化合物4-1-1を得た。

[0324] [製造例6：メタンスルホン酸3-(4-クロロベンジル)-1-メチル-2-オキソシクロペンチルメチルエステル(化合物4-1-1)の合成]

[0325] [化58]

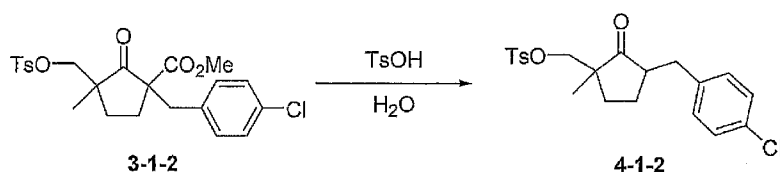


[0326] 製造例2で合成した1.26gの化合物3-1-1にメタンスルホン酸0.255mlおよび水88.3mgを加え、110°Cで3.5時間攪拌した

。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、794 mgの化合物4-1-1を得た。

[0327] [製造例7：4-トルエンスルホン酸3-(4-クロロベンジル)-1-メチル-2-オキソシクロペンチルメチルエステル(化合物4-1-2)の合成]

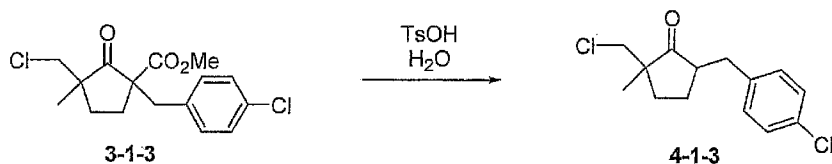
[0328] [化59]



[0329] 製造例3で合成した521 mgの化合物3-1-2に4-トルエンスルホン酸1水和物256 mgおよび水32.3 μ lを加え、80°Cで38.5時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、361.1 mgの化合物4-1-2を得た。

[0330] [製造例8：5-(4-クロロベンジル)-2-クロロメチル-2-メチルシクロペンタノン(化合物4-1-3)の合成]

[0331] [化60]

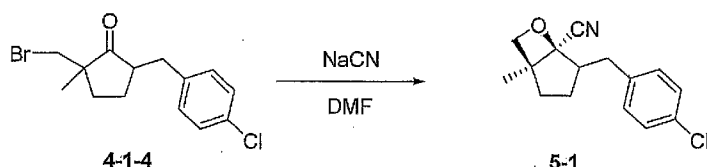


[0332] 製造例4で合成した1.00 gの化合物3-1-3にトルエンスルホン酸1水和物0.578 gおよび水100 mgを加え、120°Cのオイルバス中で1.5時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、752 mgの化合物4-1-3を得た。

[0333] [製造例9：(1RS, 5RS)-4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキサビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン-5-カルボニトリル (化合物5-1)の合成1]

[0334] [化61]



[0335] 製造例5で合成した200 mgの化合物4-1-4をジメチルホルムアミド3.2 mlに溶解した。ここに、シアン化ナトリウム31.1 mgを加え、室温で21時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、2種の異性体を含んだ114.3 mgの化合物5-1を得た。

[0336] 分析結果は以下の通りである。

1, 5-シス体：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.39-1.48(1H, m), 1.46(3H, s), 1.85-1.94(2H, m), 1.95-2.01(1H, m), 2.15-2.26(1H, m), 2.71(1H, dd, $J=13.7, 9.4\text{Hz}$), 2.93(1H, dd, $J=13.7, 5.6\text{Hz}$), 4.26(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

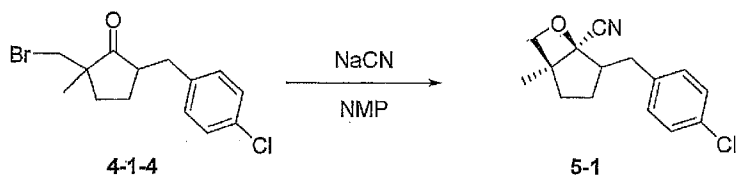
1, 5-トランス体：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.51(3H, s), 1.61-1.71(1H, m), 1.72-1.78(1H, m), 1.85-1.92(1H, m), 2.15(dd, $J=13.8, 12.7\text{Hz}$), 2.21-2.32(1H, m), 2.48-2.56(1H, m), 2.93(1H, dd, $J=13.8, 4.2\text{Hz}$), 4.22(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=5.9, 1.6\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

[製造例10：化合物5-1の合成2]

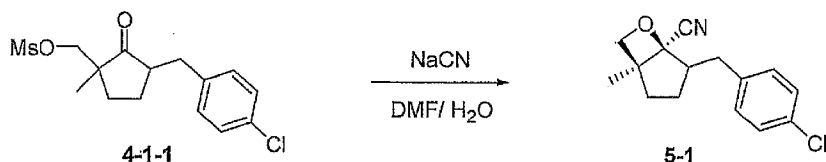
[0337] [化62]



[0338] 製造例 5 で合成した 200 mg の化合物 4-1-4 を N-メチル-2-ピロリドン 1 ml に溶解した。ここに、シアン化ナトリウム 34.3 mg を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、製造例 9 と同様に精製し、135.1 mg の化合物 5-1 を得た。

[0339] [製造例 11 : 化合物 5-1 の合成 3]

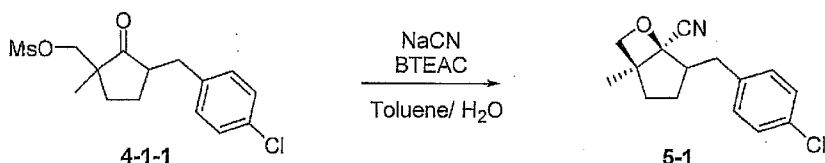
[0340] [化63]



[0341] シアン化ナトリウム 97.3 mg を水 0.5 ml に溶解した。製造例 6 で得られた 505 mg の化合物 4-1-1 を DMF 2.5 ml に溶解して、シアン化ナトリウム水溶液に添加した。室温で 77 時間攪拌した後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、326.4 mg の化合物 5-1 を得た。

[0342] [製造例 12 : 化合物 5-1 の合成 4]

[0343] [化64]

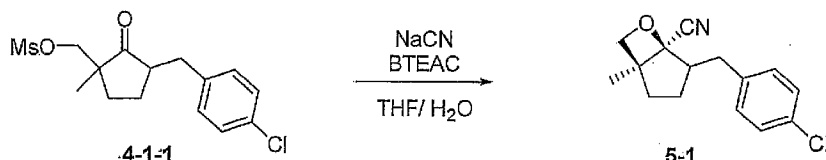


[0344] シアン化ナトリウム 96.3 mg を水 0.5 ml に溶解した。製造例 6 で得られた 500 mg の化合物 4-1-1 をトルエン 1 ml に溶解して、シアン化ナトリウム水溶液に添加した。塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (

BTEAC) 34.4 mg を加え、70°C で 20 時間攪拌した後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を製造例 11 と同様に精製し、305.9 mg の化合物 5-1 を得た。

[0345] [製造例 13 : 化合物 5-1 の合成 5]

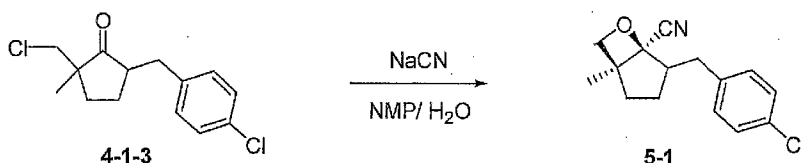
[0346] [化65]



[0347] シアン化ナトリウム 96.9 mg を水 0.5 ml に溶解した。製造例 6 で得られた 503 mg の化合物 4-1-1 を THF 1 ml に溶解して、シアン化ナトリウム水溶液に添加した。塩化ベンジルトリエチルアンモニウム 34.6 mg を加え、70°C で 23 時間攪拌した後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を製造例 11 と同様に精製し、294.3 mg の化合物 5-1 を得た。

[0348] [製造例 14 : 化合物 5-1 の合成 6]

[0349] [化66]

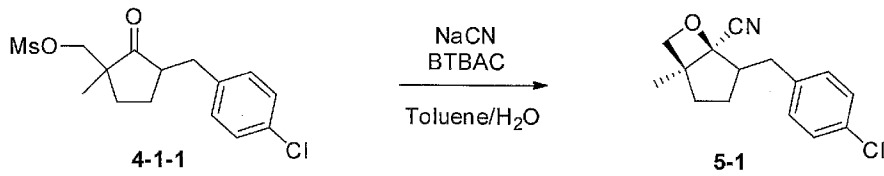


[0350] シアン化ナトリウム 190.5 mg を水 0.78 ml に溶解した。製造例 8 で得られた 779.1 mg の化合物 4-1-3 を NMP 3.9 ml に溶解して、シアン化ナトリウム水溶液に添加した。室温で 264 時間攪拌した後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、535 mg の化合物 5-1 を得た。

[0351] [製造例 15 : 化合物 5-1 の合成 7]

[0352]

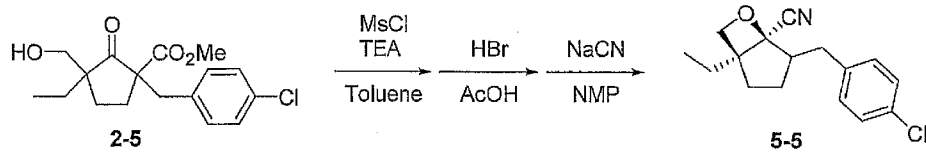
[化67]



[0353] シアン化ナトリウム 97.0 mg を水 0.3 ml に溶解した。製造例 6 で得られた 503 mg の化合物 4-1-1 をトルエン 1 ml に溶解して、シアン化ナトリウム水溶液に添加した。塩化ベンジルトリブチルアンモニウム (BTBAC) 47.6 mg を加え、室温で 24 時間攪拌した後、水を加え、トルエンで抽出した。製造例 14 と同様に精製して 367.1 mg の化合物 5-1 を得た。

[0354] [製造例 16 : (1RS, 5RS) - 4 - (4-クロロベンジル) - 1 - エチル - 6 - オキサ - ビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン - 5 - カルボニトリル (化合物 5-5) の合成]

[0355] [化68]



[0356] 製造例 1 と同様の方法で得た 3.17 g の化合物 2-5 をトルエン 32 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.88 ml およびメタンスルホニルクロライド 0.960 ml を加え室温で 46 分間攪拌した。反応終了後、塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、酢酸 6.0 ml に溶解した。ここに、47% 臭化水素酸水溶液 6.0 ml を加えて、110°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、トルエンで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、N-メチル-2-ピロリドン 17 ml に溶解した。ここに、シアン化ナトリウム 621 mg を加え、室温で

7 2 時間攪拌した。反応終了後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1.382 g の化合物 5-5 を得た。

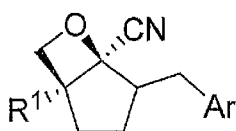
(1, 5-シス体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

0.88(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.40-1.49(1H, m), 1.66-1.76(1H, m), 1.84-2.04(3H, m), 2.072.23(2H, m), 2.70(1H, dd, $J=13.7, 9.6\text{Hz}$), 2.94(1H, dd, $J=13.7, 5.5\text{Hz}$), , 4.22(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.56(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

また、本製造例と同様の方法により、下記式 (5) に示す化合物における R^1 、および Ar が表 2 に示される組み合わせからなる各化合物を合成した。

[0357] [化69]



(5)

[0358] [表2]

化合物番号	R^1	Ar
5-2	CH_3	4-FluoroPhenyl
5-3	CH_3	Phenyl
5-4	CH_3	2-FluoroPhenyl
5-7	CH_3	4-TrifluoromethoxyPhenyl
5-8	CH_3	4-MethylPhenyl
5-9	CH_3	2,4-Difluoro-Phenyl
5-10	CH_3	5-Chloro-Pyridin-2-yl
5-11	CH_3	5-Chloro-Thiophen-2-yl
5-12	CH_3	2-Chloro-Thiazol-5-yl

[0359] 各化合物における分析結果は以下の通りである。なお、NMRスペクトルは1, 5-シス体のみを表記する。

(化合物5-2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.39-1.50(1H, m), 1.46(3H, s), 1.87-2.05(3H, m), 2.19-2.26(1H, m), 2.72(1H, dd, $J=13.6, 9.2\text{Hz}$), 2.95(1H, dd, $J=13.6, 5.6\text{Hz}$), 4.25(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$), 6.98(2H, t, 8.6Hz), 7.16(2H, dd, $J=8.6, 5.4\text{Hz}$).

(化合物5-3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.38-1.50(1H, m), 1.46(3H, s), 1.86-2.04(3H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.74(1H, dd, $J=13.5, 9.6\text{Hz}$), 2.97(1H, dd, $J=13.5, 5.4\text{Hz}$), 4.27(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=5.9, 1.5\text{Hz}$), 7.16-7.36(5H, m).

(化合物5-4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.39-1.50(1H, m), 1.45(3H, s), 1.85-2.10(4H, m), 2.28-2.39(1H, m), 2.87(1H, dd, $J=13.6, 8.2\text{Hz}$), 2.93(1H, dd, $J=13.6, 5.7\text{Hz}$), 4.27(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=5.9, 1.4\text{Hz}$), 6.95-7.10(2H, m), 7.17-7.24(2H, m).

(化合物5-7)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.40-1.49(1H, m), 1.46(3H, s), 1.87-2.02(3H, m), 2.17-2.26(1H, m), 2.75(1H, dd, $J=13.7, 9.4\text{Hz}$), 2.96(1H, dd, $J=13.7, 5.5\text{Hz}$), 4.27(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 7.07-7.23(4H, m).

(化合物5-8)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.40-1.47(1H, m), 1.45(3H, s), 1.84-2.04(3H, m), 2.20-2.24(1H, m), 2.69(1H, dd, $J=13.6, 9.7\text{Hz}$), 2.93(1H, dd, $J=13.6, 5.3\text{Hz}$), 4.26(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=5.9, 1.5\text{Hz}$), 7.03-7.13(4H, m).

(化合物5-9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.45(3H, s), 1.48-1.53(1H, m), 1.87-2.04(3H, m), 2.25-2.33(1H, m), 2.81-2.90(2H, m), 4.27(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=5.9, 1.5\text{Hz}$), 6.76-6.83(2H, m), 7.13-7.19(1H, m).

(化合物 5-10)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.43-1.53(1H, m), 1.47(3H, s), 1.90-2.02(3H, m), 2.18-2.26(1H, m), 2.76(1H, dd, $J=13.9, 9.2\text{Hz}$), 2.95(1H, dd, $J=13.9, 5.9\text{Hz}$), 4.27(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.54(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.2, 2.5\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

(化合物 5-11)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.47(3H, s), 1.47-1.52(1H, m), 1.89-2.10(3H, m), 2.20-2.27(1H, m), 2.88(1H, dd, $J=14.7, 9.5\text{Hz}$), 3.07(1H, dd, $J=14.9, 5.8\text{Hz}$), 4.26(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$).

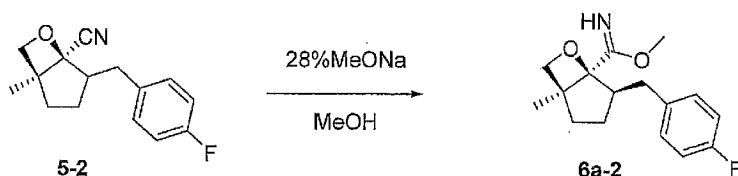
(化合物 5-12)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.48(3H, s), 1.48-1.55(1H, m), 1.92-2.08(3H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.92-3.00(1H, m), 3.08-3.15(1H, m), 4.26(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53(1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{Hz}$), 7.30-7.34(1H, s+s).

[製造例 17 : (1RS, 4SR, 5RS) - 4 - (4-フルオロベンジル) - 1-メチル-6-オキサ-ビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン-5-カルボキシミド酸メチルエステル (化合物 6a-2) の合成]

[0360] [化70]



[0361] まず、化合物 2-2 を出発原料として、製造例 16 と同様にして、化合物

5-2を合成した。次いで、得られた481.4mgの化合物5-2を無水メタノール5mlに溶解した。ここに、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液0.454mlを加え、室温で26時間攪拌した。反応終了後、1mol/l硫酸水溶液を加え、pHを4付近に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、385mgの化合物6a-2を得た。

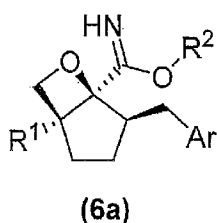
[0362] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.10(3H, s), 1.39-1.50(1H, m), 1.80-2.01(3H, m), 2.46-2.57(3H, m), 3.63(3H, s), 4.22(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.27(1H, dd, $J=5.9, 1.5\text{Hz}$), 6.91(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.7, 5.5\text{Hz}$), 7.94(1H, brs).

また、本製造例と同様の方法により、下記式(6a)に示す化合物における R^1 、 R^2 、およびArが表3に示される組み合わせからなる各化合物を合成した。

[0363] [化71]



[0364]

[表3]

化合物番号	R ¹	R ²	Ar
6a-1-1	CH ₃	CH ₃	4-ChloroPhenyl
6a-1-2	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-ChloroPhenyl
6a-3	CH ₃	CH ₃	Phenyl
6a-4	CH ₃	CH ₃	2-FluoroPhenyl
6a-5	CH ₃ CH ₂	CH ₃	4-ChloroPhenyl
6a-7	CH ₃	CH ₃	4-TrifluoromethoxyPhenyl
6a-8	CH ₃	CH ₃	4-MethylPhenyl
6a-9	CH ₃	CH ₃	2, 4-Difluoro-Phenyl
6a-10	CH ₃	CH ₃	5-ChloroPyridin-2-yl
6a-11	CH ₃	CH ₃	5-ChloroThiophen-2-yl
6a-12	CH ₃	CH ₃	2-ChloroThiazol-5-yl

[0365] 各化合物における分析結果は以下の通りである。

(化合物 6 a - 1 - 1)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1. 10(3H, s), 1. 39-1. 48(1H, m), 1. 79-2. 00(3H, m), 2. 44-2. 58(3H, m), 3. 64(3H, s), 4. 22(1H, d, J=5. 9Hz), 4. 27(1H, dd, J=5. 9, 1. 4Hz), 7. 04(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 19(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 96(1H, brs).

(化合物 6 a - 1 - 2)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1. 12(3H, s), 1. 22(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 39-1. 48(1H, m), 1. 76-1. 98(3H, m), 2. 46-2. 57(3H, m), 3. 95-4. 04(1H, m), 4. 10-4. 19(1H, m), 4. 22(1H, d, J=5. 9Hz), 4. 27(1H, dd, J=5. 9, 1. 1Hz), 7. 03(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 19(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 96(1H, brs).

(化合物 6 a - 3)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1. 11(3H, s), 1. 39-1. 47(1H, m), 1. 80(1H, dd, J=5. 5Hz), 1. 78-1. 99(2H, m), 2. 48-2. 60(3H, m), 3. 65(3H, s), 4. 23(1H, d, J=5. 9Hz), 4. 28(1H, dd, J=5. 9, 1. 4Hz), 7. 19-7. 26(5H, m), 7. 95(1H, s).

(化合物 6 a - 4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.10(3H, s), 1.40-1.50(1H, m), 1.78-1.84(1H, m), 1.90-2.04(2H, m), 2.56-2.73(3H, m), 3.58(3H, s), 4.23(1H, d, J=5.9Hz), 4.28(1H, dd, J=5.9, 1.4Hz), 6.92-7.02(2H, m), 7.07-7.18(2H, m), 7.93(1H, brs).

(化合物 6 a - 5)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

0.72(3H, t, J=7.5Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.57-1.65(1H, m), 1.84-1.93(3H, m), 2.44-2.57(3H, m), 3.63(3H, s), 4.22(1H, d, J=5.9Hz), 2.27(1H, dd, J=5.9, 1.4Hz), 7.01(2H, d, J=8.0Hz), 7.05(2H, d, J=8.0Hz), 7.9(1H, brs).

(化合物 6 a - 7)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.10(3H, s), 1.40-1.48(1H, m), 1.79-1.84(1H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.59(2H, s), 3.61(3H, s), 4.23(1H, d, J=5.9Hz), 4.28(1H, dd, J=5.9, 1.4Hz), 7.07-7.14(4H, m), 7.97(1H, brs).

(化合物 6 a - 8)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.11(3H, s), 1.41-1.46(1H, m), 1.77-1.82(1H, m), 1.88-1.95(1H, m), 2.30(3H, s), 2.48-2.55(2H, m), 3.67(3H, s), 4.18(1H, d, J=5.9Hz), 4.34(1H, dd, J=5.9, 1.5Hz), 7.05(2H, d, J=8.4Hz), 7.20(2H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, brs).

(化合物 6 a - 9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.09(3H, s), 1.41-1.49(1H, m), 1.79-1.99(3H, m), 2.51-2.66(3H, m), 3.59(3H, s), 4.23(1H, d, J=5.9Hz), 4.27(1H, dd, J=5.9, 1.4Hz), 6.69-6.76(2H, m), 7.01-7.07(1H, m), 7.93(1H, brs).

(化合物 6 a - 10)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.11(3H, s), 1.42-1.47(1H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.46-2.65(

3H, m), 3.64(3H, s), 4.23(1H, d, J=5.9Hz), 4.28(1H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 7.19(1H, d, J=8.1Hz), 7.39(1H, dd, J=8.14, 2.5Hz), 7.96(1H, s), 8.16(1H, d, J=2.4Hz).

(化合物 6 a - 1 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.12(3H, s), 1.44-1.52(1H, m), 1.81-1.97(2H, m), 2.01-2.07(1H, m), 2.46-2.54(1H, m), 2.71(2H, d, J=7.2Hz), 3.72(3H, s), 4.22(1H, d, J=5.9Hz), 4.27(1H, dd, J=5.9, 1.4Hz), 6.49(1H, d, J=3.7Hz), 6.67(1H, d, J=3.7Hz), 7.95(s, 1H).

(化合物 6 a - 1 2)

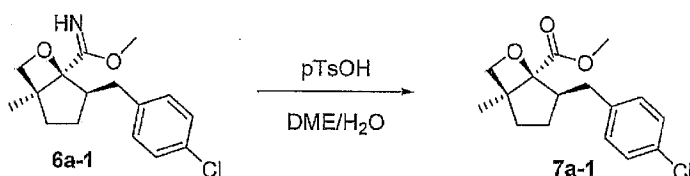
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.13(3H, s), 1.45-1.51(1H, m), 1.83-1.97(2H, m), 2.00-2.06(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.74-2.80(1H, m), 3.74(3H, s), 4.22(1H, d, J=6.0Hz), 4.28(1H, dd, J=6.0, 1.4Hz), 7.19-7.22(1H, s+s), 7.99(1H, s).

〔製造例 18 : (1 R S, 4 S R, 5 R S) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキサ - ビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン - 5 - カルボン酸メチルエステル (化合物 7 a - 1) の合成〕

まず、化合物 5 - 1 を用いて、製造例 17 と同様にして、化合物 6 a - 1 を合成した。

[0366] [化72]



[0367] 次いで、200 mg の化合物 6 a - 1 をジメトキシエタン 4 ml に溶解した。ここに、水 0.8 ml および p - トルエンスルホン酸 1 水和物 130 mg を加え、80 °C で 45 分間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、173.5 mg の化合物 7 a - 1 を得た。

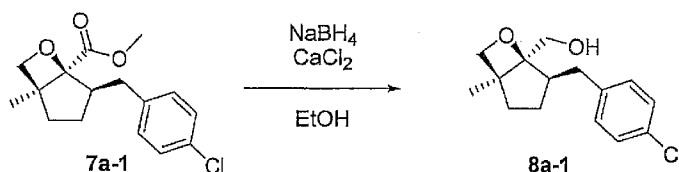
[0368] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.14(3H, s), 1.45–1.54(1H, m), 1.79–1.85(1H, m), 1.95–2.04(2H, m), 2.58–2.72(3H, m), 3.51(3H, s), 4.27(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.39(1H, dd, $J=5.8, 1.4\text{Hz}$), 7.07(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

[製造例19 : (1RS, 4SR, 5RS) – 4 – (4-クロロベンジル) – 1 – メチル – 6 – オキサ – ビシクロ [3, 2, 0] ヘプト – 5 – イル – メタノール (化合物8a-1) の合成]

[0369] [化73]



[0370] 製造例18で合成した970.6mgの化合物7a-1をエタノール20mlに溶解した後、0℃に冷却した。ここに、水素化ホウ素ナトリウム249mgおよび塩化カルシウム(粉末)365mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、1mol/lクエン酸水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、845.3mgの化合物8a-1を得た。

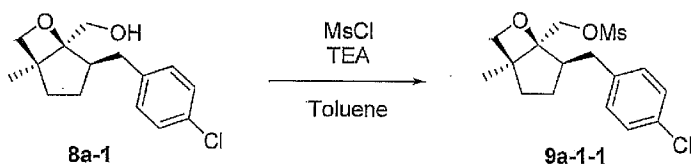
[0371] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.23–1.31(1H, m), 1.32(3H, s), 1.62–1.94(4H, m), 2.20(1H, dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$), 2.58(1H, dd, $J=13.7, 9.3\text{Hz}$), 2.71(1H, dd, $J=13.7, 4.4\text{Hz}$), 3.57(1H, dd, $J=12.2, 9.1\text{Hz}$), 3.78(1H, dd, $J=12.2, 3.0\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.33(1H, dd, $J=5.9, 1.4\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

[製造例20 : (1RS, 4SR, 5RS) – メタンスルホン酸4 – (4-クロロベンジル) – 1 – メチル – 6 – オキサ – ビシクロ [3, 2, 0] ヘプト – 5 – イルメチルエステル (化合物9a-1-1) の合成]

[0372] [化74]



[0373] 製造例 19 で合成した 300 mg の化合物 8 a - 1 をトルエン 6 ml に溶解した。ここに、トリエチルアミン 235 μ l およびメタンスルホニルクロライド 122 μ l を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、378.3 mg の化合物 9 a - 1 - 1 を得た。

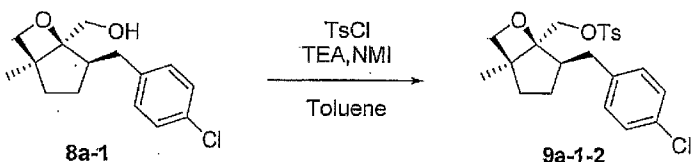
[0374] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.29(3H, s), 1.33(1H, tdd, $J=12.9, 6.7, 1.4\text{Hz}$), 1.74-1.82(2H, m), 1.83-1.95(1H, m), 2.00-2.09(1H, m), 2.61(1H, dd, $J=13.6, 9.5\text{Hz}$), 2.77(1H, dd, $J=13.6, 5.2\text{Hz}$), 4.17(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.20(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.34(1H, dd, $J=5.9, 1.4\text{Hz}$), 4.43(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

[製造例 21 : トルエン-4-スルホン酸 (1RS, 4SR, 5RS) - 4-(4-クロロベンジル) - 1-メチル-6-オキサビシクロ [3, 2, 0] ヘプト-5-イルメチルエステル (化合物 9 a - 1 - 2) の合成]

[0375] [化75]



[0376] 製造例 19 で合成した 50.0 mg の化合物 8 a - 1 をトルエン 1 ml に溶解した。ここに、トリエチルアミン 39.5 μ l、*N*-メチルイミダゾール 22.2 μ l、および *p*-トルエンスルホニルクロライド 53.6 mg を

加え、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、77.0mgの化合物9a-1-2を得た。

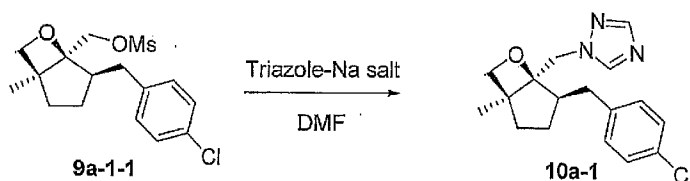
[0377] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.20(3H, s), 1.27-1.36(1H, m), 1.69-1.89(3H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.46(3H, s), 2.48(1H, dd, $J=13.6, 9.3\text{Hz}$), 2.55(1H, dd, $J=13.6, 5.6\text{Hz}$), 3.89(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 4.13(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.22(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 4.25(1H, dd, $J=5.9, 1.4\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

[製造例22: (1RS, 4SR, 5RS) - 1 - [4 - (4-クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキサ - ビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 5 - イルメチル - 1H - [1, 2, 4]] - トリアゾール (化合物10a-1) の合成]

[0378] [化76]



[0379] 製造例20で合成した47.1mgの化合物9a-1-1をジメチルホルムアミド1.5mlに溶解した。ここに、トリアゾールナトリウム塩14.9mgを加え、60℃で45分間攪拌した。80℃に昇温してさらに45分間攪拌した後、トリアゾールナトリウム塩10.0mgを追加した。同温度でさらに45分間攪拌した後、反応温度を100℃にしてさらに3時間攪拌した。さらに昇温して120℃として6時間攪拌した後、トリアゾールナトリウム塩12.5mgを加え、同温度でさらに9.5時間攪拌した。反応終

了後、溶媒を留去して水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、35.4 mgの化合物10a-1を得た。

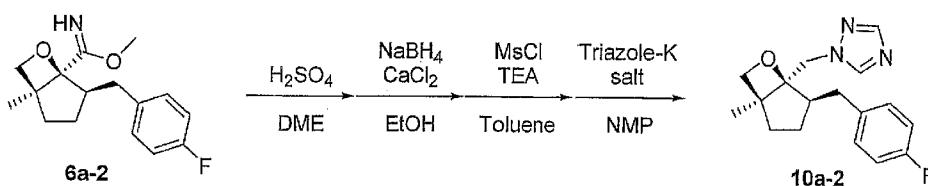
[0380] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.21(3H, s), 1.24-1.34(1H, m), 1.68-1.79(2H, m), 1.80-1.87(2H, m), 2.31(1H, dd, $J=13.5, 4.0\text{Hz}$), 2.39(1H, dd, $J=13.5, 9.3\text{Hz}$), 4.22(1H, s), 4.42(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.48(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.15(1H, s).

[製造例23: (1RS, 4SR, 5RS) - 1 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキサ - ビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 5 - イルメチル - 1H - [1, 2, 4]] - トリアゾール (化合物10a-2) の合成]

[0381] [化77]



[0382] 製造例17で得た14.351 gの化合物6a-2をジメトキシエタン145 mlに溶解し、ここに1 mol/l硫酸水溶液47.3 mlを加え、室温で25時間攪拌した後、さらに40°Cで4時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、水を加えてトルエンで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

[0383] これをエタノール141 mlに溶解し、0°Cに冷却した。ここに塩化カルシウム5.25 gおよび水素化ホウ素ナトリウム3.58 gを加え、室温まで昇温しながら3.5時間攪拌した。反応終了後、水冷し、攪拌しながら10%クエン酸水溶液を加えて反応を停止し、有機溶媒分を除去し、トルエン

で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。

[0384] これをトルエン60 mlに溶解し、トリエチルアミン9.84 mlを加え、25℃以下に温度コントロールしながら、メタンスルホニルクロライド5.13 mlをトルエン12 mlに溶解した溶液を滴下した後、室温で80分間攪拌した。反応終了後、水50 mlを加えトルエンで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。

[0385] これをNMP 83 mlに溶解し、トリアゾールカリウム塩10.14 gを加え、120℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、水を加えた後にトルエンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより10.98 gの化合物10a-2を得た。

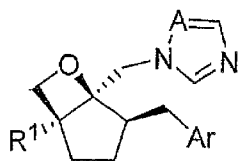
[0386] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.20(3H, s), 1.23-1.35(1H, m), 1.61-1.80(2H, m), 1.82-1.90(2H, m), 2.31(1H, dd, $J=13.5, 4.0\text{Hz}$), 2.50(1H, dd, $J=13.5, 9.2\text{Hz}$), 4.21(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.42(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.47(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 6.94(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8.8, 5.5\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.14(1H, s).

また、本製造例と同様の方法により、下記式(10a)に示す化合物におけるR¹、A、およびA_rが表4に示される組み合わせからなる各化合物を合成した。

[0387] [化78]



(10a)

[0388]

[表4]

化合物番号	R ¹	A	Ar
10a-3	CH ₃	N	Phenyl
10a-4	CH ₃	N	2-FluoroPhenyl
10a-5	CH ₃ CH ₂	N	4-ChloroPhenyl
10a-7	CH ₃	N	4-TrifluoromethoxyPhenyl
10a-8	CH ₃	N	4-MethylPhenyl
10a-9	CH ₃	N	2, 4-Difluoro-Phenyl
10a-10	CH ₃	N	5-ChloroPyridin-2-yl
10a-11	CH ₃	N	5-ChloroThiophen-2-yl
10a-12	CH ₃	N	2-ChloroThiazol-2-yl
10a-38	CH ₃	CH	4-ChloroPhenyl

[0389] 各化合物における分析結果は以下の通りである。

(化合物 10a-3)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1.20(3H, s), 1.30-1.33(1H, m), 1.69-1.91(4H, m), 2.45(1H, dd, J=13.4, 4.7Hz), 2.56(1H, dd, J=13.4, 8.5Hz), 4.20(1H, dd, J=6.0, 1.3Hz), 4.23(1H, d, J=6.0Hz), 4.37(1H, d, J=14.9Hz), 4.45(1H, d, J=14.9Hz), 7.12-7.25(3H, m), 7.27(2H, d, J=7.0 Hz), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s).

(化合物 10a-4)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1.18(3H, s), 1.28-1.37(1H, m), 1.67-1.77(2H, m), 1.83-1.96(2H, m), 2.47(1H, dd, J=13.6, 3.9Hz), 2.65(1H, dd, J=13.6, 8.7Hz), 4.19(1H, dd, J=6.0, 1.3Hz), 4.23(1H, d, J=6.0Hz), 4.40(1H, d, J=15.0Hz), 4.49(1H, d, J=15.0Hz), 6.95-7.02(1H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.94(1H, s), 8.14(1H, s).

(化合物 10a-5)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

0.77(3H, t, J=7.4Hz), 1.19-1.28(1H, m), 1.47-1.58(1H, m), 1.68-1.87(5H, m), 2.27(1H, dd, J=13.4, 3.6Hz), 2.47(1H, dd, J=13.4, 9.3Hz), 4.20(1H, d, J=6.1Hz), 4.

3.0 (1H, dd, J=6.1, 1.4 Hz), 4.45 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.49 (1H, d, J=14.9 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.15 (1H, s).

(化合物 1 O a - 7)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.22 (3H, s), 1.24-1.34 (1H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.32 (1H, dd, J=13.6, 3.8 Hz), 2.52 (1H, dd, J=13.5, 9.6 Hz), 4.24 (2H, s), 4.45 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.50 (1H, d, J=14.9 Hz), 7.09-7.15 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, s).

(化合物 1 O a - 8)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.19 (3H, s), 1.26-1.34 (1H, m), 1.69-1.90 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J=13.5, 4.6 Hz), 2.53 (1H, dd, J=13.5, 8.5 Hz), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 1.3 Hz), 4.22 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.36 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.01 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s).

(化合物 1 O a - 9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.19 (3H, s), 1.24-1.33 (1H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.86-1.88 (2H, m), 2.35 (1H, d, J=13.3 Hz), 2.60 (1H, dd, J=13.5, 8.9 Hz), 4.21 (1H, dd, J=6.0, 1.2 Hz), 4.23 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.45 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.50 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.22 (1H, s).

(化合物 1 O a - 10)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.24 (3H, s), 1.24-1.34 (1H, m), 1.65-1.91 (4H, m), 2.19 (1H, dd, J=13.6, 3.6 Hz), 2.48 (1H, dd, J=13.6, 10.2 Hz), 4.24 (1H, d, J=6.1 Hz), 4.28 (1H, dd, J=6.1, 1.2 Hz), 4.54 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.24 (1H, s).

(化合物 1 O a - 11)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.19 (3H, s), 1.31-1.39 (1H, m), 1.75 (1H, dd, J=13.2, 5.4 Hz), 1.82-1.95 (3H, m), 2

. 40(1H, dd, J=14.9, 3.5Hz), 2.67(1H, dd, J=14.8, 8.6Hz), 4.21(2H, s), 4.45(2H, s), 6.51(1H, d, J=3.7Hz), 6.69(1H, d, J=3.7Hz), 7.95(1H, s), 8.20(1H, s).

(化合物 10a-12)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.23(3H, s), 1.33-1.39(1H, m), 1.76-1.92(4H, m), 2.26-2.32(m, 1H), 2.66-2.75(1H, m), 4.23(1H, d, J=6.2Hz), 4.26(1H, dd, J=6.1, 1.1Hz), 4.48(1H, d, J=15.0Hz), 4.53(1H, d, J=14.9Hz), 7.20-7.23(1H, s+s), 7.96(1H, s), 8.23(1H, s).

(化合物 10a-38)

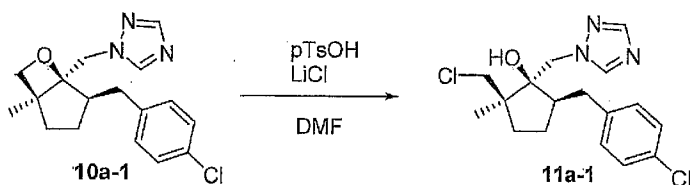
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =

1.12(3H, s), 1.22-1.34(1H, m), 1.67-1.78(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 1.97-2.06(1H, m), 2.15(1H, dd, J=13.7, 3.9Hz), 2.51(1H, dd, J=13.7, 9.7Hz), 4.15(1H, d, J=15.1Hz), 4.20(1H, d, J=6.0Hz), 4.22(1H, dd, J=15.1Hz), 4.22(1H, dd, J=6.0, 1.2Hz), 7.02(2H, d, J=8.4Hz), 7.09(2H, d, J=1.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, s)

.

[製造例 24 : (1R, 2S, 5S) - 5 - (4-クロロベンジル) - 2-クロロメチル-2-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 1-イルメチルシクロペンタノール (化合物 11a-1) の合成]

[0390] [化79]



[0391] 製造例 22 で得た 20.79 g の化合物 10a-1 をジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、80°C に加熱した。ここにリチウムクロライド 39.59 g および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 14.20 g を加え、1.5 時間攪拌した。反応終了後、DMF を減圧下で留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を再結晶することにより 22

. 24 g の化合物 11a-1 を得た。

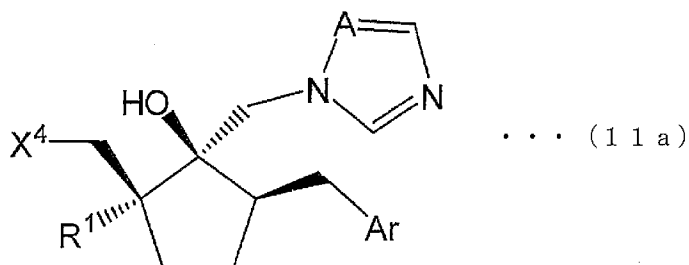
[0392] 分析結果は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.18(3H, s), 1.46(2H, m), 1.70(1H, m), 1.92(2H, m), 2.35(2H, m), 3.26(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.57(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 4.06 (1H, s), 4.25 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.54(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.19(1H, s).

また、本製造例と同様の方法により、下記式 (11a) に示す化合物における R^1 、 X^4 、A、および Ar が表5に示される組み合わせからなる各化合物を合成した。

[0393] [化80]



[0394]

[表5]

化合物番号	R ¹	A	Ar	X ⁴
11a-2	CH ₃	N	4-FluoroPhenyl	Cl
11a-3	CH ₃	N	Phenyl	Cl
11a-4	CH ₃	N	2-FluoroPhenyl	Cl
11a-5	CH ₃ CH ₂	N	4-ChloroPhenyl	Cl
11a-7	CH ₃	N	4-TrifluoromethoxyPhenyl	Cl
11a-8	CH ₃	N	4-MethylPhenyl	Cl
11a-9	CH ₃	N	2, 4-Difluoro-Phenyl	Cl
11a-10	CH ₃	N	5-ChloroPyridin-2-yl	Cl
11a-11	CH ₃	N	5-ChloroThiophen-2-yl	Cl
11a-12	CH ₃	N	2-ChloroThiazol-2-yl	Cl
11a-31	CH ₃	N	4-FluoroPhenyl	Br
11a-32	CH ₃	N	Phenyl	Br
11a-33	CH ₃	N	5-ChloroPyridin-2-yl	Br
11a-34	CH ₃	N	5-ChloroThiophen-2-yl	Br
11a-38	CH ₃	CH	4-ChloroPhenyl	Cl

[0395] 各化合物における分析結果は以下の通りである。

(化合物 1 1 a - 2)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1. 18(3H, s), 1. 41-1. 53(2H, m), 1. 65-1. 76(1H, m), 1. 89-1. 98(2H, m), 2. 28-2. 38(2H, m), 3. 26(1H, d, J=10. 8Hz), 3. 57(1H, d, J=10. 8Hz), 4. 05(1H, s), 4. 25(1H, d, J=14. 2Hz), 4. 54(1H, d, J=14. 2Hz), 6. 92(2H, t, J=8. 7Hz), 7. 00(2H, dd, J=8. 7, 5. 5Hz), 8. 01(1H, s), 8. 19(1H, s).

(化合物 1 1 a - 3)

¹H-NMR(CDCl₃) δ =

1. 18(3H, s), 1. 40-1. 56(2H, m), 1. 67-1. 77(1H, m), 1. 91-2. 04(2H, m), 2. 34-2. 43(2H, m), 3. 22(1H, d, J=10. 8Hz), 3. 57(1H, d, J=10. 8Hz), 4. 02(1H, s), 4. 25(1H, d, J=14. 2Hz), 4. 53(1H, d, J=14. 2Hz), 7. 05(2H, d, J=7. 3Hz), 7. 16(1H, t, J=7. 3Hz), 7. 23(2H, d, J=7. 3Hz), 8. 01(1H, s), 8. 19(1H, s).

(化合物 1 1 a - 4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.18(3H, s), 1.41-1.57(2H, m), 1.63-1.74(1H, m), 1.91-2.10(2H, m), 2.36-2.47(2H, m), 3.22(1H, d, J=10.8Hz), 3.59(1H, d, J=10.8Hz), 4.29(1H, d, J=14.2Hz), 4.30(1H, s), 4.56(1H, d, J=14.2Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.01(1H, td, J=7.5, 1.2Hz), 7.09(1H, td, J=7.5, 1.8Hz), 7.12-7.19(1H, m), 8.01(1H, s), 8.20(1H, s).

(化合物 11a-5)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.46(2H, m), 1.49(1H, dd, J=13.0, 3.2Hz), 1.50-1.63(3H, m), 1.79-1.80(1H, m), 2.13(1H, dd, J=13.0, 11.5Hz), 2.23-2.31(1H, m), 3.50(1H, d, J=11.4Hz), 4.03(1H, s), 4.34(1H, d, J=14.2Hz), 4.79(1H, d, J=14.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, s), 8.21(1H, s).

(化合物 11a-7)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.19(3H, s), 1.41-1.52(2H, m), 1.66-1.76(1H, m), 1.91-1.99(2H, m), 2.30-2.41(2H, m), 3.29(1H, d, J=10.8Hz), 3.58(1H, d, J=10.8Hz), 4.07(1H, s), 4.27(1H, d, J=14.2Hz), 4.56(1H, d, J=14.2Hz), 7.04-7.10(4H, m), 8.02(1H, s), 8.20(1H, s).

(化合物 11a-8)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.18(3H, s), 1.41-1.52(2H, m), 1.71-1.76(1H, m), 1.90-2.02(2H, m), 2.29(3H, s), 2.31-2.37(2H, m), 3.20(1H, d, J=10.8Hz), 3.57(1H, d, J=10.8Hz), 3.97(3H, s), 4.24(1H, d, J=14.2Hz), 4.51(1H, d, J=14.2Hz), 6.95(2H, d, J=7.9Hz), 7.05(2H, d, J=7.9Hz), 8.00(1H, s), 8.18(1H, s).

(化合物 11a-9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.18(3H, s), 1.41-1.47(2H, m), 1.63-1.69(1H, m), 1.91-1.99(2H, m), 2.36-2.39(2H, m), 3.26(1H, d, J=10.8Hz), 3.58(1H, d, J=10.8Hz), 4.29(1H, d, J=14.2Hz), 4.34(1H, s), 4.57(1H, d, J=14.2Hz), 6.70-6.78(2H, m), 7.01-7.07(1H, m), 8.02(1H, s), 8.20(1H, s).

(化合物 1 1 a - 1 0)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1. 19(s, 3H), 1. 40-1. 49(m, 2H), 1. 65-1. 75(m, 1H), 1. 87-1. 99(m, 2H), 2. 31-2. 41(m, 2H), 3. 31(d, 1H, J=10. 9Hz), 3. 57(d, 1H, J=10. 8Hz), 4. 16(s, 1H), 4. 28(d, 1H, J=14. 2Hz), 4. 58(d, 1H, J=14. 2Hz), 7. 21(d, 1H, J=8. 2Hz), 7. 34(dd, 1H, J=8. 2, 2. 5Hz), 8. 03(s, 1H), 8. 11(d, 1H, J=2. 4Hz), 8. 20(s, 1H).

(化合物 1 1 a - 1 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1. 19(s, 3H), 1. 44-1. 53(m, 2H), 1. 89-1. 97(m, 2H), 2. 02(dd, 1H, J=15. 1, 3. 6Hz), 2. 29-2. 34(m, 1H), 2. 55(dd, 1H, J=14. 6, 10. 3Hz), 3. 22(d, 1H, J=10. 8Hz), 3. 55(d, 1H, J=10. 8Hz), 4. 17(s, 1H), 4. 23(d, 1H, J=14. 2Hz), 4. 54(d, 1H, J=14. 2Hz), 6. 45(d, 1H, J=3. 7Hz), 6. 66(d, 1H, J=3. 7Hz), 8. 02(s, 1H), 8. 16(s, 1H).

(化合物 1 1 a - 1 2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1. 19(s, 3H), 1. 43-1. 53(m, 2H), 1. 86-2. 00(m, 3H), 2. 31-2. 36(m, 1H), 2. 56-2. 65(m, 1H), 3. 29(d, 1H, J=10. 8Hz), 3. 55(d, 1H, J=10. 9Hz), 4. 26(s, 1H), 4. 27(d, 1H, J=14. 2Hz), 4. 58(d, 1H, J=14. 2Hz), 7. 14-7. 17(s+s, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 18(s, 1H).

(化合物 1 1 a - 3 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1. 20(3H, s), 1. 42-1. 53(2H, m), 1. 65-1. 76(1H, m), 1. 91-1. 99(2H, m), 2. 30-2. 42(2H, m), 2. 95(1H, d, J=9. 9Hz), 3. 54(1H, d, J=9. 9Hz), 4. 08(1H, s), 4. 23(1H, d, J=14. 2Hz), 4. 51(1H, d, J=14. 2Hz), 6. 93(2H, t, J=8. 7Hz), 7. 01(2H, dd, J=8. 7, 5. 4Hz), 8. 02(1H, s), 8. 18(1H, s).

(化合物 1 1 a - 3 2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1. 20(3H, s), 1. 45-1. 58(2H, m), 1. 67-1. 78(1H, m), 1. 93-2. 01(1H, m), 2. 03-2. 17(1H, m), 2. 35-2. 46(2H, m), 2. 92(1H, d, J=9. 9Hz), 3. 54(1H, d, J=9. 9Hz), 4. 05(1H, s), 4. 24(1H, d, J=14. 2Hz), 4. 50(1H, d, J=14. 2Hz), 7. 07(2H, d, J=7. 3Hz), 7. 15(1H,

t, J=7.3Hz), 7.24(2H, d, J=7.3Hz), 8.01(1H, s), 8.18(1H, s).

(化合物 1 1 a - 3 3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.20(s, 3H), 1.39-1.54(m, 2H), 1.64-1.74(m, 1H), 1.95-2.02(m, 2H), 2.33-2.45(m, 2H), 3.00(d, 1H, J=10.0Hz), 3.54(d, 1H, J=10.0Hz), 4.23(s, 1H), 4.27(d, 1H, J=14.2Hz), 4.56(d, 1H, J=14.2Hz), 7.22(d, 1H, J=7.6Hz), 7.35(dd, 1H, J=8.2, 2.5Hz), 8.03(s, 1H), 8.12(d, 1H, J=2.3Hz), 8.20(s, 1H).

(化合物 1 1 a - 3 4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.20(s, 3H), 1.45-1.57(m, 2H), 1.86-2.02(m, 2H), 2.13(dd, 1H, J=15.1, 3.8Hz), 2.34-2.39(m, 1H), 2.59(dd, 1H, J=14.7, 10.2Hz), 2.91(d, 1H, J=9.9Hz), 3.52(d, 1H, J=9.8Hz), 4.23(s, 1H), 4.23(d, 1H, J=14.2Hz), 6.52(d, 1H, J=14.2Hz), 6.47(d, 1H, J=3.6Hz), 6.67(d, 1H, J=3.6Hz), 8.02(s, 1H), 8.16(s, 1H).

(化合物 1 1 a - 3 8)

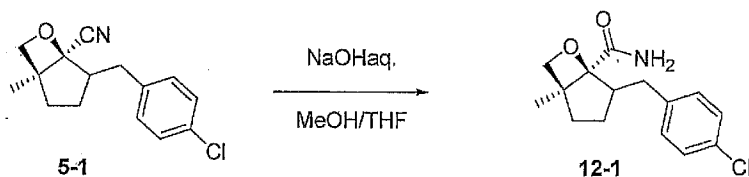
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.20(3H, s), 1.39-1.53(2H, m), 1.70-1.81(1H, m), 1.85-1.93(1H, m), 1.93(1H, dd, J=13.1, 3.3Hz), 2.26(1H, dd, J=13.1, 11.2Hz), 2.34-2.42(2H, m), 3.39(1H, d, J=11.0Hz), 3.57(1H, d, J=11.0Hz), 4.07(1H, d, J=14.5Hz), 4.31(1H, d, J=14.5Hz), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.08-7.11(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.64(1H, s).

(実施例 2)

[製造例 2 5 : (1 R S, 5 R S) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキサ - ビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン - 5 - カルボキシアミド (化合物 1 2 - 1) の合成]

[0396] [化81]



[0397] 上記実施例 1 の製造例 9 で得られる 7 0 3 m g の化合物 5 - 1 をテトラヒ

ドロフラン 7 m l に溶解した。ここに、メタノール 7 m l および 25% 水酸化ナトリウム水溶液 5 m l を加え、80°C の湯浴中で 5 時間還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより、699.7 mg の化合物 12-1 を得た。

[0398] 分析結果は以下の通りである。

(1, 5-シス体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.23(3H, s), 1.42-1.51(1H, m), 1.72-1.82(1H, m), 1.86-1.95(2H, m), 2.55-2.76(3H, m), 4.31(1H, d, J=8.2Hz), 4.32(1H, d, J=8.2Hz), 5.47(1H, brs), 6.82(1H, brs), 7.10(2H, d, J=8.5Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz).

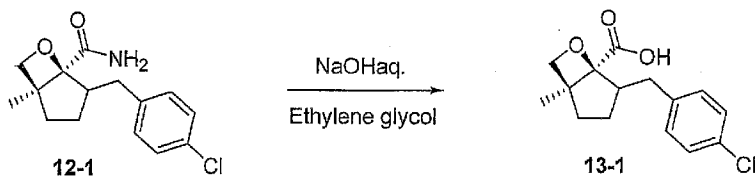
(1, 5-トランス体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.31(3H, s), 1.67-1.86(3H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.40-2.48(2H, m), 2.81-2.91(1H, m), 4.22(1H, d, J=5.8Hz), 4.28(1H, d, J=5.8Hz), 5.57(brs, 1H), 6.89(brs, 1H), 7.07(1H, d, J=8.3Hz), 7.23(1H, d, J=8.3Hz).

[製造例 26 : (1RS, 5RS) - 4 - (4-クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキサビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン - 5 - カルボン酸 (化合物 13-1) の合成]

[0399] [化82]



[0400] 製造例 25 で合成した 3.00 g の化合物 12-1 をエチレングリコール 30 m l に 70°C で加熱溶解した。ここに、50% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液 8.58 g を加え、内温 117°C で 13 時間加熱攪拌した。反応終了後、攪拌しながら室温付近まで冷却した。冷却後、氷水およびトルエン

を加え、難溶解物を吸引ろ過し、少量の水およびトルエンで洗浄して、白色固体 1.393 g を得た。この白色固体を 1 M 硫酸および酢酸エチルの混合液中で攪拌した後、酢酸エチル層に抽出し、乾燥して白色固体を得た。また、ろ液から得られた水層を 1 M 硫酸で pH 5 まで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、先に得た白色固体と混合し、再結晶を行った。結果、1.612 g の化合物 13-1 を得た。

[0401] 分析結果は以下の通りである。

(1, 5-シス体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)=$

1.25(s, 3H), 1.47-1.55(m, 1H), 1.82-1.90(m, 1H), 1.93-1.99(m, 2H), 2.63-2.69(m, 3H), 4.38(d, 1H, J=6.2Hz), 4.42(dd, 1H, J=6.2, 1.3Hz), 7.08(dd, 2H, J=6.5, 1.9Hz), 7.21(dd, 2H, J=6.5, 2.0Hz).

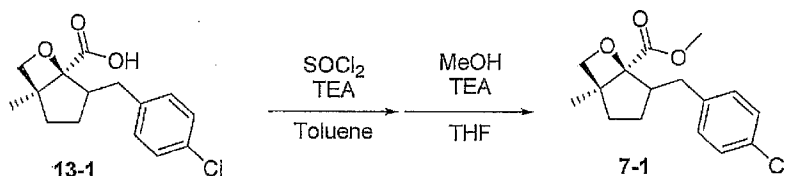
(1, 5-トランス体)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)=$

1.33(3H, s), 1.70-1.80(2H, m), 1.84-1.92(1H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.39(1H, dd, J=13.9, 12.3Hz), 2.47-2.54(1H, m), 2.84(1H, dd, J=13.9, 4.2Hz), 4.30(1H, d, J=6.2Hz), 4.34(1H, dd, J=6.2, 1.1Hz), 7.05(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(2H, dd, J=8.3Hz).

[製造例 27 : (1RS, 5RS) - 4 - (4-クロロベンジル) - 1-メチル-6-オキサビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル (化合物 7-1) の合成]

[0402] [化83]



[0403] 製造例 26 で合成した 50 mg の化合物 13-1 をトルエン 2 ml に溶解

した。ここに、トリエチルアミン0.06 mlを加えて冷却した。これにチオニルクロライド0.02 mlを加え、室温に戻しながら1時間攪拌した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩をろ過して取り除いた後、溶媒を減圧留去して、粗体73 mgを得た。ここにテトラヒドロフラン2 ml、トリエチルアミン0.05 ml、およびメタノール0.05 mlを加えて、室温にて0.5時間攪拌した。反応終了後、希硫酸水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、58 mgの化合物7-1を得た。

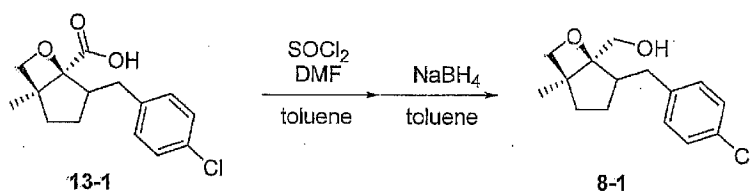
[0404] 分析結果は以下の通りである（なお、1,5-シス体については前述の通りである）。（1,5-トランス体）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta =$

1.35(3H, s), 1.64-1.85(3H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.32(1H, dd, $J=15.5, 12.8\text{Hz}$), 2.49-2.58(2H, m), 3.74(3H, s), 4.19(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.29(1H, dd, $J=5.7, 1.2\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

〔製造例28：（1RS, 5RS）-4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-6-オキサビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン-5-メチルアルコール（化合物8-1）の合成1〕

[0405] [化84]



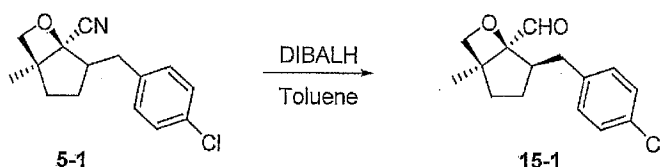
[0406] 製造例26で得られた100 mgの化合物13-1をトルエン2 mlに溶解し、ここにDMF 2滴、およびチオニルクロライド0.05 mlを加えた。室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、酸クロライドの粗体を得た。これをトルエン2 mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム30 mgを加えて、室温にて1.3時間攪拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウム20 mgを追加し、室温にてさらに0.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し

、メタノールおよび精製水を加えて反応を停止した。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、91 mgの化合物8-1を得た。

[0407] (実施例3)

[製造例29：(1RS, 5RS)-4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキサビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン-5-カルボアルデヒド(化合物15-1)の合成]

[0408] [化85]



[0409] 上記実施例1の製造例9で得られる267 mgの化合物5-1をトルエン12 mlに溶解した後、-78℃に冷却した。ここに、水素化ジイソブチルアルミニウム1.0 Mのヘキサン溶液1.2 mlを滴下した後、1時間攪拌した。反応終了後、メタノール1 ml、10%酒石酸水溶液10 mlを加え、室温に戻しながら0.5時間攪拌した。飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。各有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、184 mgの化合物15-1を得た。

[0410] 分析結果は以下の通りである。

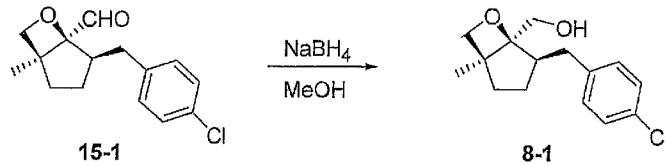
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta =$

1.13(3H, s), 1.46-1.51(1H, m), 1.78-1.83(1H, m), 1.98-2.07(2H, m), 2.52-2.57(1H, m), 2.67(1H, d, J=2.8Hz), 2.69(1H, d, J=3.05Hz), 4.40(1H, d, J=6.0Hz), 4.44(1H, dd, J=6.0, 1.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 9.60(1H, s).

[製造例30：化合物8-1の合成2]

[0411]

[化86]

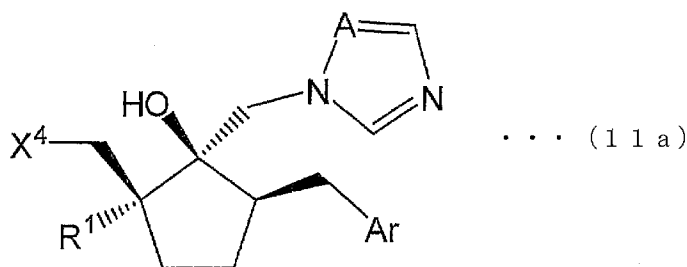


[0412] 製造例29で合成した76mgの化合物15-1をメタノール3mlに溶解した後、氷浴にて冷却した。ここに、水素化ホウ素ナトリウム73mgを4回に分けて加えながら6時間攪拌した。反応終了後、精製水、および10%酒石酸水溶液を加え、10分間攪拌した。これに飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。各有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、83mgの化合物8-1を得た。

[0413] (実施例4)

上記の実施例の各製造例と同様の方法により、下記式(11a)に示す化合物におけるR¹、Ar、A、およびX⁴が表6および7に示される組み合わせからなる各化合物を得た。

[0414] [化87]



[0415]

[表6]

化合物番号	R ¹	A	Ar	X ⁴
11a-6	CH ₃	N	3-ChloroPhenyl	Cl
11a-13	CH ₃ CH ₂	N	Phenyl	Cl
11a-24	CH ₃ OCH ₂	N	4-ChloroPhenyl	Cl
11a-25	CH ₃ OCH ₂	N	4-FluoroPhenyl	Cl
11a-26	CH ₃ OCH ₂	N	Phenyl	Cl
11a-27	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	N	4-ChloroPhenyl	Cl
11a-28	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	N	4-FluoroPhenyl	Cl
11a-29	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	N	Phenyl	Cl
11a-30	CH ₃	N	4-ChloroPhenyl	Br
11a-35	CH ₃ OCH ₂	N	4-FluoroPhenyl	Br
11a-36	CH ₃ OCH ₂	N	Phenyl	Br

[0416] [表7]

化合物番号	R ¹	A	Ar	X ⁴
11a-14	CH ₃ CH ₂	N	4-FluoroPhenyl	Cl
11a-15	CH ₃ CH ₂ CH ₂	N	4-FluoroPhenyl	Cl
11a-16	CH ₃ CH ₂ CH ₂	N	4-ChloroPhenyl	Cl
11a-17	CH ₃	N	4-TrifluoromethylPhenyl	Cl
11a-18	CH ₃	N	4-BromoPhenyl	Cl
11a-19	CH ₃	N	3-FluoroPhenyl	Cl
11a-20	CH ₃	N	2-ChloroPhenyl	Cl
11a-21	CH ₃	N	2,4-Difluoro-Phenyl	Cl
11a-22	CH ₃	N	2-Naphthyl	Cl
11a-23	CH ₃	N	1-Benzothiophen-5-yl	Cl
11a-37	CH ₃ OCH ₂	N	4-ChloroPhenyl	Br

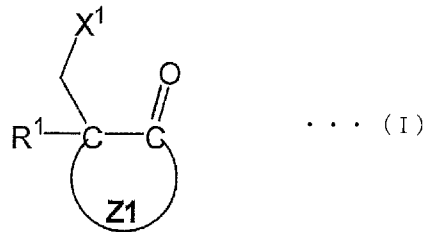
産業上の利用可能性

[0417] 本発明は、農園芸用の殺菌剤、植物生長調節剤および工業用材料保護剤の有効成分として利用することができる化合物およびその中間体の製造に好適に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I I) で表されるオキセタン化合物の製造方法であって、
式 (I)

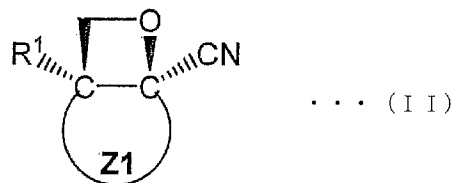
[化1]



(式 (I) 中、R¹は、水素原子または炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または -OSO₂R³ を表しており、R³は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。環 Z 1 は、R¹が結合している炭素原子およびカルボニルの炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数 5 ~ 8 の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることにより、式 (I I)

[化2]



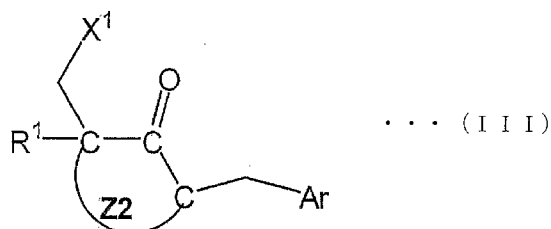
(式 (I I) 中、R¹および環 Z 1 は、上記式 (I) における R¹および環 Z 1 と同一である。)

で表されるオキセタン化合物を得ることを特徴とするオキセタン化合

物の製造方法。

[請求項2] 下記式 (V) で表されるオキサタン化合物の製造方法であって、
式 (III)

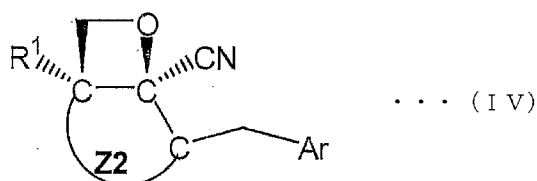
[化3]



(式 (III) 中、R¹は、水素原子または炭素数 1～6 の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1～4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X¹は、ハロゲン原子または -OSO₂R³ を表しており、R³は炭素数 1～3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。Ar は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6～10 の芳香族炭化水素基または 5～10 員の芳香族複素環基を表している。環 Z2 は、R¹ が結合している炭素原子、カルボニルの炭素原子および -CH₂-Ar が結合している炭素原子とともに環構造を形成している、炭素数 5～8 の環状炭化水素を表しており、当該環状炭化水素における水素原子は置換されていてもよい。)

で表される化合物と、シアン化物塩とを反応させることにより、式 (IV)

[化4]



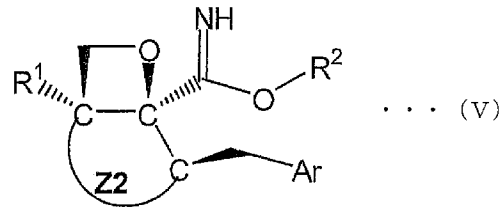
(式 (IV) 中、R¹、環 Z2 および Ar は、上記式 (III) にお

ける R¹、環 Z² および A_r と同一である。)

で表されるオキセタン化合物を得る工程と、

上記式 (I V) で表されるオキセタン化合物とアルコキシドとを反応させることにより、式 (V)

[化5]



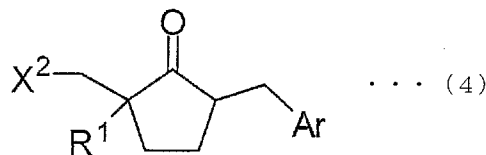
(式 (V) 中、R¹、環 Z² および A_r は、上記式 (I I I) における R¹、環 Z² および A_r と同一である。R² は、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表されるオキセタン化合物を得る工程とを含むことを特徴とするオキセタン化合物の製造方法。

[請求項3]

上記式 (I) で表される化合物が式 (4)

[化6]

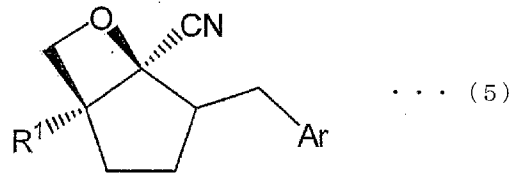


(式 (4) 中、R¹ は炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。X² は、ハロゲン原子または -O S O₂ R³ を表しており、R³ は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。A_r は、水素原子が置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 の芳香族炭化水素基または 5 ~ 10 員の芳香族複素環基を表している。)

で表される化合物であり、上記式 (I I) で表される化合物が式 (5

)

[化7]



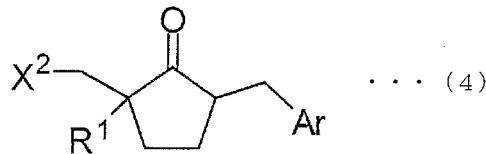
(式(5)中、R¹およびA rは、上記式(4)におけるR¹およびA rと同一である。)

で表される化合物である、請求項1に記載のオキセタン化合物の製造方法。

[請求項4]

上記式(111)で表される化合物が、式(4)

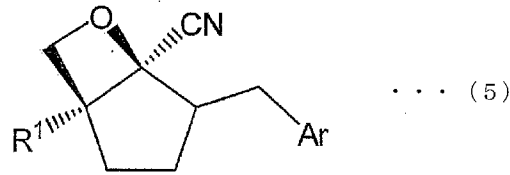
[化8]



(式(4)中、R¹は炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。X²は、ハロゲン原子または-O S O₂ R³を表しており、R³は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。A rは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6~10の芳香族炭化水素基または5~10員の芳香族複素環基を表している。)

で表される化合物であり、上記式(1V)で表される化合物が、式(5)

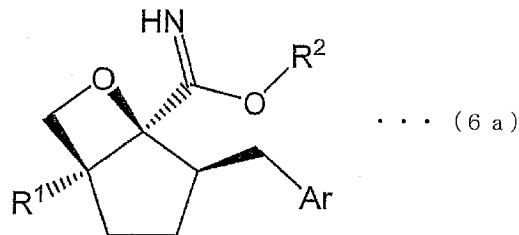
[化9]



(式(5)中、R¹およびArは、上記式(4)におけるR¹およびArと同一である。)

で表される化合物であり、上記式(V)で表される化合物が、式(6a)

[化10]



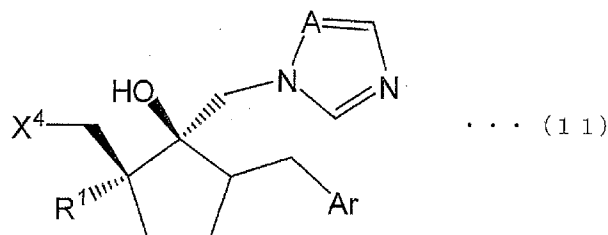
(式(6a)中、R¹およびArは、上記式(4)におけるR¹およびArと同一である。R²は、炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表される化合物である、請求項2に記載のオキセタン化合物の製造方法。

[請求項5]

請求項3に記載のオキセタン化合物の製造方法を含む、式(11)

[化11]

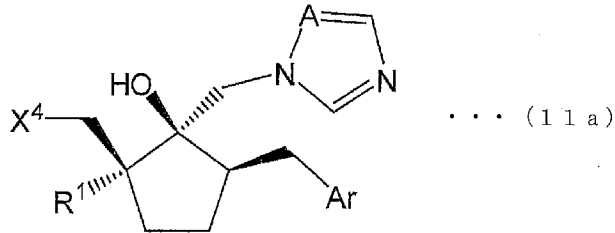


(式(11)中、R¹およびArは、上記式(4)におけるR¹およびArと同一である。X⁴はハロゲン原子を表している。Aは窒素原子またはメチン基を表している。)

で表されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法。

[請求項6] 請求項4に記載のオキセタン化合物の製造方法を含む、式(11a)

[化12]

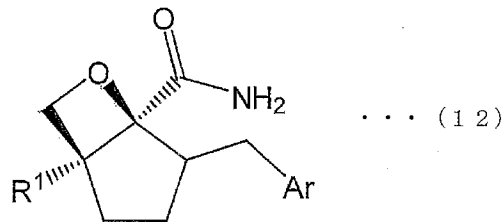


(式(11a)中、R¹およびArは、上記式(4)におけるR¹およびArと同一である。X⁴はハロゲン原子を表している。Aは窒素原子またはメチン基を表している。)

で表されるアゾリルメチルシクロペンタノール化合物の製造方法。

[請求項7] 請求項3に記載のオキセタン化合物の製造方法により得られた上記式(5)で表される化合物を加水分解して、式(12)

[化13]

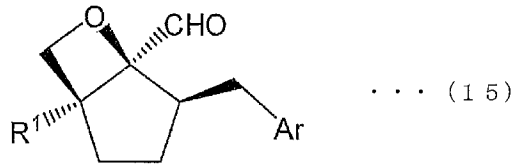


(式(12)中、R¹およびArは、上記式(4)におけるR¹およびArと同一である。)

で表される化合物を得る工程をさらに含む、請求項5に記載のシクロペンタノール化合物の製造方法。

[請求項8] 請求項3に記載のオキセタン化合物の製造方法により得られた上記式(5)で表される化合物を還元および加水分解して、式(15)

[化14]

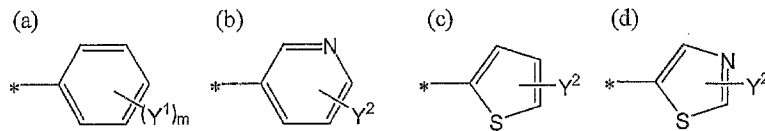


(式(15)中、R¹およびA rは、上記式(4)におけるR¹およびA rと同一である。)

で表される化合物を得る工程をさらに含む、請求項5に記載のシクロペンタノール化合物の製造方法。

[請求項9] 上記A rが、式(a)～(d)

[化15]

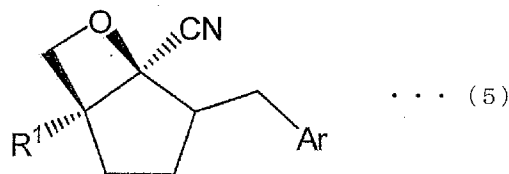


(Y¹は、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基または炭素数1～3のハロアルコキシ基を表しており、mは0、1または2である。Y²は、ハロゲン原子を表している。*はメチレン基との結合を表している。)

の何れか1つで表される、請求項2～4の何れか1項に記載のオキセタン化合物の製造方法。

[請求項10] 式(5)

[化16]



(式(5)中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。A rは、水素原子が置換

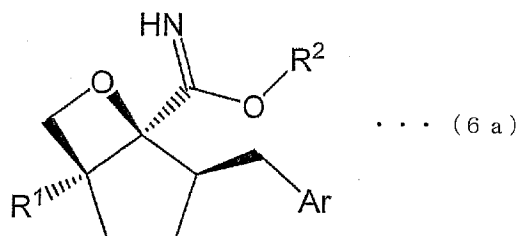
されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表されることを特徴とする中間体化合物。

[請求項11]

式(6a)

[化17]



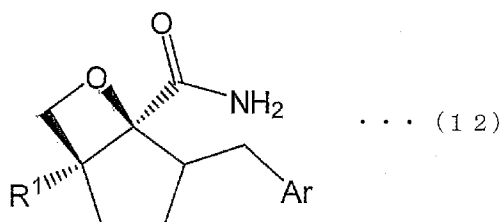
(式(6a)中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。R²は、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表している。)

で表されることを特徴とする中間体化合物。

[請求項12]

式(12)

[化18]

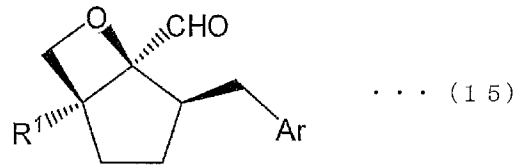


(式(12)中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表されることを特徴とする中間体化合物。

[請求項13] 式(15)

[化19]

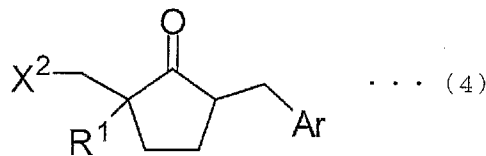


(式(15)中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表されることを特徴とする中間体化合物。

[請求項14] 式(4)

[化20]



(式(4)中、R¹は炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表しており、当該アルキル基における水素原子は、炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。X²は、ハロゲン原子または-O-S-O₂-R³を表しており、R³は炭素数1～3のアルキル基、フェニル基またはナフチル基を表しており、当該アルキル基、フェニル基およびナフチル基における水素原子は置換されていてもよい。Arは、水素原子が置換されていてもよい炭素数6～10の芳香族炭化水素基または5～10員の芳香族複素環基を表している。)

で表されることを特徴とする中間体化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D305/14, C07C49/697, C07C309/66, C07D213/61, C07D249/08, C07D277/20, C07D277/32, C07D333/28, C07D401/08, C07D405/06, C07D409/06, C07D409/08, C07D417/06, C07D417/08

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SULMON, P. et al, Synthesis of azetidines from 8-chloro imines, Tetrahedron, 1988, Vol.44, No.12, p.3653-3670	1-14
A	LUCAS, K. et al, Fragmentation reactions of carbonyl compounds with electronegative β -substituents. XIX. Nucleophilic reactions of β -tosyloxyaldehyde, Chemische Berichte, 1971, Vol.104, No.11, p.3607-3617	1-14
A	BOETTGER, D. et al, Synthesis of the C25 alcohol moenocinol. Studies of the fragmentation behavior of cyclic β -keto tosylates and β -hydroxy tosylates, Liebigs Annalen der Chemie, 1985, No.4, p.837-852	1-14

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2012 (12.07.12)Date of mailing of the international search report
24 July, 2012 (24.07.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064601

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CIZMARIKOVA, R. et al, Reaction of the 2,2,5,5-tetrakis (hydroxymethyl)cyclopentanone tosyl ester and 2,2,6,6-tetrakis (hydroxymethyl) cyclohexanone with potassium cyanide, Zeitschrift fuer Chemie, 1978, Vol.18, No.10, p.380-381	1-14
P,A	WO 2011/070771 A1 (KUREHA CORP.), 16 June 2011 (16.06.2011), claims; examples (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064601

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D305/14(2006.01) i, C07C49/697(2006.01) i, C07C309/66(2006.01) i,
C07D213/61(2006.01) i, C07D249/08(2006.01) i, C07D277/20(2006.01) i,
C07D277/32(2006.01) i, C07D333/28(2006.01) i, C07D401/08(2006.01) i,
C07D405/06(2006.01) i, C07D409/06(2006.01) i, C07D409/08(2006.01) i,
C07D417/06(2006.01) i, C07D417/08(2006.01) i*

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D305/14, C07C49/697, C07C309/66, C07D213/61, C07D249/08, C07D277/20, C07D277/32, C07D333/28, C07D401/08, C07D405/06, C07D409/06, C07D409/08, C07D417/06, C07D417/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

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

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	SULMON, P. et al, Synthesis of azetidines from 8-chloro imines, Tetrahedron, 1988, Vol.44, No.12, p.3653-3670	1-14
A	LUCAS, K. et al, Fragmentation reactions of carbonyl compounds with electronegative β -substituents. XIX. Nucleophilic reactions of β -tosyloxyaldehyde, Chemische Berichte, 1971, Vol.104, No.11, p.3607-3617	1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.07.2012

国際調査報告の発送日

24.07.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

深谷 良範

4 P

3852

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	BOETTGER, D. et al, Synthesis of the C25 alcohol moenocinol. Studies of the fragmentation behavior of cyclic β -keto tosylates and β -hydroxy tosylates, Liebigs Annalen der Chemie, 1985, No. 4, p. 837-852	1-14
A	CIZMARIKOVA, R. et al, Reaction of the 2,2,5,5-tetrakis (hydroxymethyl)cyclopentanone tosyl ester and 2,2,6,6-tetrakis (hydroxymethyl)cyclohexanone with potassium cyanide, Zeitschrift fuer Chemie, 1978, Vol.18, No.10, p. 380-381	1-14
P, A	WO 2011/070771 A1 (KUREHA CORPORATION) 2011.06.16, Claims, Examples (ファミリーなし)	1-14

発明の属する分野の分類

C07D305/14(2006.01)i, C07C49/697(2006.01)i, C07C309/66(2006.01)i,
C07D213/61(2006.01)i, C07D249/08(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i,
C07D277/32(2006.01)i, C07D333/28(2006.01)i, C07D401/08(2006.01)i,
C07D405/06(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i, C07D409/08(2006.01)i,
C07D417/06(2006.01)i, C07D417/08(2006.01)i