

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年2月13日(13.02.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/024752 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 261/04 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/070771
- (22) 国際出願日: 2013年7月31日(31.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-174672 2012年8月7日(07.08.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人名古屋工業大学(NAGOYA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 柴田 哲男(SHIBATA Norio); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 河合 洋幸(KAWAI Hiroyuki); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 杉田 豊(SUGITA Yutaka); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 徳永 恵津子(TOKUNAGA Etsuko); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人ゆうあい特許事務所(YOUI PATENT FIRM); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅二丁目35番22号 メビウス名古屋ビル2階 Aichi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

WO 2014/024752 A1

(54) Title: 5-TRIFLUOROMETHYL-4-TRIFLUOROMETHYLSULFONYL-2-ISOXAZOLINE DERIVATIVE, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体およびその製造方法

(57) Abstract: [Problem] To provide a 5-trifluoromethyl-4-trifluoromethylsulfonyl-2-isoxazoline derivative, and a method for producing same. [Solution] A product in which a trifluoromethyl anion is added to the fifth position of a 4-trifluoromethylsulfonyl-2-isoxazole is obtained by using a (trifluoromethyl)trimethylsilane as the trifluoromethylation reagent, and a 4-trifluoromethylsulfonyl isoxazole having a trifluoromethylsulfonyl group at the fourth position as the reactive substrate. Moreover, halogen can be introduced to the fourth position of the 5-trifluoromethyl-4-trifluoromethylsulfonyl-2-isoxazoline derivative thus obtained.

(57) 要約: 【課題】5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体およびその製造方法を提供する。【解決手段】トリフルオロメチル化試薬として、(トリフルオロメチル)トリメチルシランを用い、反応基質として、トリフルオロメチルスルホニル基を4位に有する4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールを用いることで、トリフルオロメチルアニオンが4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾールの5位に付加した生成物が得られる。また、得られた5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の4位にハロゲンを導入することができる。

明 細 書

発明の名称：

5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体およびその製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 近年、5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体が、有害生物防除剤として注目を集めている。これは、医薬品や電子材料などの機能性材料の製造中間体としても有用な化合物である。その有用性から、非常に多くの5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体が合成されている。また、トリフルオロメチルスルホニル基は、最も強力な電子求引性基の一つとして知られている。これは、そのユニークな性質から、生理活性物質合成、キラル触媒や機能性材料の分野で広く用いられている。トリフルオロメチルスルホニル基は、トリフリル基とも呼ばれる。

[0003] このような事実から、トリフルオロメチルスルホニル基を有する5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体は、興味深い生理活性が期待され、新しい基本骨格として有害生物防除剤への展開や、医薬品や電子材料などの機能性材料の製造中間体として期待される。しかしながら、トリフルオロメチルスルホニル基を有する5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体は、これまでに合成報告例がなく、その合成方法の開発が望まれていた。

[0004] また、5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体の合成方法は、そのほとんどが、あらかじめトリフルオロメチル基を有した化合物を用いて合成するビルディングブロック法である（例えば、特許文献1、2、3、4、5、6参照）。このような背景下、本発明者は、4位にニトロ基を有す

るイソキサゾールに対してトリフルオロメチル基を直接的に導入する、すなわち、直接的なトリフルオロメチル化反応による5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン誘導体の合成に初めて成功している（特許文献7および非特許文献1参照）。この直接的なトリフルオロメチル化反応による合成方法は、目的物の合成ルート最終段階近くで使うことも可能であり、工業スケールでの合成を考えた場合に非常に有用な手段である。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開W02005/085216号公報
特許文献2：国際公開W02008/019760号公報
特許文献3：国際公開W02009/045999号公報
特許文献4：国際公開W02009/001942号公報
特許文献5：国際公開W02009/126668号公報
特許文献6：国際公開W02009/063910号公報
特許文献7：国際公開W02012/060232号公報

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 7803.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は上記点に鑑みて、新規化合物群である5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体およびその製造方法を提供することを目的とする。

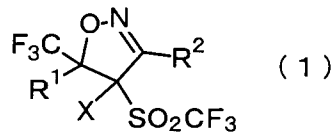
課題を解決するための手段

- [0008] 上記目的を達成するため、本発明者が鋭意検討した結果、トリフルオロメチル化試薬として、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (CF_3SiMe_3) を用い、反応基質として、トリフルオロメチルスルホニル基を4位に有

する4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールを用いることで、トリフルオロメチルアニオンが4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾールの5位に付加した生成物を得ることに成功した。また、本発明者は、得られた5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の4位にハロゲンを導入することが可能であることも見出した。これらを経て、本発明者は本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体は、下記一般式(1)で表されるものである。

[0010] [化1]

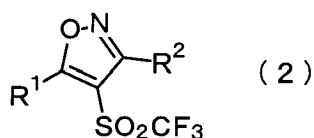


(式中、R¹およびR²は、互いに独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアリール基を示し、Xは、水素またはハロゲンを示す。)

これによれば、新しい基本骨格として有害生物防除剤への展開や、医薬品や電子材料などの機能性材料の製造中間体として期待される。Xがハロゲンである化合物は、Xが水素である化合物よりも、さらなる農薬活性を有するなどの有利な効果が期待される。

[0011] 本発明の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法は、溶媒中、塩基存在下、下記一般式(2)で表される4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールと(トリフルオロメチル)トリメチルシランを反応させることを特徴としている。

[0012] [化2]



(式中、R¹およびR²は、一般式(1)と同じである。)

これによれば、直接的なトリフルオロメチル化反応によって、一般式（1）で表される5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体を製造することができる。具体的には、この反応によって、一般式（1）のXが水素である化合物を高いジアステレオマー選択性で製造でき、この反応後に、反応物に対してハロゲン化剤を反応させることで、一般式（1）のXがハロゲンである化合物を製造できる。

発明を実施するための形態

- [0013] 本発明の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体は、上記一般式（1）で表されるものである。上記一般式（1）中のR¹およびR²は、互いに独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアリール基を示す。また、上記一般式（1）中のXは、水素またはハロゲンを示す。
- [0014] R¹およびR²のアルキル基としては、例えば、炭素数1乃至20程度のアルキル基を用いることができる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、または、これらの環状アルキル基、分鎖アルキル基などを用いることができる。
- [0015] R¹およびR²のアルケニル基またはアルキニル基に含まれる不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは1乃至2個程度である。該アルケニル基またはアルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。
- [0016] R¹およびR²のアリール基には、ヘテロアリール基も含有される。アリール基としては、例えば、炭素数2~30のアリール基が挙げられる。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニジル基、ペペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などが挙げら

れる。

- [0017] 上記アルキル基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチルスルホニル基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このことは、上記アルケニル基、上記アルキニル基、上記アリール基についても同様である。
- [0018] Xのハロゲンの種類は特に限定されない。ハロゲンとしては、例えば、フッ素、塩素、臭素が挙げられる。
- [0019] 本発明の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の絶対配置は(S, S)、(S, R)、(R, S)および(R, R)配置のいずれであってもよい。すなわち、光学異性体またはジアステレオ異性体などの立体異性体はいずれも本発明の範囲に含まれる。光学的に純粋な形態の異性体は本発明の好ましい態様である。また、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体なども本発明の範囲に含まれる。
- [0020] 本発明の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法は、溶媒中、塩基存在下、上記一般式(2)で表される4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾール誘導体と(トリフルオロメチル)トリメチルシランを反応させる方法である。
- [0021] 上記一般式(2)中のR¹およびR²は、上記一般式(1)中のR¹およびR²と同じであるので、その説明を省略する。
- [0022] 反応に用いる溶媒は、4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾール誘導体と(トリフルオロメチル)トリメチルシランが溶解する溶媒であれば、その種類は特に限定されない。このような溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、n-ブチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ヘプタン、ヘキサン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリク

ロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、シメン、メシチレン、ジイソプロピルベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどの芳香族系溶媒；ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン（NMP）などの溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、i-プロピルアルコール、アミノエタノール、N,N-ジメチルアミノエタノールなどのアルコール系溶媒が挙げられる。これらの溶媒は、単独で使用し得るのみならず、2種類以上の溶媒を混合して用いることも可能である。

[0023] 反応に用いる塩基としては、無機塩基、有機塩基、有機金属試薬などが使用できる。具体的には、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの酢酸塩；テトラメチルアンモニウムフロリド、テトラエチルアンモニウムフロリド、テトラブチルアンモニウムフロリドなどのアンモニウムフロリド；フッ化カリウム、フッ化セシウムなどのフッ化アルカリ金属類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化物；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシド化合物；DABCO、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩などのリチウム塩などが挙げられる。塩基の使用量は、上記一般式（2）で表される4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾール誘導体に対して、1~10当量であればよく、好ましくは1.5当量である。

[0024] 反応に用いる溶媒と塩基の好ましい組み合わせは、後述する実施例からわかるように、ジメチルスルホキシド（DMSO）と酢酸カリウム（KOAc）である。これらを用いることで、短時間、かつ、高い収率で目的物を得ることができる。

[0025] 反応温度は、特に限定されるものではないが、通常、-80℃乃至120℃であり、より好ましくは室温（25℃）付近である。反応器は、特に限定

されるものでなく、大気開放型の反応器、オートクレーブなどの密閉型の反応器のいずれも使用可能である。反応圧力は、大気圧下、または、加圧下のいずれであってもよい。反応時間は、特に限定されるものではないが、通常1～10時間で反応は完結する。

[0026] この反応によって、トリフルオロメチルアニオンが4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾールの5位に付加した反応物を得ることができる。この反応物は、一般式(1)のXが水素である5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体である。必要に応じて、この反応物に酸処理することで、一方のジアステレオマーのみを得ることができる。

[0027] 反応後、一般式(1)のXが水素である5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体を反応液から単離および精製する方法としては、一般的な手法を採用することができる。例えば、反応液を濃縮した後、シリカゲル、アルミナなどの吸着剤を用いたカラムクロマトグラフ法での精製、塩析、再結晶などが挙げられる。

[0028] さらに、一般式(1)のXが水素である5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体に対してハロゲン化剤を反応させることで、一般式(1)のXがハロゲンである5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体を得ることができる。

[0029] このハロゲン化反応に用いるハロゲン化剤、すなわち、求電子的ハロゲン化試薬の種類は特に限定されない。ハロゲン化剤としては、例えば、Selectfluor(登録商標)やN-フルオロベンゼンスルホニイミド、N-クロロスクシンイミド(NCS)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-ヨードスクシンイミドなどが挙げられる。

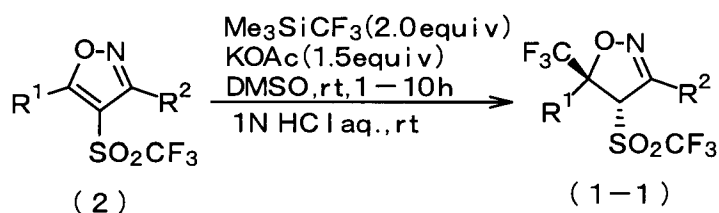
実施例

[0030] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

(実施例 1)

下記の通り、一般式 (2) で表される 4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールと、(トリフルオロメチル)トリメチルシランとを反応させることにより、式 (1-1) で表される化合物 1 a~1 q を製造した。化合物 1 a~1 q を表 1 に示す。表 1 中の Me、Ph は、それぞれ、メチル基、フェニル基を示す。なお、化合物 1 a~1 q は、上記一般式 (1) の R¹ がアルキル基またはアリール基であり、R² がアリール基であり、X が水素である化合物である。

[0031] [化3]



[0032] [表1]

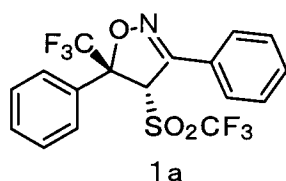
化合物	R ¹	R ²	ジアステレオ選択性	収率 (%)
1a	Ph	Ph	94:6	91
1b	4-MeC ₆ H ₄	Ph	93:7	85
1c	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	95:5	96
1d	4-ClC ₆ H ₄	Ph	97:3	88
1e	4-BrC ₆ H ₄	Ph	96:4	90
1f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	97:3	80
1g	2-ナフチル基	Ph	96:4	93
1h	2-フリル基	Ph	99:1	85
1i	Me	Ph	100:0	64
1j	Ph	4-MeC ₆ H ₄	93:7	87
1k	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	93:7	89
1l	Ph	4-ClC ₆ H ₄	94:6	89
1m	Ph	4-BrC ₆ H ₄	94:6	89
1n	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95:5	92
1o	Ph	2-ナフチル基	96:4	99
1p	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeOC ₆ H ₄	95:5	98
1q	Ph CH=CH	Ph	100:0	80

具体的には、一般式(2)で表される4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾール(0.10mmol)、および塩基としての酢酸カリウム(14.7mg、0.15mmol)を、溶媒としてのジメチルスルホキシド0.5mLに溶かし、室温で、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(29.6 μ L、0.02mmol)を加えた。この溶液を1~10時間攪拌することにより、4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールと(トリフルオロメチル)トリメチルシランを反応させた。

[0033] 反応後、1Mの塩酸を0.5mL加えて、室温でさらに1時間攪拌することにより、酸処理を行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物1a~1qを結晶状態で得た。

[0034] 得られた化合物1a~1qについて、X線結晶構造解析、NMR、HMR S、IRなどの各種分析を行った。その結果の一部を表1に示すとともに、その結果の詳細を以下に示す。

[0035] [化4]

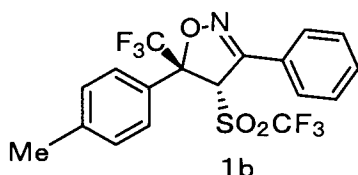


化合物1a：(4S*, 5R*)-3,5-ジフェニル-5-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.64 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 6H), 7.71-7.78 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.7 (m), 91.0 (q, $J = 29.2$ Hz), 118.8 (q, $J = 330.5$ Hz), 123.5 (q, $J = 290.7$ Hz), 125.8, 126.3, 128.0, 128.2, 128.5, 128.9, 130.7, 131.8, 153.0; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) ($dr = 94:6$) δ -78.7 (s, $0.94 \times 3F$), -73.0 (s, $0.94 \times 3F$), -71.6 (m, $0.06 \times 3F$), -68.8 (m, $0.06 \times 3F$); IR (KBr) 3076, 2913, 1499, 1451,

1387, 1332, 1217, 1166, 1112, 985, 952, 915, 885, 761, 745, 696, 625, 538, 503, 454 cm^{-1} ; mp = 155.0–156.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 422.0286 Found: 422.0288. 91%収率, dr = 94:6

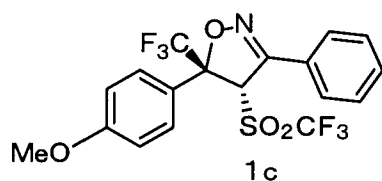
[0036] [化5]



化合物 1 b : (4 S*, 5 R*) - 3 - フェニル - 5 - p - トリル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46–7.57 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70–7.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 21.3, 72.6, 91.1 (q, $J = 29.2$ Hz), 118.8 (q, $J = 330.5$ Hz), 122.7, 123.5 (q, $J = 290.7$ Hz), 128.0, 128.4, 128.93, 128.96, 131.7, 140.9, 152.9; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 93:7) δ -78.8 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -73.0 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -71.6 (m, $0.07 \times 3\text{F}$), -69.0 (m, $0.07 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3036, 2917, 1734, 1518, 1446, 1388, 1217, 1166, 1112, 944, 912, 884, 811, 763, 747, 690, 630, 553, 535, 505 cm^{-1} ; mp = 133.0–136.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 436 $[\text{M}-\text{H}]^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 436.0442 Found: 436.0453. 85%収率, dr = 93:7

[0037] [化6]

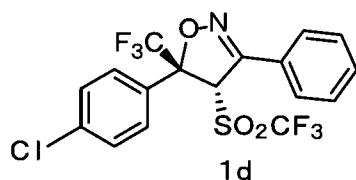


化合物 1 c : (4 S*, 5 R*) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェ

エニル-5-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 55.3, 72.7, 91.0 (q, $J = 29.7$ Hz), 113.6, 117.3, 118.8 (q, $J = 331.0$ Hz), 123.5 (q, $J = 290.7$ Hz), 126.3, 128.0, 128.9, 130.1, 131.7, 152.9, 161.2; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 95:5) δ -79.0 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -73.0 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -71.6 (m, $0.05 \times 3\text{F}$), -69.2 (m, $0.05 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 2914, 2843, 1615, 1519, 1467, 1389, 1196, 1110, 1032, 986, 913, 822, 764, 691, 630, 586, 536, 446 cm^{-1} ; mp = 130.0-131.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 452 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}$ [M-H]⁻: 452.0391 Found: 452.0403. 96%収率, dr = 95:5

[0038] [化7]

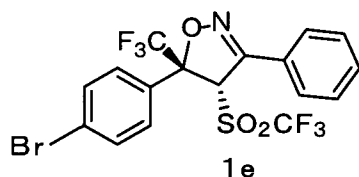


化合物 1 d : (4 S*, 5 R*) -5-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.62 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.69-7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.6 (m), 90.6 (q, $J = 29.7$ Hz), 118.7 (q, $J = 330.5$ Hz), 123.3 (q, $J = 290.7$ Hz), 124.3, 126.0, 128.0, 128.6, 129.0, 130.0, 131.9, 137.2, 153.0; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 97:3) δ -78.8 (s, $0.97 \times 3\text{F}$), -73.0 (s, $0.97 \times 3\text{F}$), -71.5 (m, $0.03 \times 3\text{F}$), -68.8 (m, $0.03 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3060, 2916, 1600, 1497, 1446, 1388, 1333, 1207, 1112, 1018, 987, 946, 909, 822, 748, 690, 630, 539, 504, 445 cm^{-1} ; mp = 154.0-155.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 456 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}$ [M-H]⁻: 455.9896 Found: 455

.9898. 88%収率, dr = 97:3

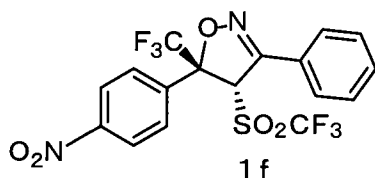
[0039] [化8]



化合物 1 e : (4 S*, 5 R*) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.62 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.63 (s, 4H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.9, 91.1 (q, $J = 29.7$ Hz), 119.2 (q, $J = 330.5$ Hz), 123.6 (q, $J = 289.7$ Hz), 125.2, 125.9, 126.4, 128.4, 129.4, 130.6, 132.0, 132.4, 153.4; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 96:4) δ -78.8 (s, $0.96 \times 3\text{F}$), -72.9 (s, $0.96 \times 3\text{F}$), -71.4 (m, $0.04 \times 3\text{F}$), -68.8 (m, $0.04 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3060, 2915, 1594, 1495, 1446, 1388, 1332, 1205, 1118, 1015, 986, 946, 909, 884, 818, 763, 689, 629, 537, 503 cm^{-1} ; mp = 145.0-146.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 500 $[\text{M}-\text{H}]^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{BrF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 499.9391 Found: 499.9400. 90%収率, dr = 96:4

[0040] [化9]

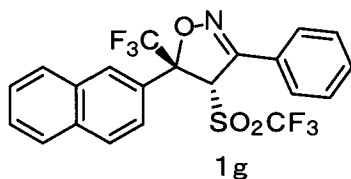


化合物 1 f : (4 S*, 5 R*) - 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.71 (s, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); 13

¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 72.5, 90.4 (q, J = 29.7 Hz), 118.6 (q, J = 330.5 Hz), 123.1 (q, J = 290.7 Hz), 123.2, 125.6, 128.0, 129.1, 130.0, 132.2, 132.6, 149.2, 153.1; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) (dr = 97:3) δ -78.4 (s, 0.97 × 3F), -73.1 (s, 0.97 × 3F), -71.2 (m, 0.03 × 3F), -68.2 (m, 0.03 × 3F); IR (KBr) 3125, 2916, 1705, 1604, 1523, 1449, 1385, 1356, 1217, 1117, 991, 911, 855, 801, 745, 712, 688, 625, 540, 498 cm⁻¹; mp = 180.0–181.0 °C (CHCl₃); MS (ESI, m/z) 467 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for C₁₇H₉F₆N₂O₅S [M-H]⁻: 467.0136 Found: 467.0148. 80%収率, dr = 97:3

[0041] [化10]

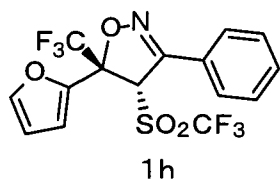


化合物 1g : (4S*, 5R*) - 5 - (ナフタレン-2-イル) - 3 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.73 (s, 1H), 7.49–7.62 (m, 5H), 7.74–7.77 (m, 3H), 7.88–7.96 (m, 3H), 8.33 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 73.2, 91.7 (q, J = 29.2 Hz), 119.2 (q, J = 331.0 Hz), 123.5, 123.9 (q, J = 290.7 Hz), 125.2, 126.7, 127.2, 128.0, 128.2, 128.4, 129.3, 129.4, 129.5, 132.2, 132.8, 134.3, 153.4; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) (dr = 96:4) δ -78.3 (s, 0.96 × 3F), -72.9 (s, 0.96 × 3F), -71.5 (m, 0.04 × 3F), -68.5 (m, 0.04 × 3F); IR (KBr) 3068, 2920, 1508, 1445, 1386, 1332, 1214, 1164, 1111, 971, 910, 815, 748, 689, 625, 549, 533, 480 cm⁻¹; mp = 195.0–197.0 °C (CHCl₃); MS (ESI, m/z) 472 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for C₂₁H₁₂F₆NO₃S [M-H]⁻: 472.0442 Found: 472.0445. 93%収率, dr = 96:4

[0042]

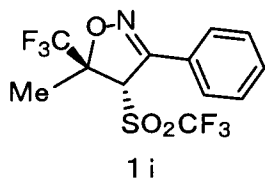
[化11]



化合物 1 h : (4 S*, 5 R*) - 5 - (フラン - 2 - イル) - 3 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.58 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47–7.56 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 71.6 (m), 87.9 (q, $J = 31.7$ Hz), 111.2, 114.7, 118.9 (q, $J = 330.5$ Hz), 122.5 (q, $J = 290.7$ Hz), 125.8, 128.0, 129.0, 132.0, 138.7, 145.1, 152.4; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 99:1) δ -79.5 (s, $0.99 \times 3\text{F}$), -72.9 (s, $0.99 \times 3\text{F}$), -71.8 (m, $0.01 \times 3\text{F}$), -69.5 (m, $0.01 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3132, 2913, 1499, 1446, 1388, 1334, 1209, 1111, 1030, 1000, 968, 912, 889, 763, 748, 690, 627, 593, 539, 498 cm^{-1} ; mp = 120.0–121.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 412 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}$ [M-H]⁻: 412.0078 Found: 412.0092. 85%収率, dr = 99:1

[0043] [化12]

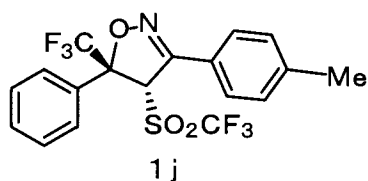


化合物 1 i : (4 S*, 5 R*) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.04 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 14.3, 71.1,

88.1 (q, J = 29.7 Hz), 119.0 (q, J = 330.0 Hz), 123.6 (q, J = 288.7 Hz), 126.0, 127.9, 128.9, 131.8, 151.7; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 100:0) δ -83.4 (s, 3F), -73.3 (s, 3F); IR (KBr) 3072, 2906, 1447, 1385, 1167, 1111, 913, 896, 802, 764, 746, 715, 691, 635, 611, 580, 546, 530, 484, 441 cm^{-1} ; mp = 85.0–87.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 360 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ [M-H]⁻: 360.0129 Found: 360.0127. 64%収率, single diastereomer

[0044] [化13]

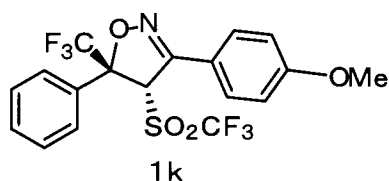


化合物 1 j : (4 S*, 5 R*) - 5 - フェニル - 3 - p - トリル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.42 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44–7.49 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 21.6, 72.8, 90.8 (q, J = 29.7 Hz), 118.8 (q, J = 330.5 Hz), 123.5 (q, J = 291.2 Hz), 123.4, 125.9, 127.9, 128.2, 128.6, 129.7, 130.6, 142.4, 152.9; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 93:7) δ -78.7 (s, 0.93 \times 3F), -72.9 (s, 0.93 \times 3F), -71.4 (m, 0.07 \times 3F), -68.8 (m, 0.07 \times 3F); IR (KBr) 3033, 2912, 1609, 1499, 1452, 1387, 1333, 1217, 1165, 1112, 985, 952, 918, 886, 815, 749, 695, 625, 539, 507 cm^{-1} ; mp = 153.5–154.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 436 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ [M-H]⁻: 436.0442 Found: 436.0448. 87%収率, dr = 93:7

[0045]

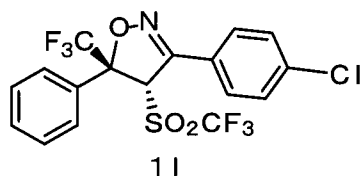
[化14]



化合物 1 k : (4 S*, 5 R*) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.86 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 55.4, 73.0 (m), 90.7 (q, $J = 29.2$ Hz), 114.4, 118.5, 118.8 (q, $J = 331.0$ Hz), 123.5 (q, $J = 290.7$ Hz), 125.9, 128.2, 128.6, 129.7, 130.6, 152.4, 162.4; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 93:7) δ -78.6 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -72.8 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -71.3 (m, $0.07 \times 3\text{F}$), -68.8 (m, $0.07 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 2960, 2913, 2837, 1610, 1518, 1452, 1389, 1339, 1022, 953, 912, 828, 761, 724, 696, 626, 539, 471 cm^{-1} ; mp = 156.5-157.5 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 452 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}$ [M-H]⁻: 452.0391 Found: 452.0389. 89%収率, dr = 93:7

[0046] [化15]

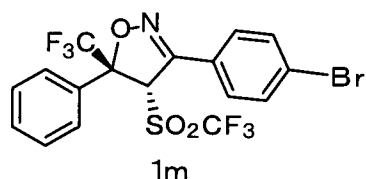


化合物 1 l : (4 S*, 5 R*) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.60 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 5H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ

73.1 (m), 91.5 (q, $J = 29.2$ Hz), 119.2 (q, $J = 331.0$ Hz), 123.8 (q, $J = 291.2$ Hz), 125.2, 125.9, 128.7, 128.9, 129.67, 129.74, 131.2, 138.6, 152.5; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 94:6) δ -78.8 (s, $0.94 \times 3\text{F}$), -72.7 (s, $0.94 \times 3\text{F}$), -71.2 (m, $0.06 \times 3\text{F}$), -68.9 (m, $0.06 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3081, 2909, 1716, 1600, 1495, 1452, 1388, 1332, 1206, 1111, 953, 924, 796, 752, 718, 696, 624, 535, 501 cm^{-1} ; mp = 128.5–130.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 456 $[\text{M}-\text{H}]^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 455.9896 Found: 455.9907. 89%収率, dr = 94:6

[0047] [化16]

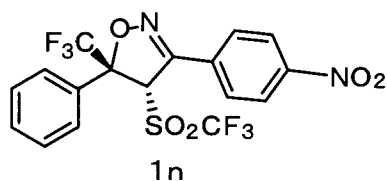


化合物 1 m : (4 S*, 5 R*) - 3 - (4-ブロモフェニル) - 5 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.60 (s, 1H), 7.47–7.51 (m, 3H), 7.59–7.67 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.6 (m), 91.1 (q, $J = 29.2$ Hz), 118.8 (q, $J = 330.5$ Hz), 123.4 (q, $J = 290.2$ Hz), 125.2, 125.5, 126.5, 128.3, 128.5, 129.4, 130.8, 132.3, 152.2; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 94:6) δ -78.8 (s, $0.94 \times 3\text{F}$), -72.6 (s, $0.94 \times 3\text{F}$), -71.2 (m, $0.06 \times 3\text{F}$), -68.9 (m, $0.06 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3080, 2908, 1586, 1490, 1387, 1329, 1217, 1111, 1011, 985, 952, 924, 885, 822, 750, 714, 695, 622, 537, 508 cm^{-1} ; mp = 147.5–149.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 500 $[\text{M}-\text{H}]^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{BrF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 499.9391 Found: 499.9402. 89%収率, dr = 94:6

[0048]

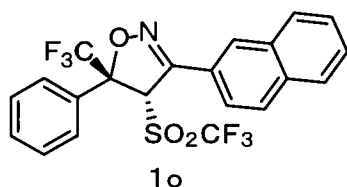
[化17]



化合物 1 n : (4 S*, 5 R*) - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.71 (s, 1H), 7.50–7.53 (m, 3H), 7.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.96 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 8.7$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.6 (m), 91.6 (q, $J = 29.2$ Hz), 118.8 (q, $J = 331.0$ Hz), 123.3 (q, $J = 290.2$ Hz), 124.1, 125.1, 128.4, 129.1, 131.0, 132.3, 149.5, 151.5; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 95:5) δ -78.9 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -72.4 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -70.9 (m, $0.05 \times 3\text{F}$), -68.9 (m, $0.05 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3124, 2953, 1716, 1610, 1574, 1521, 1453, 1383, 1214, 1115, 982, 952, 925, 853, 748, 715, 693, 624, 592, 504 cm^{-1} ; mp = 155.0–158.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 467 [M-H] $^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M-H] $^-$: 467.0136 Found: 467.0144. 92%収率, dr = 95:5

[0049] [化18]

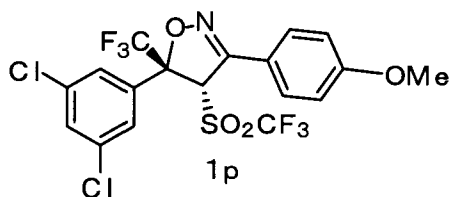


化合物 1 o : (4 S*, 5 R*) - 3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 5 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.79 (s, 1H), 7.48–7.52 (m, 3H), 7.58–7.63 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.86–7.97 (m, 4H), 8.17 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 72.6 (m), 91.6 (q, $J = 29.2$ Hz), 118.8 (q, $J = 331.0$ Hz), 123.3 (q, $J = 290.2$ Hz), 124.1, 125.1, 128.4, 129.1, 131.0, 132.3, 149.5, 151.5; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 95:5) δ -78.9 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -72.4 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -70.9 (m, $0.05 \times 3\text{F}$), -68.9 (m, $0.05 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3124, 2953, 1716, 1610, 1574, 1521, 1453, 1383, 1214, 1115, 982, 952, 925, 853, 748, 715, 693, 624, 592, 504 cm^{-1} ; mp = 155.0–158.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 467 [M-H] $^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M-H] $^-$: 467.0136 Found: 467.0144. 92%収率, dr = 95:5

C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 72.8 (m), 91.1 (q, J = 29.2 Hz), 118.8 (q, J = 331.0 Hz), 123.5 (q, J = 290.7 Hz), 123.7, 123.9, 125.8, 127.2, 127.9, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 128.99, 129.04, 130.7, 132.6, 134.7, 153.0; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) (dr = 96:4) δ -78.6 (s, 0.96 \times 3F), -72.8 (s, 0.96 \times 3F), -71.3 (m, 0.04 \times 3F), -68.7 (m, 0.04 \times 3F); IR (KBr) 3066, 2914, 1500, 1450, 1389, 1168, 1110, 985, 956, 906, 819, 795, 760, 716, 697, 616, 538, 511, 481 cm⁻¹; mp = 195.5–196.5 oC (C HCl₃); MS (ESI, m/z) 472 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for C₂₁H₁₂F₆NO₃S [M-H]⁻: 472.0442 Found: 472.0449. 99%収率, dr = 96:4

[0050] [化19]

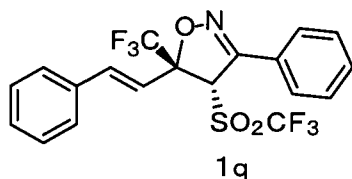


化合物 1 p : (4 S*, 5 R*) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.65–7.68 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 55.5, 72.6 (m), 89.6 (q, J = 29.7 Hz), 114.5, 118.7 (q, J = 330.5 Hz), 123.0 (q, J = 291.2 Hz), 127.2, 129.1, 129.7, 130.9, 135.1, 152.7, 162.6; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) (dr = 95:5) δ -78.5 (s, 0.95 \times 3F), -72.9 (s, 0.95 \times 3F), -70.9 (m, 0.05 \times 3F), -68.4 (m, 0.05 \times 3F); IR (KBr) 2959 1609, 1572, 1518, 1426, 1382, 1306, 1268, 1207, 1174, 1105, 1018, 868, 844, 806, 679, 621, 572, 502 cm⁻¹; mp = 146.0–147.5 oC (CHCl₃); MS (ESI, m/z) 520 [M-H]⁻, HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₀C₁₂F₆NO₄S [M-H]⁻: 519.9612 Found: 519.9627. 98%収率, dr = 95:5

[0051]

[化20]



化合物 1 q : (4 S*, 5 R*) - (E) - 3 - フェニル - 5 - スチリル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.49 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 73.3 (m), 89.1 (q, $J = 30.2$ Hz), 113.2, 118.9 (q, $J = 330.5$ Hz), 123.0 (q, $J = 289.7$ Hz), 125.8, 127.3, 128.1, 128.9, 129.0, 129.4, 131.9, 134.8, 137.7, 151.9; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) (dr = 100:0) δ -81.8 (s, 3F), -72.2 (s, 3F); IR (KBr) 3073, 2898, 1629, 1534, 1446, 1383, 1229, 1171, 1109, 964, 925, 894, 805, 753, 690, 632, 579, 532, 495 cm^{-1} ; mp = 182.0-183.0 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3); MS (ESI, m/z) 448 [M-H] $^-$, HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ [M-H] $^-$: 448.0442 Found: 448.0450. 80%収率, single diastereomer

(実施例 2)

表 2 に示す各種溶媒および各種塩基を用いて、実施例 1 で示した化合物 1 a を製造した。各反応条件は、用いた溶媒および塩基の種類を除き、実施例 1 と同じである。各反応例における反応時間および収率を表 2 に示す。

[0052]

[表2]

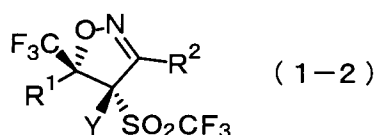
反応例 1	塩基	溶媒	時間 (h)	収率 (%)
1	K ₂ CO ₃	DMF	19	3
2	tBuOK	DMF	19	17
3	KF	DMF	19	50
4	LiOAc	DMF	19	22
5	NaOAc	DMF	19	65
6	KOAc	DMF	19	76
7	KOAc	NMP	20	36
8	KOAc	DMSO	3	91

表2に示すように、反応例1～8のいずれにおいても、目的物を得ることができた。特に、反応例8のジメチルスルホキシド (DMSO) と酢酸カリウム (KOAc) とを用いたときでは、他の反応例よりも、短時間、かつ、高い収率で目的物を得ることができた。

(実施例3)

実施例1で製造した化合物1aに対してハロゲン化剤を反応させて、下記式(1-2)で表される化合物3a～3cを製造した。化合物3a～3cは、上記一般式(1)のR¹およびR²がそれぞれアリアル基であり、Xがハロゲンである化合物である。

[0053] [化21]



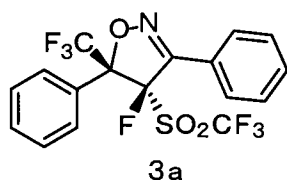
(式中のYは、F、ClまたはBrである。)

具体的には、(4S*, 5R*)-3, 5-ジフェニル-5-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール (0.30 mmol)、およびハロゲン化剤 (0.36 mmol) をアセトニトリル 6.0 mL に溶かし、室温で1時間攪拌した。ハロゲン化剤として、Selectfluor (登録商標)、N-クロロスクシンイミド (NC

S)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)を用いた。その後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体である化合物3a~3cを結晶状態で得た。

[0054] 得られた化合物3a~3cについて、X線結晶構造解析、NMR、HMR S、IRなどの各種分析を行った。その結果の詳細を以下に示す。

[0055] [化22]



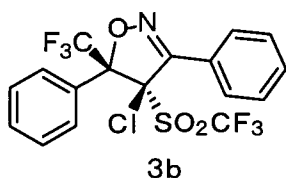
化合物3a : (4S*, 5R*)-4-フルオロ-3,5-ジフェニル-5-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール

(major isomer): white solid; ^1H NMR (CD_3CN , 300 MHz) δ 7.55-7.71 (m, 6H), 7.82-7.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3CN , 150.9 MHz) δ 91.5 (dq, $J = 15.5$, 28.7 Hz), 119.8 (q, $J = 332.0$ Hz), 123.4 (dq, $J = 5.7$ Hz, 291.7 Hz), 124.7, 125.3, 129.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 129.5, 129.7, 130.3, 132.7, 133.7, 154.0 (d, $J = 15.1$ Hz); ^{19}F NMR (CD_3CN , 282 MHz) δ -162.0 (qq, $J = 8.2$, 16.9 Hz, 1F), -71.6 (d, $J = 16.6$ Hz, 3F), -69.8 (d, $J = 7.9$ Hz, 3F); IR (KBr) 3068, 1601, 1496, 1450, 1393, 1332, 1215, 1113, 1028, 966, 899, 834, 759, 693, 618, 570, 528, 508 cm^{-1} ; mp = 100.5-103.0 °C (CH_3CN); MS (ESI, m/z) 422 $[\text{M}-\text{F}]^+$, HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$: 422.0286 $[\text{M}-\text{F}]^+$: Found: 422.0286.

(minor isomer): white solid; ^1H NMR (CD_3CN , 300 MHz) δ 7.48-7.55 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3CN , 150.9 MHz) δ 95.6 (m), 120.3 (q, $J = 333.0$ Hz), 122.8 (dq, $J = 4.5$, 285.2 Hz), 124.7, 126.2 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.6, 129.8, 130.1, 130.3, 132.3, 133.3, 154.0 (d, $J = 15.1$ Hz); ^{19}F NMR (CD_3CN , 282 MHz) δ -147.2 (q,

J = 13.5 Hz, 1F), -69.0 (d, J = 13.0 Hz, 3F), -66.7 (s, 3F); IR (KBr) 3073, 2928, 1964, 1600, 1450, 1397, 1208, 1095, 1025, 925, 904, 864, 761, 743, 692, 635, 619, 563, 513, 489 cm⁻¹; mp = 63.0-65.0 oC (CH₃CN); MS (ESI, m/z) 422 [M-F]⁺, HRMS calcd. for C₁₇H₁₀F₆NO₃S : 422.0286 [M-F]⁺: Found: 422.0284. 89%収率, dr = 80:20

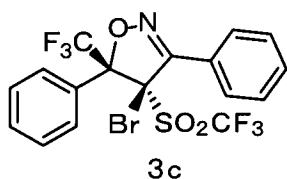
[0056] [化23]



化合物 3 b : (4 S*, 5 R*) - 4 - クロロ - 3, 5 - ジフェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール

¹H NMR (CD₃CN, 300 MHz) δ 7.52-7.69 (m, 6H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz); ¹⁹F NMR (CD₃CN, 282 MHz) δ -71.7 (s, 3F), -66.3 (s, 3 F); ¹³C NMR (CD₃CN, 150.9 MHz) δ 93.2 (q, J = 27.7 Hz), 120.5 (q, J = 333.5 Hz), 123.7 (q, J = 292.7 Hz), 125.3, 126.0, 128.9, 129.80, 129.84, 129.89, 130.0, 132.5, 133.4, 156.2; ¹⁹F NMR (CD₃CN, 282 MHz) δ -71.7 (s, 3F), -66.3 (s, 3F); IR (KBr) 3070, 2925, 1964, 1898, 1763, 1600, 1497, 1450, 1388, 1309, 1204, 1105, 1011, 961, 756, 688, 616, 580, 516 cm⁻¹; mp = 67.0-69.0 oC (CH₃CN); MS (ESI, m/z) 422 [M-Cl]⁺, HRMS calcd. for C₁₇H₁₀F₆NO₃S : 422.0286 [M-Cl]⁺: Found: 422.0291. 94%収率, dr = 85:15

[0057] [化24]



化合物 3 c : (4 S*, 5 R*) - 4 - ブロモ - 3, 5 - ジフェニル - 5 -

(トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 4, 5
- ジヒドロイソキサゾール

^1H NMR (CD_3CN , 300 MHz) δ 7.52-7.66 (m, 7H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H),
7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3CN , 150.9 MHz) δ 92.9 (q, $J =$
27.2 Hz), 119.9 (q, $J = 333.5$ Hz), 123.7 (q, $J = 292.7$ Hz), 125.5, 12
6.2, 128.7, 128.9, 129.6, 129.9, 130.3, 132.3, 133.2, 157.2; ^{19}F NMR (CD_3CN , 282 MHz) (dr = 95:5) δ -72.1 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -67.8 (s, 0.05
 $\times 3\text{F}$), -66.0 (s, $0.95 \times 3\text{F}$), -64.1 (s, $0.05 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3074,
2925, 1962, 1901, 1818, 1598, 1492, 1452, 1384, 1309, 1181, 1104, 100
7, 932, 879, 757, 712, 616, 573, 508 cm^{-1} ; mp = 110.0-111.5 $^{\circ}\text{C}$ (CH_3CN);
MS (ESI, m/z) 422 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$: 422.0286 $[\text{M}-\text{B}$
 $\text{r}]^+$: Found: 422.0284.96%収率, dr = 95:5

(比較例 1)

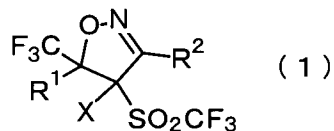
化合物 1 a のトリフルオロメチルスルホニル基をニトロ基に変更した化合
物である (4 S*, 5 R*) - 3, 5 - ジフェニル - 5 - (トリフルオロメチ
ル) - 4 - (ニトロ) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾールを用いて、実施例
3 と同じ反応条件で、ハロゲン化反応を試みた。その結果、ハロゲン化反応
は起こらなかった。

[0058] 実施例 3 および比較例 1 からわかるように、特許文献 7 に記載の 5 - トリ
フルオロメチル - 4 - ニトロ - 2 - イソキサゾリン誘導体は、4 位にハロゲ
ンを導入できないが、本発明の 5 - トリフルオロメチル - 4 - トリフルオロ
メチルスルホニル - 2 - イソキサゾリン誘導体は、4 位にハロゲンを導入す
ることができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）で表される5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体。

[化1]

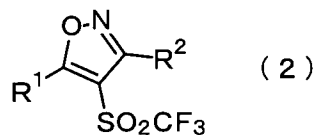


（式中、 R^1 および R^2 は、互いに独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアリール基を示し、 X は、水素またはハロゲンを示す。）

[請求項2] 請求項1に記載の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法であって、

溶媒中、塩基存在下で、下記一般式（2）で表される4-トリフルオロメチルスルホニルイソキサゾールと、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン（ CF_3SiMe_3 ）とを反応させることを特徴とする5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法。

[化2]



（式中、 R^1 および R^2 は、前記一般式（1）と同じである。）

[請求項3] 前記溶媒として、ジメチルスルホキシドを用いるとともに、前記塩基として、酢酸カリウムを用いることを特徴とする請求項2に記載の5-トリフルオロメチル-4-トリフルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法。

[請求項4] 前記反応後、反応物に対してハロゲン化剤を反応させることを特徴とする請求項2または3に記載の5-トリフルオロメチル-4-トリ

フルオロメチルスルホニル-2-イソキサゾリン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D261/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D261/04, C07D413/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/060232 A1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 10 May 2012 (10.05.2012), entire text & JP 2012-111745 A & CN 103180303 A & IL 225915 D	1-4
A	KAWAI H. et al., Synthesis of Isoxazole Triflones, European Journal of Organic Chemistry, 2012.03, Volume 2012, Issue 7, p.1295-1298, page 1295, Introduction, lines 1 to 2, table 1	1-4

 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
04 October, 2013 (04.10.13)Date of mailing of the international search report
22 October, 2013 (22.10.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070771

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-500782 A (Syngenta Participations AG.), 12 January 2012 (12.01.2012), claim 1; example 3.3 (paragraph [0251]); table D (paragraphs [0265] to [0266]) & US 2011/0166184 A1 & GB 815437 D & EP 2331515 A & WO 2010/020521 A1 & AR 73114 A & UY 32070 A & AU 2009284229 A & CA 2733160 A & CN 102131789 A & MX 2011001851 A & MA 32574 B & TW 201021707 A & EA 201100356 A & NZ 590755 A & KR 10-2012-0089626 A	1-4
P,X	Yutaka SUGITA et al., "4-triflylisoxazole-ru ni Taisuru Chokusetsuteki Trifluoromethyl-ka Hanno o Mochiita 5-trifluoromethylisoxazoline Kagobutsu no Gosei", 93rd Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring Koen Yokoshu IV, 08 March 2013 (08.03.2013), page 1392 [2 E6-38]	1-4
P,X	Yutaka SUGITA et al., "Chokusetsuteki Trifluoromethyl-ka Hanno o Mochiita 5-trifluoromethyl 4-triflylisoxazoline no Gosei", Dai 43 Kai Annual Meeting of Union of Chemistry-Related Societies in Chubu Area, Japan Yokoshu, 10 November 2012 (10.11.2012), page 136 [1P35]	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D261/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i		
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. C07D261/04, C07D413/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY(STN), JSTplus /JST7580 (JDreamIII)		
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	WO 2012/060232 A1 (住友化学株式会社) 2012.05.10, 全文 & JP 2012-111745 A & CN 103180303 A & IL 225915 D	1-4
A	KAWAI H. et al., Synthesis of Isoxazole Triflones, European Journal of Organic Chemistry, 2012.03, Volume 2012, Issue 7, p.1295-1298 第1295頁 Introduction 第1-2行及び Table 1	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 04.10.2013	国際調査報告の発送日 22.10.2013	
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) 鳥居 福代 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3436

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	JP 2012-500782 A (シンジェンタ パーティシペーションズ アク チェンゲゼルシャフト) 2012. 01. 12, 請求項 1、例 3. 3 (【0251】)、テーブル D (【0265】 - 【0266】) & US 2011/0166184 A1 & GB 815437 D & EP 2331515 A & WO 2010/020521 A1 & AR 73114 A & UY 32070 A & AU 2009284229 A & CA 2733160 A & CN 102131789 A & MX 2011001851 A & MA 32574 B & TW 201021707 A & EA 201100356 A & NZ 590755 A & KR 10-2012-0089626 A	1-4
P, X	杉田豊 他, 4-トリフルイソキサゾール類に対する直接的トリフル オロメチル化反応を用いた 5-トリフルオロメチルイソキサゾリン化 合物の合成, 日本化学会第 93 春季年会講演予稿集 IV, 2013. 03. 08, p. 1392 [2 E6-38]	1-4
P, X	杉田豊 他, 直接的トリフルオロメチル化反応を用いた 5-トリフル オロメチル 4-トリフルイソキサゾリンの合成, 第 43 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会講演予稿集, 2012. 11. 10, p. 136 [1P35]	1-4