(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
2003 年3 月13 日 (13.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/020690 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07C 307/02, 327/44, 317/46, A61K 31/18, 31/277, A61P 5/24, 13/08, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08665

(22) 国際出願日: 2002 年8 月28 日 (28.08.2002)

(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2001-260002 2001 年8 月29 日 (29.08.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都 千代田区 大手町一丁目６番１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): 井野 洋二 (INO,Yoji) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町 下土狩１１８８ 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 網城 宣善 (AMISHIRO,Nobuyoshi) [JP/US]; 61822 イリノイ州 シャンペーン １０５０ ベイタウン ドライブ アパートメント#１４ IL (US). 村松 こずえ (MURAMATSU,Kozue) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土狩１１８８ 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 塩津 行正 (SHIOTSU,Yukimasa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土狩１１８８ 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 村形 力 (MURAKATA,Chikara) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土狩１１８８ 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

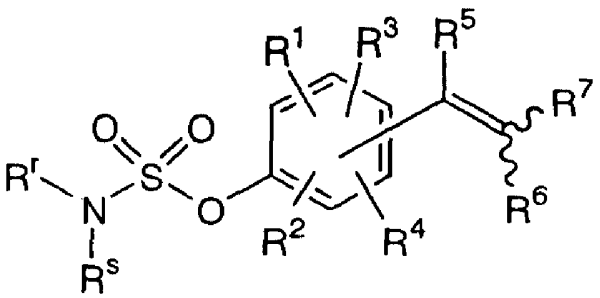
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) Title: ARYL SULFAMATE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アリールスルファマート誘導体



(I)

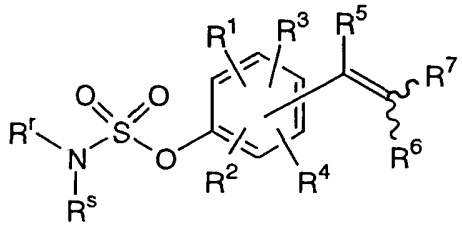
(57) Abstract: Aryl sulfamate derivatives represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein R^r and R^s are each independently hydrogen or lower alkyl; R^1, R^2, R^3, and R^4 are each independently hydrogen, lower alkyl, halogeno, nitro, cyano, azido, or the like; R^5 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or un- substituted lower cycloalkyl, or the like, and R^6 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, halogeno, or the like, or alternatively R^5 and R^6 may be united to form a bond; and R^7 is $X^1NR^{23}R^{24}$or COR^{26}.

[続葉有]

WO 03/020690 A1

(57) 要約:

式（I）



(I)

（式中、R^rおよびR^sは同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、R^1、R^2、R^3およびR^4は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド等を表し、R^5は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル等を表し、R^6は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン原子等を表すか、R^5とR^6が一体となって結合を形成し、R^7は$X^1NR^{23}R^{24}$またはCOR^{26}を表す）で表されるアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供する。

明 細 書

アリールスルファマート誘導体

技術分野

本発明は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防に有用な、あるいは記憶能力の向上作用を有し、記憶障害の治療または予防に有用なアリールスルファマート誘導体もしくはその薬理的に許容される塩に関する。

背景技術

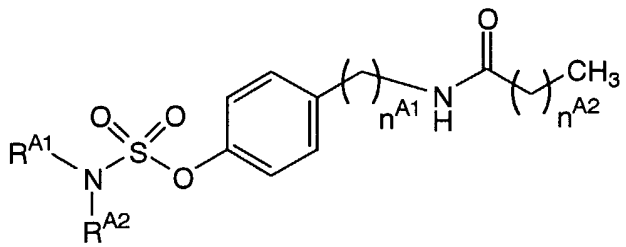
閉経後の女性において、乳癌でのエストロゲンのレベルは血漿中のそれよりも少なくとも10倍以上高く、その乳癌での高いエストロゲンレベルはステロイドスルファターゼ（エストロンスルファターゼ）によってエストロンスルフェートがエストロンへ加水分解されることに起因しているものと考えられている。従って、ステロイドスルファターゼ阻害剤はエストロン依存性乳癌の治療において有効な治療薬であり、更に他のエストロン類が関与すると考えられる疾病、例えば子宮内膜癌、卵巣癌、子宮内膜症および子宮腺筋症等の予防または治療にも有効であると考えられる。また、ステロイドスルファターゼはアンドロゲンの生合成過程にも関与していることから、アンドロゲン類が関与すると考えられる疾病、例えば前立腺癌等の予防または治療にも有効であると考えられる。

エストロン-3-スルファマート（EMATE）がステロイドスルファターゼの代表的な阻害剤として報告されているが［インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー（International Journal of Cancer）、63 巻、106 ページ（1995 年）、米国特許5,616,574号］、EMATEはエストロゲン様作用を示すことからエストロン依存性の疾病の治療に対して有用ではないことが示されている［キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、56 巻、4950 ページ（1996 年）］。

また、これまでに数多くの非ステロイド型ステロイドスルファターゼ阻害

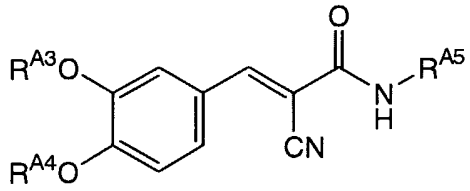
剤が見出されている［エクスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテンツ（Expert Opinion on Therapeutic Patents）、9巻、1083 ページ（1999 年）］。

例えば、チラミン誘導体（化合物A1）［キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、57 巻、702 ページ（1997 年）、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー（The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology）、59巻、41ページ（1996 年）、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー（The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology）、68巻、31ページ（1999 年）、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー（The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology）、69巻、227ページ（1999 年）、米国特許5,567,831号］、ケイ皮酸誘導体（化合物A2および化合物A3）（米国特許6,011,024号）、ジエチルスチルボエストロール誘導体［ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー（The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology）、69巻、227ページ（1999 年）］等が挙げられる。また、最近になって幾つかのステロイドスルファターゼ阻害剤（例えば、化合物A4）が開示されている（WO 01/04086、WO 01/02349）。



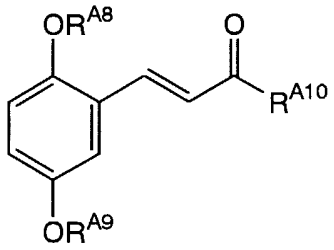
(A1)

（式中、R^{A1}およびR^{A2}は水素原子または低級アルキルを表し、n^{A1}は0～4の整数を表し、n^{A2}は5～14の整数を表す）



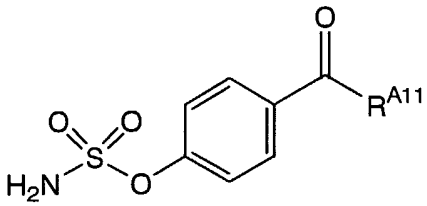
(A2)

[式中、R^{A3}およびR^{A4}の少なくとも一方は$SO_2NR^{A6}R^{A7}$（式中、R^{A6}およびR^{A7}は同一または異なって、水素原子またはメチルを表す）を表し、他方は水素原子または$SO_2NR^{A6}R^{A7}$（式中、R^{A6}およびR^{A7}はそれぞれ前記と同義である）を表し、R^{A5}は水素原子または炭素数1～6の低級アルキルを表す]



(A3)

[式中、R^{A8}およびR^{A9}の少なくとも一方は$SO_2NR^{A11}R^{A12}$（式中、R^{A11}およびR^{A12}は同一または異なって、水素原子またはメチルを表す）を表し、他方は水素原子または$SO_2NR^{A11}R^{A12}$（式中、R^{A11}およびR^{A12}はそれぞれ前記と同義である）を表し、R^{A10}はメトキシまたはエチルを表す]



(A4)

（式中、R^{A11}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル等を表す）

また、ステロイドスルファマートは記憶能力の向上作用を有することが知られている（米国特許5,556,847号）。

一方、WO99/33858で報告されているように、ステロイドスルファターゼの阻害作用だけでなく、抗エストロゲン作用（エストロゲンの作用の阻害またはエストロゲン生合成の阻害作用）を併せもつ化合物は、ステロイドホルモ

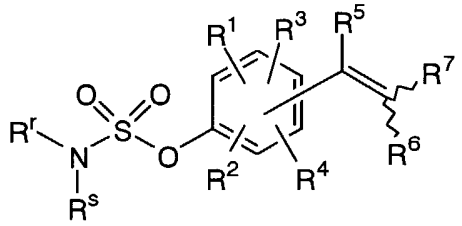
ン依存性疾病の治療または予防により有用であると考えられ、また、ステロイドスルファターゼの阻害作用を有するアリールスルファマート誘導体においては、生体内においてスルファマートの加水分解によって生成するフェノール誘導体（脱スルファモイル体）が抗エストロゲン作用を有することも有用であると考えられる。

発明の開示

本発明の目的は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防に有用なアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(40)に関する。

(1) 式 (I)



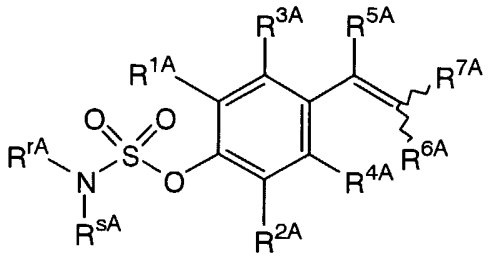
(I)

{式中、R^rおよびR^sは同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、R^1、R^2、R^3およびR^4は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、OR^8［式中、R^8は水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは$SO_2NR^{ra}R^{sa}$（式中、R^{ra}およびR^{sa}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）を表す］、COR^9［式中、R^9は水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシまたは$NR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}およびR^{11}は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表す）を表す］または$NR^{12}R^{13}$［式中、R^{12}は水素原子または低級アルキルを表し、R^{13}は水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは$SO_2NR^{rb}R^{sb}$（式中、R^{rb}およびR^{sb}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）を表す］を表し、R^5は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換

の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rc}R^{sc}$（式中、R^{rc}およびR^{sc}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）、COR^{14}［式中、R^{14}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、OR^{15}（式中、R^{15}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または$NR^{16}R^{17}$（式中、R^{16}およびR^{17}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］、$NR^{18}R^{19}$（式中、R^{18}およびR^{19}は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルを表す）、$NR^{20}COR^{21}$（式中、R^{20}およびR^{21}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）またはSO_2R^{22}（式中、R^{22}は置換もしくは非置換のアルキルを表す）を表し、R^6は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記R^{14}と同義である）、$NR^{18x}R^{19x}$（式中、R^{18x}およびR^{19x}はそれぞれ前記R^{18}およびR^{19}と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記R^{20}およびR^{21}と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記R^{22}と同義である）を表すか、R^5とR^6が一体となって結合を形成し、R^7は$X^1NR^{23}R^{24}$［式中、X^1はC=OまたはC=Sを表し、R^{23}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シ

クロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R^{24}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはOR^{25}（式中、R^{25}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］またはCOR^{26}［式中、R^{26}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはOR^{27}（式中、R^{27}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］を表す。ただし、（１）$-CR^5=CR^6R^7$がベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のオルト位に置換し、R^1、R^2、R^3およびR^4のいずれか一つがNH_2でベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のパラ位に置換し、R^1、R^2、R^3およびR^4の残りの基ならびにR^5が水素原子であり、かつR^6がシアノであるとき、R^7はカルボキシではなく、（２）R^1、R^2、R^3およびR^4のいずれか一つがヒドロキシまたは$OSO_2NR^{ra}R^{sa}$（式中、R^{ra}およびR^{sa}はそれぞれ前記と同義である）であり、R^1、R^2、R^3およびR^4の残りの基が水素原子であるとき、該ヒドロキシまたは該$OSO_2NR^{ra}R^{sa}$はベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のメタ位のみに置換し、（３）R^5がヒドロキシであるとき、R^7は$X^1NR^{23}R^{24}$（式中、X^1、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）またはCO_2R^{27}（式中、R^{27}は前記と同義である）のみを表す｝で表されるアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(2) 式（IA）



(IA)

[式中、R^{rA}、R^{sA}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}、R^{6A}およびR^{7A}はそれぞれ前記R^{r}、R^{s}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}およびR^{7}と同義であり、R^{1A}およびR^{2A}は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、OR^{8A}（式中、R^{8A}は低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）、COR^{9A}（式中、R^{9A}は前記R^{9}と同義である）または$NR^{12A}R^{13A}$（式中、R^{12A}およびR^{13A}はそれぞれ前記R^{12}およびR^{13}と同義である）を表す。ただし、R^{5A}がヒドロキシであるとき、R^{7A}は$X^{1A}NR^{23A}R^{24A}$（式中、X^{1A}、R^{23A}およびR^{24A}はそれぞれ前記X^{1}、R^{23}およびR^{24}と同義である）またはCO_2R^{27A}（式中、R^{27A}は前記R^{27}と同義である）のみを表す]で表されるアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(3) R^{1A}およびR^{2A}が水素原子である前記(2)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(4) R^{1A}およびR^{2A}の少なくとも一方がハロゲン原子である前記(2)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(5) R^{5A}が水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rc}R^{sc}$（式中、R^{rc}およびR^{sc}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14}（式中、R^{14}は前記と同義である）、$NR^{18}R^{19}$（式中、R^{18}およびR^{19}はそれぞれ前記と同義である）、$NR^{20}COR^{21}$（式中、R^{20}およびR^{21}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22}（式中、R^{22}は前記と同義である）であり、R^{6A}が水素原子、置換もしくは非置換のア

ルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）、$NR^{18x}R^{19x}$（式中、R^{18x}およびR^{19x}はそれぞれ前記と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）である前記(3)または(4)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(6) R^{5A}がヒドロキシである前記(3)または(4)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(7) R^{6A}がヒドロキシである前記(3)または(4)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(8) R^{6A}が水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）である前記(3)～(5)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(9) R^{6A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである前記(3)～(5)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(10) R^{6A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである前記(3)、(4)および(6)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(11) R^{5A}がシアノ、ハロゲン原子、水素原子または置換もしくは非置換の

アルキルである前記(9)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(12) R^{5A}とR^{6A}が一体となって結合を形成する前記(3)または(4)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(13) R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである前記(8)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(14) R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである前記(3)、(4)および(7)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(15) R^{6A}がシアノまたはハロゲン原子である前記(3)～(5)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(16) R^{6A}がシアノである前記(6)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(17) R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである前記(15)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(18) R^{5A}が水素原子またはアルキルである前記(3)または(4)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(19) R^{7A}が$X^1NR^{23}R^{24}$（式中、X^1、R^{23}およびR^{24}はそれぞれと同義である）である前記(2)～(18)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(20) R^{7A}が$CONR^{23}R^{24}$（式中、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）である前記(2)～(18)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(21) R^{7A}が$CONR^{23a}R^{24a}$（式中、R^{23a}およびR^{24a}は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換のアルキルを表す）である前記(2)～(18)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(22) R^{7A}が$CONR^{23b}R^{24b}$（式中、R^{23b}およびR^{24b}は同一または異なって水素原子または炭素数7～20のアルキルを表す）である前記(18)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(23) R^{7A}が$CONR^{23c}R^{24c}$（式中、R^{23c}およびR^{24c}は同一または異なって水素原子または炭素数1～6のアルキルを表す）である前記(18)記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(24) R^{3A}およびR^{4A}が水素原子である前記(2)～(23)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(25) R^{rA}およびR^{sA}が水素原子である前記(2)～(24)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(26) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼ阻害剤。

(27) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防剤。

(28) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する抗腫瘍剤。

(29) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防剤。

(30) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防剤。

(31) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する医薬。

(32) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体また

はその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療または予防方法。

(33) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防方法。

(34) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防方法。

(35) 前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防方法。

(36) 抗腫瘍剤の製造のための前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(37) 乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防剤の製造のための前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(38) ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防剤の製造のための前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(39) ステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防剤の製造のための前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(40) ステロイドスルファターゼ阻害剤の製造のための前記(1)～(25)のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物

についても同様である。

式（I）の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシにおける低級アルキル部分としては、例えば炭素数1～8の直鎖または分岐状のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ペプチル、オクチル、イソオクチル等が包含される。

アルキルおよびアルコキシにおけるアルキル部分としては、例えば炭素数1～20の直鎖または分岐状のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ペプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコサニル等が包含される。

低級アルキニルとしては、例えば炭素数2～8の直鎖または分岐状のアルキニル、より具体的にはエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が包含される。

低級アルケニルとしては、例えば炭素数2～8の直鎖または分岐状のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が包含される。

低級アルカノイルとしては、例えば炭素数1～8の直鎖または分岐状のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カプロイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が包含される。

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が包含される。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリール、より具体的にはフェニ

ル、ナフチル、アントラニル等が包含される。

複素環基には脂環式複素環基および芳香族複素環基等が含まれる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジオキソラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、2-ピロリニル、2-ピロリドニル、3-ピロリドニル、2-ピペリドニル、3-ピペリドニル、4-ピペリドニル、パーヒドロ-2-アゼピノニル、パーヒドロ-3-アゼピノニル、パーヒドロ-4-アゼピノニル、2-チアゾリドニル、4-チアゾリドニル、2-オキサゾリドニル、4-オキサゾリドニル、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、マレイミド、ヒダントイニル、チアゾリジンジオニルおよびオキサゾリジンジオニル等が包含される。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、プリニル、インドリル、イソインドリル、2-ピリドニル、4-ピリドニルおよびウラシリル等が包含される。

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を意味する。

置換アルキル、置換アルコキシ、置換低級アルキニルおよび置換低級アルケニルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、トリ低級アルキルシリルオキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、アジド、シアノ、イソシアノ、ニトロ、ハロゲン原子、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$X^{B1}NR^{B1}R^{B2}$ {式中、X^{B1}はC=OまたはC=Sを表し、R^{B1}は水素原子、アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R^{B2}は水素原子、アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、OR^{B3}（式中、R^{B3}は前記R^{B1}と同義である）または$NR^{B4}R^{B5}$ [式中、R^{B4}は前記R^{B1}と同義であり、R^{B5}は水素原子、アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、COR^{B6}（式中、R^{B6}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）またはSO_2R^{B7}（式中、R^{B7}は低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す] を表す} 、$(OCH_2CH_2)_nOCH_3$（式中、nは1～10の整数を表す）、$NR^{B8}R^{B9}$ {式中、R^{B8}は前記R^{B1}と同義であり、R^{B9}は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$X^{B2}R^{B10}$ [式中、X^{B2}は前記X^{B1}と同義であり、R^{B10}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$NR^{B11}R^{B12}$（式中、R^{B11}およびR^{B12}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置

換の複素環基を表す）またはOR^{B13}（式中、R^{B13}は低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］またはSO_2R^{B14}［式中、R^{B14}は低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$NR^{B15}R^{B16}$（式中、R^{B15}およびR^{B16}はそれぞれ前記R^{B11}およびR^{B12}と同義である）またはOR^{B17}（式中、R^{B17}は前記R^{B13}と同義である）を表す］を表す｝、SO_2R^{B18}［式中、R^{B18}は低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$NR^{B19}R^{B20}$（式中、R^{B19}およびR^{B20}はそれぞれ前記R^{B11}およびR^{B12}と同義である）またはOR^{B21}（式中、R^{B21}は前記R^{B1}と同義である）を表す］、$X^{B3}R^{B22}$［式中、X^{B3}は前記X^{B1}と同義であり、R^{B22}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または$Y^{B1}R^{B23}$（式中、Y^{B1}は酸素原子または硫黄原子を表し、R^{B23}は前記R^{B1}と同義である）を表す］、$Y^{B2}R^{B24}$［式中、Y^{B2}は前記Y^{B1}と同義であり、R^{B24}は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$X^{B4}R^{B25}$（式中、X^{B4}およびR^{B25}はそれぞれ前記X^{B1}およびR^{B10}と同義である）またはSO_2R^{B26}（式中、R^{B26}は前記R^{B14}と同義である）を表す］、$S(O)R^{B27}$（式中、R^{B27}は前記R^{B7}と同義である）等が包含される。

置換低級シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、トリ低級アルキルシリルオキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、アジド、シアノ、イソシアノ、ニトロ、ハロゲン原子、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$X^{C1}NR^{C1}R^{C2}$｛式中、X^{C1}はC=OまたはC=Sを表し、R^{C1}は水素原子、アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表し、R^{C2}

は水素原子、アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、OR^{C3}（式中、R^{C3}は前記R^{C1}と同義である）または$NR^{C4}R^{C5}$［式中、R^{C4}は前記R^{C1}と同義であり、R^{C5}は水素原子、アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、COR^{C6}（式中、R^{C6}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す）またはSO_2R^{C7}（式中、R^{C7}は低級アルキル、低級アルケニル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す）を表す］を表す｝、$(OCH_2CH_2)_{na}OCH_3$（式中、naは1～10の整数を表す）、$NR^{C8}R^{C9}$｛式中、R^{C8}は前記R^{C1}と同義であり、R^{C9}は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$X^{C2}R^{C10}$［式中、X^{C2}は前記X^{C1}と同義であり、R^{C10}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$NR^{C11}R^{C12}$（式中、R^{C11}およびR^{C12}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す）またはOR^{C13}（式中、R^{C13}は低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す）を表す］またはSO_2R^{C14}［式中、R^{C14}は低級アルキル、低級アルケニル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$NR^{C15}R^{C16}$（式中、R^{C15}およびR^{C16}はそれぞれ前記R^{C11}およびR^{C12}と同義である）またはOR^{C17}（式中、R^{C17}は前記R^{C13}と同義である）を表す］を表す｝、SO_2R^{C18}［式中、R^{C18}は低級アルキル、低級アルケニル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$NR^{C19}R^{C20}$（式中、R^{C19}およびR^{C20}はそれぞれ前記R^{C11}およびR^{C12}と同義である）またはOR^{C21}（式中、R^{C21}は前記R^{C1}と同義である）を表す］、$X^{C3}R^{C22}$［式中、X^{C3}は前記X^{C1}と同義であり、R^{C22}は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基または$Y^{C1}R^{C23}$（式中、Y^{C1}は酸素原子または硫黄原子を表し、R^{C23}は前記R^{C1}と同義である）を表す］、$Y^{C2}R^{C24}$［式中、Y^{C2}は前記Y^{C1}と同義であり、R^{C24}は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、$X^{C4}R^{C25}$（式中、X^{C4}およびR^{C25}はそれぞれ前記X^{C1}およびR^{C10}と同義である）

またはSO_2R^{C26}（式中、R^{C26}は前記R^{C14}と同義である）を表す］、$S(O)R^{C27}$（式中、R^{C27}は前記R^{C7}と同義である）等が包含される。

置換アルキル、置換アルコキシ、置換低級アルキニル、置換低級アルケニル、置換低級シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基の定義において、低級アルキル、アルキル、低級アルキニル、低級アルケニル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基およびハロゲン原子はそれぞれ前記と同義である。低級アルコキシ低級アルコキシおよびトリ低級アルキルシリルオキシにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。低級アルカジエニルとしては、例えば炭素数4～8の直鎖または分岐状のアルカジエニル、より具体的には1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、1,3-ヘプタジエニル、1,3-オクタジエニル等が包含され、低級アルカトリエニルとしては、例えば炭素数6～8の直鎖または分岐状のアルカトリエニル、より具体的には1,3,5-ヘキサトリエニル、1,3,5-ヘプタトリエニル、1,3,5-オクタトリエニル等が包含される。置換低級シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基は、それぞれ前記置換低級シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基と同義である。

化合物（I）としては、例えばエストロゲンの作用の阻害またはエストロゲン生合成の阻害作用等の抗エストロゲン作用を併せもつ化合物、生体内においてスルファマートの加水分解によってフェノール誘導体（脱スルファモイル体）を生成する化合物等がより好ましい。

化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩とし

てはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩が挙げられる。

本発明のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩は、通常種々のフェノール、ベンズアルデヒド、アセトフェノン等に代表されるベンゼン誘導体を出発化合物として製造される。

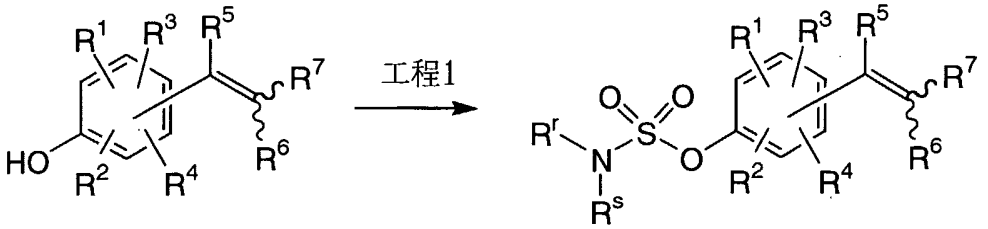
次に、化合物（I）の製造法について説明する。

化合物（I）の製造工程は主として、以下に示す各反応工程よりなり、目的物にあわせて各反応工程を組み合わせて該目的物を製造することができる。

なお、下記に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法［例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981 年）参照］等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて反応工程の順序等を変えてもよい。

製造法1

化合物（I）は、ベンゼン誘導体より公知の方法［シンセシス（Synthesis）、56ページ（1978年）、テトラヘドロン（Tetrahedron）、28巻、663ページ（1972年）、シンセシス（Synthesis）、3巻、217ページ（1989年）等］に準じて得られる化合物（B）より、次の反応工程に従い得ることができる。



(B) (I)

（式中、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7はそれぞれ前記と同義である）

工程1

化合物（I）は、塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（B）を$R^rR^sNSO_2Cl$（式中、R^rおよびR^sはそれぞれ前記と同義である）で表される化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

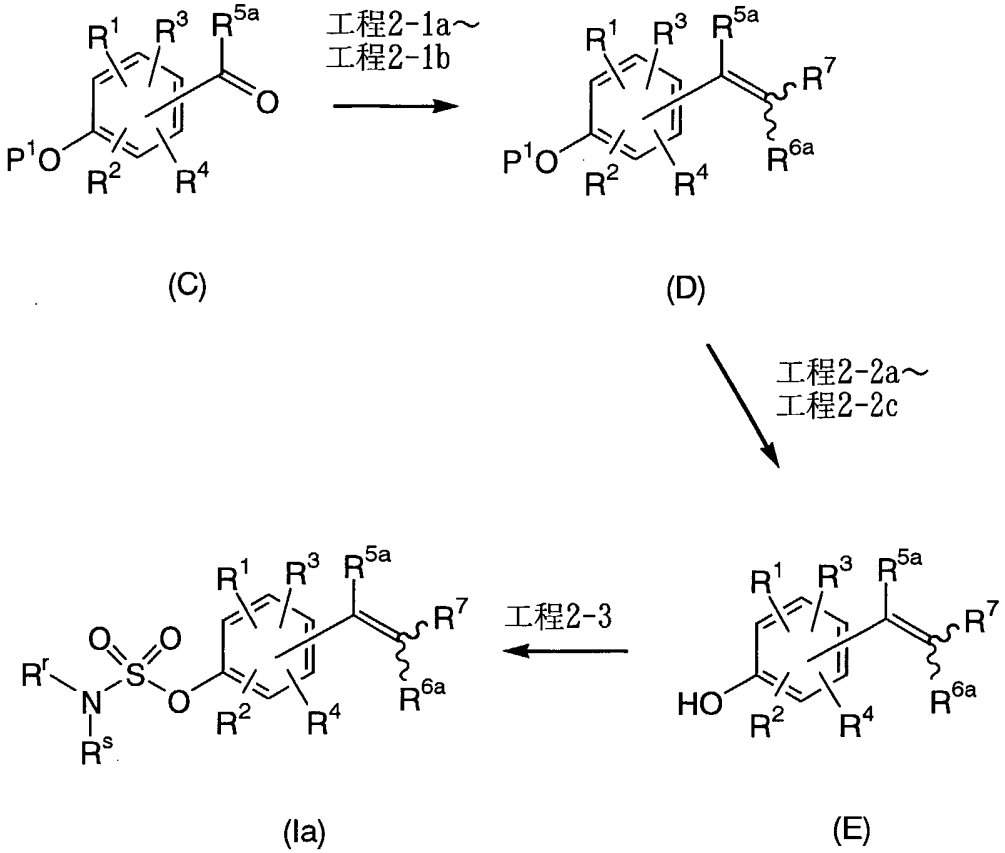
溶媒としては、テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAC）、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1-メチル-2-ピペリドン等が、単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン、ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）等が用いられ、好ましくは水素化ナトリウムまたは2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンが用いられる。塩基が液体の場合は溶媒を兼ねて用いることもできる。より好ましくは、塩基の非存在下、溶媒としてDMACが用いられる。

塩基および化合物（II）は、化合物（B）に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1～20当量用いられる。反応は、通常-78～120℃の間の温度、好ましくは-20～60℃の間の温度で行われ、5分間～72時間で終了する。

製造法2

化合物（Ia）は、化合物（C）より、次の反応工程に従い得ることができる。



(C) (D) (E) (Ia)

[式中、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^7はそれぞれ前記と同義であり、R^{5a}はR^5の定義のうち水素原子または置換もしくは非置換のアルキルを表し、R^{6a}はR^6の定義のうち水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）を表し、P^1はメチル、メトキシメチルまたはベンジルを表す]

化合物（C）は、ベンゼン誘導体より公知の方法［プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981 年）、第4版 実験化学講座19 有機合成I～実験化学講座26 有機合成VIII（丸善株式会社、1992年発行）等］に準じて得られる。

工程2－1a

化合物（D）のうち、R^{6a}がR^{6aa}［式中、R^{6aa}はR^6の定義のうちニトロ、シアノ、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）を表す］である化合物（Da）は、酢酸および塩基の存在下、溶媒中、化合物（C）を$R^{6aa}CH_2R^7$（式中、R^{6aa}およびR^7はそれぞれ前記と同義である）で表される化合物（III）と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、トルエン、ベンゼン、THF、1,4-ジオキサン等が、単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、酢酸アンモニウム、ピペリジン、ピペリジンアセタート、ピリジンアセタート、トリエチルアミンアセタート、アセトアミド、酢酸ナトリウム等が用いられる。

酢酸および塩基は、化合物（C）に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは0.1～50当量用いられ、また酢酸は溶媒を兼ねて用いてもよい。

化合物（III）は、化合物（C）に対して0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-20～160℃の間の温度、好ましくは20～140℃の間の温度で行われ、5分間～72時間で終了する。また、反応は、ディーン-スターク（Dean-Stark）装置を用いて反応系中から水を除去しながら行うこともできる。

工程2－1b

化合物（D）のうち、R^{6a}がR^{6ab}（式中、R^{6ab}はR^6の定義のうち水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）である化合物（Db）は、塩基の存在下、溶媒中、化合物（C）を$(C_6H_5)_3PCHR^{6ab}R^7$（式中、R^{6ab}およびR^7はそれぞれ前記と同義である）で表される化合物（IV）または$(R^yO)_2POCHR^{6ab}R^7$（式中、R^{6ab}およびR^7はそれぞれ前記と同義であり、R^yはメチル、エチル、プロピル、tert-ブチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルを表す）で表される化合物（V）と反応さ

せることにより得ることができる。

溶媒としては、トルエン、ベンゼン、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、DMF、ジメチルスルホキシド（DMSO）、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、エタノール、メタノール、n-ヘキサン等が、単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、n-ブチルリチウム、カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等が用いられる。また、塩基としてカリウム試薬を用いる場合、18-クラウン-6、好ましくは18-クラウン-6のアセトニトリル付加物を化合物（C）に対して0.1～10当量添加して反応を行うこともできる。

塩基は、化合物（C）に対して0.1当量以上、好ましくは0.5～20当量用いられる。

化合物（IV）または化合物（V）は、化合物（C）に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-78～160℃の間の温度、好ましくは-20～100℃の間の温度で行われ、5分間～72時間で終了する。

工程2－2a

化合物（D）のうち、P^1がメチルである化合物（Dc）を溶媒中、脱保護剤で処理することにより化合物（E）を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF等が、単独でまたは混合して用いられ、また脱保護剤が液体の場合は溶媒を用いなくてもよい。

脱保護剤としては、三臭化ホウ素、ヨードトリメチルシラン、ナトリウムエタンチオレート、臭化水素酸/酢酸等が用いられる。

脱保護剤は、化合物（Dc）に対して0.1当量以上、好ましくは1～20当量用いられ、また脱保護剤が液体の場合は、溶媒を兼ねて用いてもよい。反応は、通常-78～180℃の間の温度、好ましくは-20～120℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程2－2b

化合物（D）のうち、P^1がメトキシメチルである化合物（Dd）を溶媒中、酸で処理することによっても化合物（E）を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、THF、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水等が、単独でまたは混合して用いられ、また酸が液体の場合は溶媒を用いなくてもよい。

酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、臭化水素酸/酢酸等が用いられる。

酸は、化合物（Dd）に対して0.1当量以上、好ましくは1～100当量用いられ、また酸が液体の場合は溶媒を兼ねて用いてもよい。反応は、通常-78～180℃の間の温度、好ましくは-20～120℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程2－2c

化合物（D）のうち、P^1がベンジルである化合物（De）を溶媒中、ジメチルスルフィドおよび三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体で処理することによっても化合物（E）を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン等が、単独でまたは混合して用いられる。

ジメチルスルフィドおよび三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体は、化合物（De）に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1～100当量用いられる。反応は、通常-78～120℃の間の温度、好ましくは-20～60℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

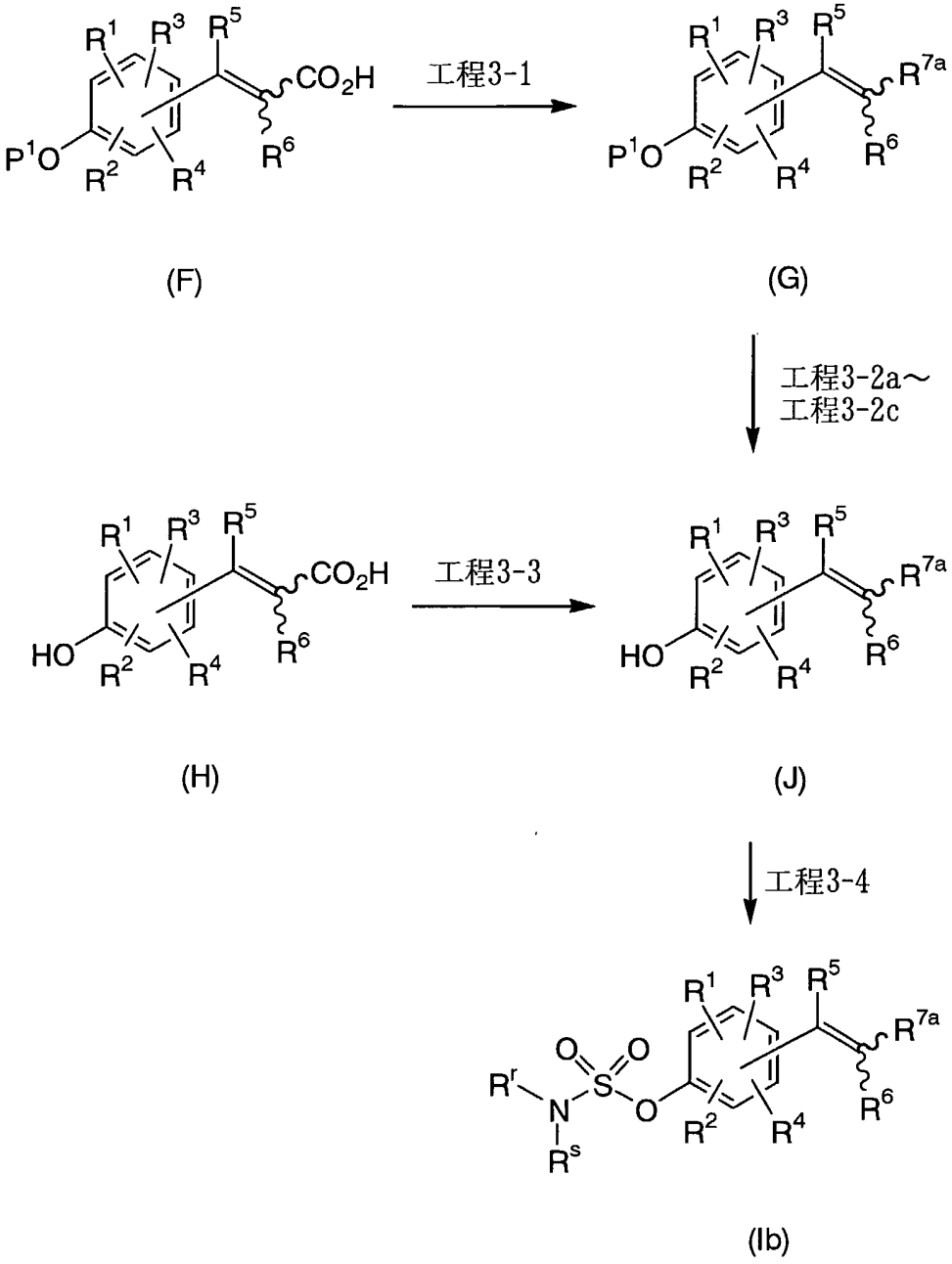
工程2－3

化合物（Ia）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（E）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法3

化合物（Ib）は、化合物（F）、化合物（H）または化合物（G）より、次の反応工程に従い得ることができる。



［式中、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびP^1はそれぞれ前記と同義であり、R^{7a}は$CONR^{23}R^{24}$（式中、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）またはCO_2R^{27}（式中、R^{27}は前記と同義である）を表す］

化合物（F）、化合物（H）または化合物（G）は、ベンゼン誘導体または化合物（B）もしくは化合物（D）のうちR^7がCO_2R^{27a}（式中、R^{27a}はR^{27}の定義のうちアルキルを表す）である化合物（Ba）もしくは化合物（Df）より公知の方法［プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981 年）、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソシエティー（Journal of the American Chemical Society）、80巻、4949ページ（1958年）、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（The Journal of Organic Chemistry）、60巻、4635ページ（1995年）、シンセシス（Synthesis）、56ページ（1978年）、シンセシス（Synthesis）、790ページ（1986年）、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソシエティー・パーキン・トランスアクションズ・I（Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I）、1379ページ（1974年）、テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）、41巻、3199ページ（2000年）、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（The Journal of Organic Chemistry）、64巻、5984ページ（1999年）、テトラヘドロン（Tetrahedron）、44巻、5467ページ（1988年）、ケミストリー・レターズ（Chemistry Letters）、1427ページ（1979年）等］に準じて得ることができる。

工程3－1

化合物（G）は、上述の方法以外にも、化合物（F）を縮合剤の存在下、溶媒中、$HNR^{23}R^{24}$（式中、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）で表される化合物（VI）もしくはその酸付加塩またはHOR^{27}（式中、R^{27}は前記と同義である）で表される化合物（VII）と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、トルエン、ジクロロメタン、DMF等が、単独でまたは混合して用いられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDCI）、

N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が用いられ、更に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、DMAP、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）等の添加剤を化合物（F）に対して0.1～10当量加え、反応を促進することもできる。

化合物（VI）の酸付加塩を用いた場合、化合物（F）に対して0.1当量以上、好ましくは1～20当量の塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等のアミンの存在下反応を行うこともでき、好ましくはトリエチルアミンが用いられる。化合物（VI）もしくはその酸付加塩または化合物（VII）および縮合剤は、化合物（F）に対して、それぞれ0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-20～80℃の間の温度、好ましくは0～60℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程3－2a

製造法2の工程2－2aに準じた方法によって、化合物（G）のうち、P^1がメチルである化合物（Ga）を溶媒中、脱保護剤で処理することにより化合物（J）を得ることができる。

溶媒および脱保護剤としては、それぞれ工程2－2aで挙げたものと同様のものが用いられる。

工程3－2b

製造法2の工程2－2bに準じた方法によって、化合物（G）のうち、P^1がメトキシメチルである化合物（Gb）を溶媒中、酸で処理することによっても化合物（J）を得ることができる。

溶媒および酸としては、それぞれ工程2－2bで挙げたものと同様のものが用いられる。

工程3－2c

製造法2の工程2－2cに準じた方法によって、化合物（G）のうち、P^1がベンジルである化合物（Gc）を溶媒中、ジメチルスルフィドおよび三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体で処理することによっても化合物（J）を得ることができる。

溶媒としては、工程2－2cで挙げたものと同様のものが用いられる。

工程3－3

化合物（J）は、工程3－1に準じた方法によって、化合物（H）を縮合剤の存在下、溶媒中、化合物（VI）もしくはその酸付加塩または化合物（VII）と反応させることによっても得ることができる。

溶媒および縮合剤としては、それぞれ工程3－1で挙げたものと同様のものが用いられる。

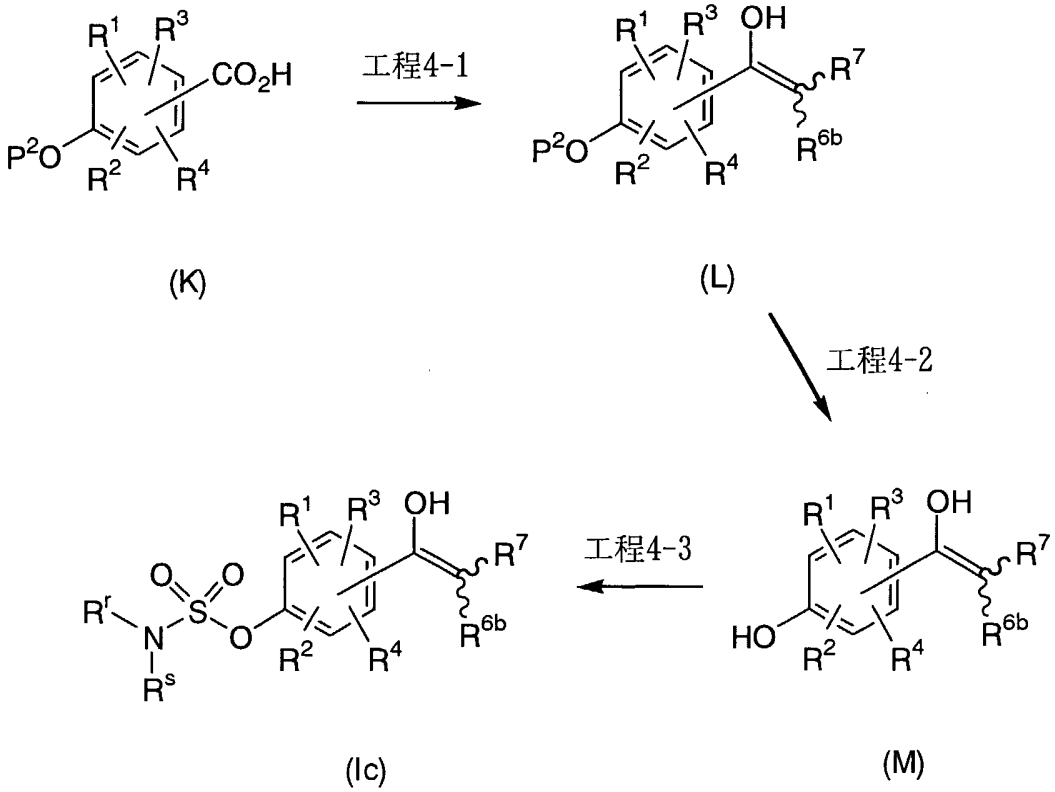
工程3－4

化合物（Ib）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（J）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法4

化合物（Ic）は、化合物（K）より、次の反応工程に従い得ることができる。



（式中、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^7はそれぞれ前記と同義であり、R^{6b}は前記R^{6aa}と同義であり、P^2はメトキシメチルを表す）

工程4－1

化合物（L）は、塩基およびジエチルシアノホスホナート（DEPC）の存在下、溶媒中、化合物（K）を化合物（III）と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、DMF、THF、トルエン、ジクロロメタン等が、単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等が用いられる。

化合物（III）、DEPCおよび塩基は、化合物（K）に対して、それぞれ0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-78～100℃の間の温度、好ましくは-20～60℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程4－2

化合物（M）は、製造法2の工程2－2bに準じた方法によって、化合物（L）を溶媒中、酸で処理することにより得ることができる。

溶媒および酸としては、それぞれ工程2－2bで挙げたものと同様のものが用いられる。

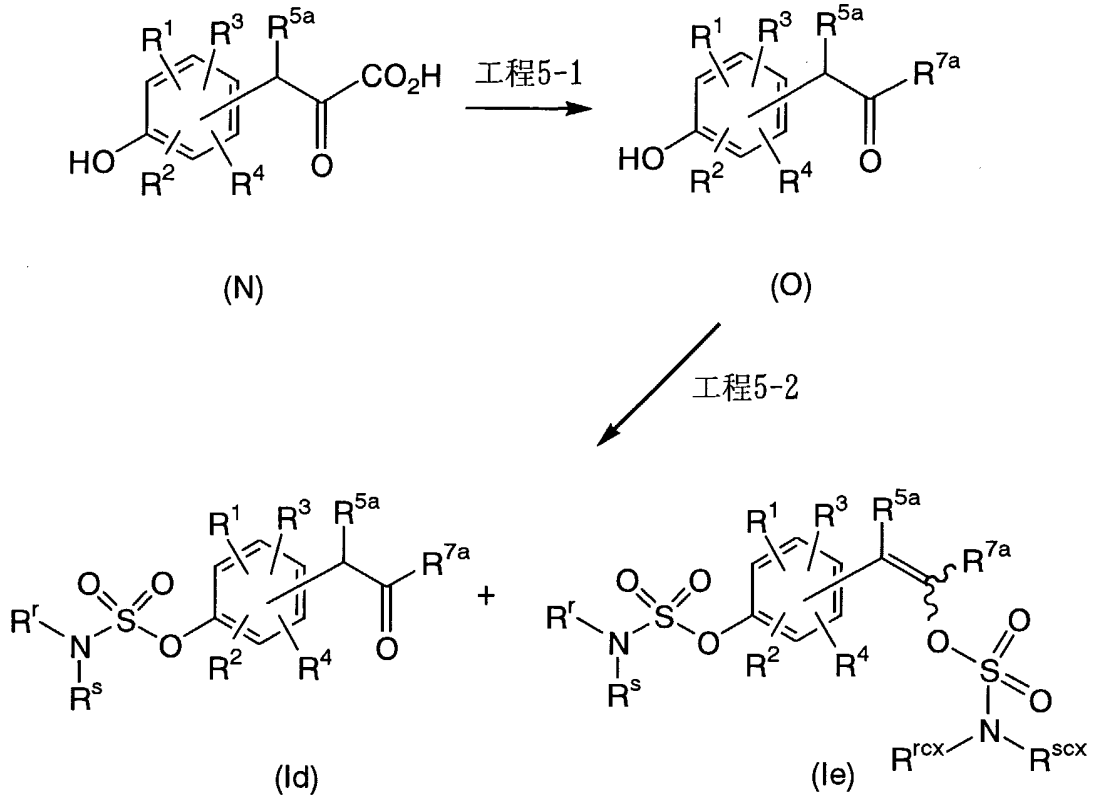
工程4－3

化合物（Ic）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（M）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法5

化合物（Id）および化合物（Ie）は、化合物（N）より次の反応工程に従い得ることができる。



(N) (O) (Id) (Ie)

（式中、R^r、R^s、R^{rcx}、R^{scx}、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5a}およびR^{7a}はそれぞれ前記と同義である）

工程5－1

化合物（O）は、製造法3の工程3－1に準じた方法によって、化合物（N）を縮合剤の存在下、溶媒中、化合物（VI）もしくはその酸付加塩または化合物（VII）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および縮合剤としては、それぞれ工程3－1で挙げたものと同様のものが用いられる。

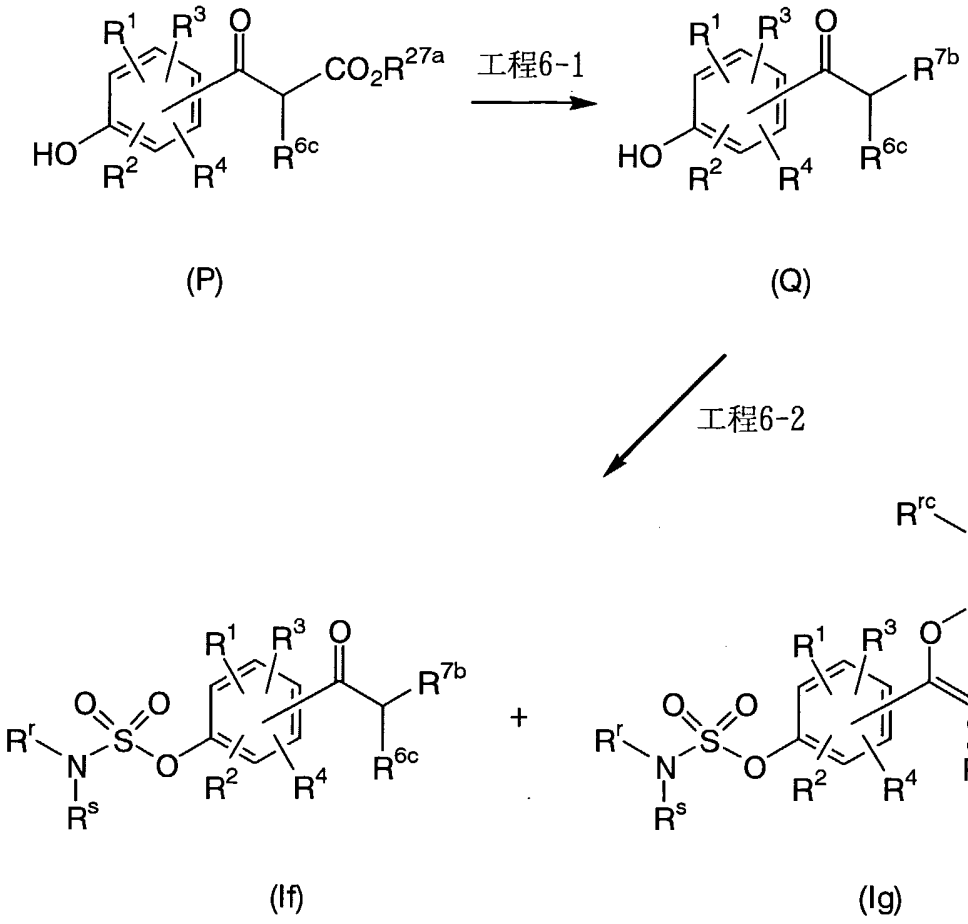
工程5－2

化合物（Id）および化合物（Ie）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（O）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法6

化合物（If）および化合物（Ig）は、化合物（P）より次の反応工程に従い得ることができる。



(P) (Q)

(If) (Ig)

[式中、R^r、R^s、R^{rc}、R^{sc}、R^1、R^2、R^3およびR^4はそれぞれ前記と同義であり、R^{6c}はR^6の定義のうち水素原子または置換もしくは非置換のアルキルを表し、R^{7b}はR^7の定義のうち$CONR^{23}R^{24}$（式中、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）を表し、R^{27a}は低級アルキルを表す]

R^{27a}の定義において、低級アルキルは前記低級アルキルと同義である。

工程6－1

化合物（Q）は、化合物（P）を塩基の存在下、溶媒中、化合物（VI）もしくはその酸付加塩と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジクロロメタン、DMF、DMAC等が、単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、DMAP、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等が用いられ、好ましくはDMAPが用いられる。

化合物（VI）もしくはその酸付加塩および塩基は、化合物（P）に対して、それぞれ0.1当量以上、好ましくは0.2～20当量用いられる。反応は、通常-20～180℃の間の温度、好ましくは20～140℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

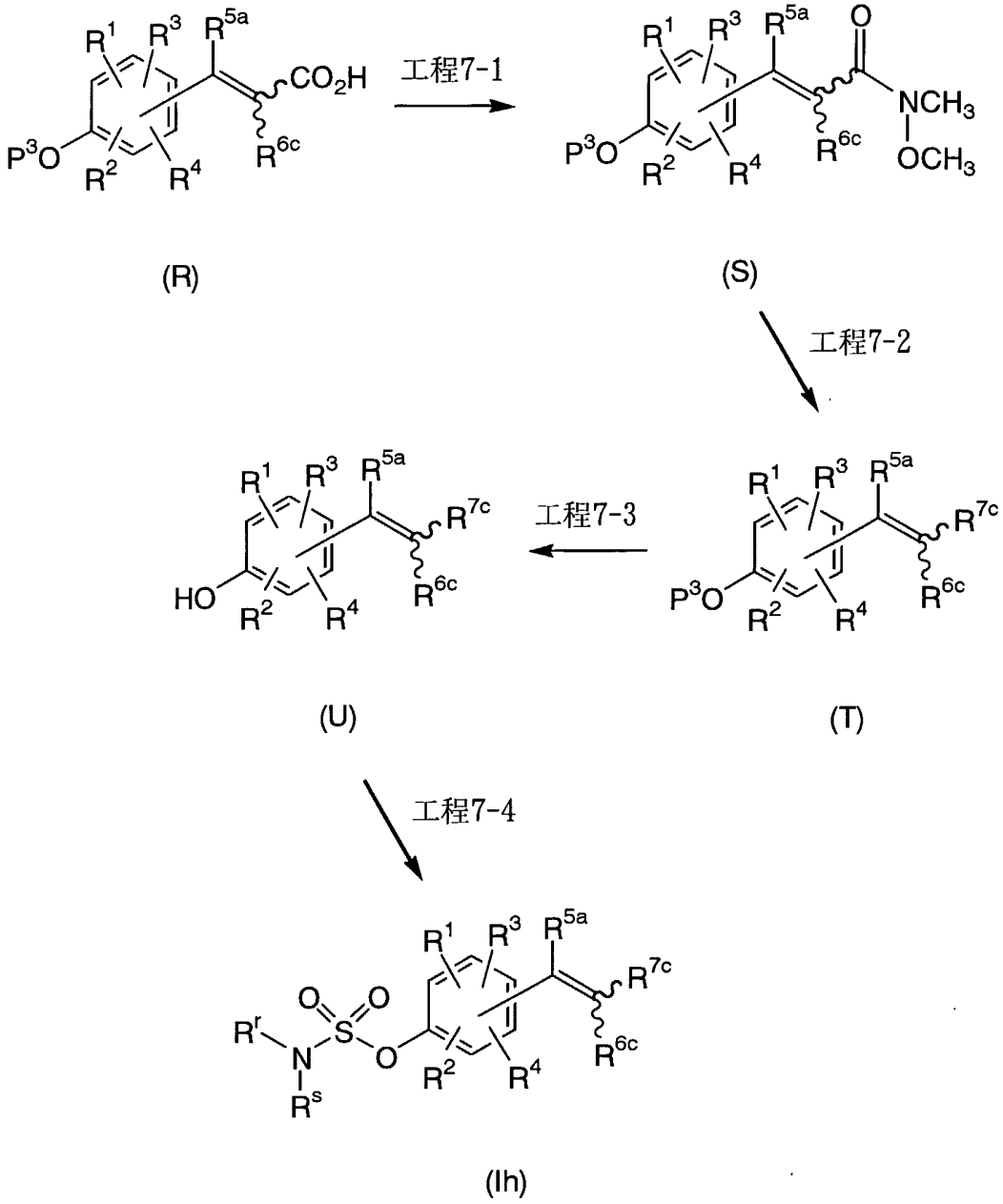
工程6－2

化合物（If）および化合物（Ig）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（Q）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法7

化合物（Ih）は、化合物（R）より次の反応工程に従い得ることができる。



(R) (S) (T) (U) (Ih)

[式中、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5a}およびR^{6c}はそれぞれ前記と同義であり、R^{7c}はCOR^{26a}（式中、R^{26a}はR^{26}の定義のうち置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表し、P^3はメチルを表す]

工程7－1

化合物（S）は、製造法3の工程3－1に準じた方法によって、化合物（R）

を縮合剤および塩基の存在下、溶媒中、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより得ることができる。

溶媒、縮合剤および塩基としては、それぞれ工程3－1で挙げたものと同様のものが用いられる。

工程7－2

化合物（T）は、化合物（S）を溶媒中、$R^{26a}MgX^a$（式中、R^{26a}は前記と同義であり、X^aは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す）で表される化合物（VIII）と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、トルエン、ジエチルエーテル、n-ヘキサン等が、単独でまたは混合して用いられる。

化合物（VIII）は、化合物（S）に対して、0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-78～120℃の間の温度、好ましくは-78～60℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程7－3

化合物（U）は、製造法2の工程2－2aに準じた方法によって、化合物（T）を溶媒中、脱保護剤で処理することにより得ることができる。

溶媒および脱保護剤としては、工程2－2aで挙げたものと同様のものが用いられる。

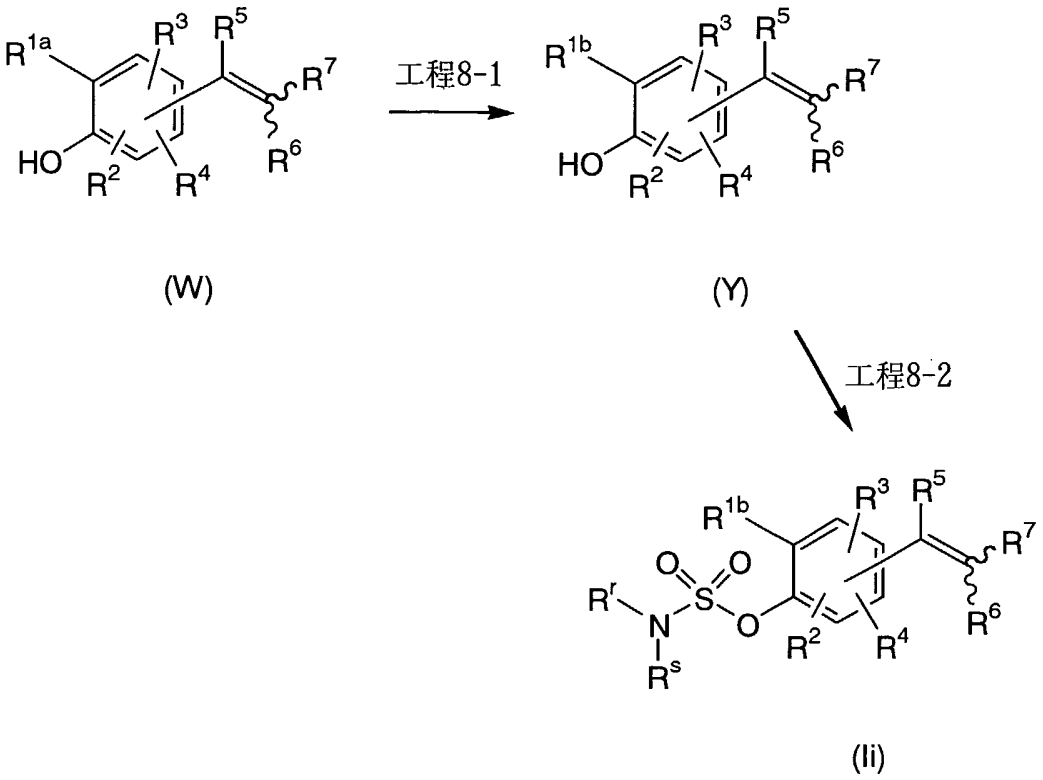
工程7－4

化合物（Ih）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（U）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

製造法8

化合物（Ii）は、化合物（W）より次の反応工程に従い得ることができる。



(W) (Y) (Ii)

（式中、R^r、R^s、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7はそれぞれ前記と同義であり、R^{1a}は水素原子を表し、R^{1b}は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す）

工程8－1

化合物（Y）は、化合物（W）を溶媒中、ハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。

溶媒としては、THF、トルエン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMF等が、単独でまたは混合して用いられる。

ハロゲン化剤としては、塩化スルフリル、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、N-クロロコハク酸イミド（NCS）、N-ブロモコハク酸イミド（NBS）、N-ヨードコハク酸イミド（NIS）、臭素等が用いられる。

ハロゲン化剤は、化合物（W）に対して、0.1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常-78～120℃の間の温度、好ましくは-20～60℃の間の温度で行われ、5分間～48時間で終了する。

工程8－2

化合物（Ii）は、製造法1の工程1に準じた方法によって、化合物（Y）を塩基の存在下または非存在下、溶媒中、化合物（II）と反応させることにより得ることができる。

溶媒および塩基としては、それぞれ工程1で挙げたものと同様のものが用いられる。

化合物（I）の製造において、R^r、R^s、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7の官能基の変換は、公知の方法［例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R・C・ラロック（Larock）著、(1989 年)］によって行うことができる。

上記製造法における中間体および目的の化合物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、精製することなく次の反応に供することも可能である。

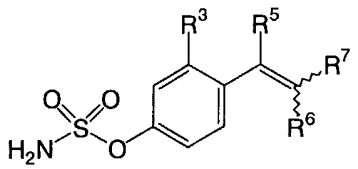
化合物（I）の塩を取得したい場合には、化合物（I）の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて、塩を形成させればよい。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩の中には種々の立体異性体、幾何異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。例えば、化合物（I）のうち、R^5およびR^6のどちらか一方がヒドロキシである化合物では、$-CR^5=CR^6R^7$がそれぞれ互変異性体である$-C(=O)-CHR^6R^7$または$-CHR^5-C(=O)R^7$となることもある。本発明はこれらの可能な全ての異性体およびそれらの混合物を包含し、混合物の場合その混合比は任意の比率でよい。

また、化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

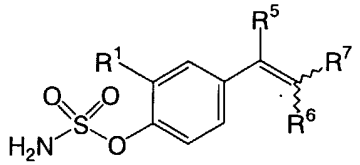
化合物（I）の具体例を第1～４表に示す。

第1表



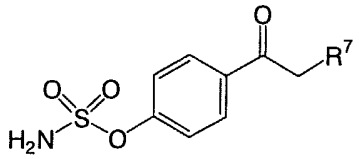
化合物番号	R^3	R^5	R^6	R^7
1 (E体)	H	H	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$
2 (E体)	OCH_3	H	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$
3 (E体)	H	H	CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
4 (E体)	H	CH_3	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$
5 (E体)	H	H	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
6 (E体)	H	H	CN	$CONH(CH_2)_6CH_3$
7 (E体)	H	H	CN	$CONH(CH_2)_4CH_3$
8 (E体)	H	H	CN	$CONH(CH_2)_2CH_3$
9 (E体)	H	H	CN	$CON(CH_2CH_2CH_3)_2$
10 (E体)	H	H	CN	$CONH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_3CH_3$
11 (E体)	H	H	CN	$CONHCH_3$
12 (E体)	H	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_9CH_3$
13 (E体)	H	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
14 (Z体)	H	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
15 (E体)	H	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_7CH_3$
16 (E体)	H	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_6CH_3$
17 (E体)	H	CH_2CH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
18 (E体)	H	$CH(CH_3)_2$	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
19 (Z体)	H	CH_2F	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
20 (Z体)	H	CF_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
21 (E体)	H	CF_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
22 (Z体)	H	OH	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
23	H	OCH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
24 (E体)	H	CH_3	CN	$CO_2C(CH_3)_3$
25	H	CH_3	CN	$CSNH(CH_2)_8CH_3$
26 (E体)	H	H	CH_2CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
27	H	H	OCH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
28 (E体)	H	H	CH_2OCH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
29 (E体)	CH_3	H	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$

第2表



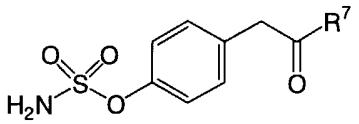
化合物番号	R^1	R^5	R^6	R^7
30 (E体)	H	H	CH_2CONH_2	$CONH(CH_2)_8CH_3$
31 (E体)	H	H	CH_2CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
32 (Z体)	H	H	$COCH_3$	$CONH(CH_2)_8CH_3$
33 (E体)	H	H	$COCH_3$	$CONH(CH_2)_8CH_3$
34 (E体)	H	H	SO_2CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
35	H	H	CO_2CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
36 (Z体)	H	H	N_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
37 (Z体)	H	H	OSO_2NH_2	$CONH(CH_2)_8CH_3$
38 (E体)	H	H	$CH_2CON(CH_3)_2$	$CONH(CH_2)_8CH_3$
39 (E体)	H	H	$CH_2CONH(CH_2)_8CH_3$	$CON(CH_3)_2$
40 (Z体)	H	H	F	$CONH(CH_2)_8CH_3$
41 (Z体)	H	H	Cl	$CONH(CH_2)_8CH_3$
42 (Z体)	H	H	Br	$CONH(CH_2)_8CH_3$
43 (Z体)	H	H	I	$CONH(CH_2)_8CH_3$
44 (Z体)	H	CH_3	F	$CONH(CH_2)_8CH_3$
45 (Z体)	H	CH_3	Cl	$CONH(CH_2)_8CH_3$
46 (E体)	H	CH_3	CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
47 (Z体)	H	CN	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$
48 (E体)	H	CN	CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
49 (Z体)	H	CN	CH_3	$CONH(CH_2)_8CH_3$
50 (Z体)	H	Cl	H	$CONH(CH_2)_8CH_3$
51 (Z体)	H	OSO_2NH_2	H	$CONCH_3(CH_2)_7CH_3$
52 (E体)	H	H	H	$CO(CH_2)_7CH_3$
53 (E体)	H	H	$CH_2CONH(CH_2)_8CH_3$	CO_2CH_3
54	H	H	NHCHO	$CONH(CH_2)_8CH_3$
55 (E体)	Cl	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
56 (E体)	Br	CH_3	CN	$CONH(CH_2)_8CH_3$
57	H		— (結合手)	$CONH(CH_2)_8CH_3$

第3表



化合物番号	R^7
58	$CONH(CH_2)_8CH_3$
59	$CONCH_3(CH_2)_7CH_3$

第4表



化合物番号	R^7
60	$CONH(CH_2)_8CH_3$

次に、代表的な化合物（I）の薬理活性について試験例で説明する。

試験例１　エストロンスルファターゼ(ステロイドスルファターゼ)阻害試験

4－メチルアンベリフェリルスルフェート(4-methylumbelliferyl sulfate、最終濃度　0.3 mmol/L)、組み換えヒトエストロンスルファターゼ(recombinant human estrone sulfatase 、7.8 ng/well)および各試験濃度の試験化合物(試験化合物は、0.001 mLのDMSOに溶解した)を、0.28 mol/Lのシュークロース(sucrose)および0.04 mol/Lのニコチンアミド(nicotinamide)を含むリン酸緩衝液(pH 7.5)(最終体積　0.1 mL)に添加し、37℃で1時間酵素反応を行った。組み換えヒトエストロンスルファターゼとしてはヒトエストロンスルファターゼ遺伝子をCHO(Chinese Hamster Ovary)細胞に移入し、発現させたものを部分精製して用いた。酵素反応終了後、2 mol/Lグリシン－水酸化ナトリウム水溶液(pH 10.3)(0.13 mL)を加え撹拌し、蛍光プレートリーダー(Cyto Fluor II)を用い、生成した4-メチルアンベリフェロン(4-methylumbelliferone)の蛍光強度を測定した。測定はデュプリケート(duplicate)で一度に行い、アッセイ内変動は10%以下であった。試験化合物の非存在下における酵素反応も同時に行った。試験化合物の各濃度におけるエ

ストロンスルファターゼ阻害活性を以下の式により算出した。

A：試験化合物の存在下における4-メチルアンベリフェロンの生成量

B：試験化合物の非存在下における4-メチルアンベリフェロンの生成量

$$\text{エストロンスルファターゼ阻害活性（\%）} = 100 - 〔100 \times (A/B)〕$$

アリールスルファマート誘導体のエストロンスルファターゼ阻害活性は、試験化合物を添加しない場合と比較してエストロンスルファターゼ活性が半分になるような誘導体の濃度(IC_{50})で表すことができる。

試験例１で得られた結果を第５表に示す。

第5表　ステロイドスルファターゼ阻害活性

化合物番号	IC_{50} (nmol/L)
1	73
3	61
5	14
6	12
13	12
15	<12
16	<12
17	17
19	35
22	<12
42	54
43	59
47	44
55	38
56	41
57	99
58	31

第５表によれば、化合物（I）は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防剤として有用である。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の

医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、注射剤等が挙げられる。

上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば得られる製剤は各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤または吸収促進剤等を含有していてもよい。

医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステルまたはグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

上記目的のために用いる化合物（I）の投与量および投与回数は、目的とする治療効果または予防効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、経口投与もしくは非経口的投与（例えば、注射等）により、通常成人1日当り 0.01 ～20 mg/kg、1日1回もしくは数回である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を記す。実施例中で用いられている^{1}H-NMRは270 MHzで測定されたものであり、各シグナルのδ値の後の括弧内に、観測された多重度、結合定数（単位、Hz）、プロトン数を順に示す。

実施例1（化合物1）

工程1－1

4-ヒドロキシケイ皮酸（0.500 g, 3.05 mmol）をTHF（15 mL）に溶解し、氷冷下、EDCI（1.46 g, 7.63 mmol）およびHOBt（0.467 g, 3.05 mmol）を加え、同温度で10分間撹拌した。次いでn-ノニルアミン（1.68 mL, 9.15 mmol）を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液に水および1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1～1/1）で精製し、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミド（0.801 g, 収率91%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 290.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.43 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 6.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.80 (brs, 1H).

工程1－2

(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミド（50 mg, 0.17 mmol）をDMAC（1.5 mL）に溶解し、塩化スルファモイル（40 mg, 0.35 mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 15/1）で精製し、化合物1（57 mg, 収率89%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 369.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.44 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 6.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.09 (m, 1H).

実施例2（化合物2）

工程2－1

4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド（500 mg, 3.29 mmol）をピリジン（8 mL）に溶解し、マロン酸（685 mg, 6.58 mmol）およびピペリジン（1.63 mL, 16.5 mmol）を加え、室温で1.5時間、次いで60℃で1.2時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、6 mol/L塩酸で酸性にした。析出した沈殿をろ取し、水で洗浄した。生成物を50℃で真空乾燥し、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)アクリル酸（353 mg, 収率55%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 193.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ (ppm): 3.85 (s, 3H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H),

6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 1.9, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

工程2－2

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)アクリル酸 (100 mg, 0.515 mmol) をEDCI (247 mg, 1.29 mmol)、HOBt (79 mg, 0.52 mmol) およびn-ノニルアミン (0.28 mL, 1.5 mmol) で処理し、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (127 mg, 収率77%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 320.

工程2－3

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (60 mg, 0.19 mmol) を塩化スルファモイル (43 mg, 0.38 mmol) で処理し、化合物2 (63 mg, 収率84%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 399.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.44 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.05 (brs, 3H).

実施例3 (化合物3)

工程3－1

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアクリル酸 (50 mg, 0.28 mmol) をEDCI (84 mg, 0.44 mmol)、HOBt (69 mg, 0.45 mmol) およびn-ノニルアミン (0.077 mL, 0.42 mmol) で処理し、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-N-ノニルアクリルアミド (57 mg, 収率66%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 302.

工程3－2

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-N-ノニルアクリルアミド (52 mg, 0.17 mmol) を塩化スルファモイル (50 mg,

0.44 mmol) で処理し、化合物3 (65 mg, 収率100%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 381.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15-1.37 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 2.00 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.14 (dt, J = 6.0, 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H).

実施例4 (化合物4)

工程4－1

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン酸 (27 mg, 0.14 mmol) をEDCI (43 mg, 0.23 mmol)、HOBt (34 mg, 0.22 mmol) およびn-ノニルアミン (0.038 mL, 0.21 mmol) で処理し、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド (39 mg, 収率89%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 318.

工程4－2

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド (24 mg, 0.076 mmol) をジクロロメタン (1.2 mL) に溶解し、-18℃で三臭化ホウ素 (0.30 mL, 0.30 mmol, 1.0 mol/Lジクロロメタン溶液) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 4/1) で精製し、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド (13 mg, 収率57%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 304.

工程4－3

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド (17 mg, 0.054 mmol) を塩化スルファモイル (13 mg, 0.11 mmol) で処理し、化合物4 (18 mg, 収率87%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 383.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (m, 3H), 1.10-1.50 (m, 14H), 2.46 (s, 3H),

3.11 (dt, J = 6.1, 6.8 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (brt, 1H), 8.03 (s, 1H).

実施例5（化合物5～化合物10）

以下、実施例1の工程1－1および工程1－2に準じて、α-シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸を対応するアミンと縮合させた後、スルファモイル化し、それぞれ化合物5～化合物10を得た。

化合物5

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 394.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.83 (m, 3H), 1.15-1.58 (m, 14H), 3.19 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (m, 1H).

化合物6

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 366.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16-1.38 (m, 8H), 1.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

化合物7

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 338.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.40 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

化合物8

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 310.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

化合物9

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 352.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 7.43

(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H).

化合物10

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 412.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 3.20-3.65 (m, 8H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

実施例6（化合物11）

工程6－1

実施例1の工程1－1に準じて、α-シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸（51 mg, 0.27 mmol）を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（0.077 mL, 0.40 mmol)、HOBt (63 mg, 0.41 mmol) およびメチルアミン塩酸塩（31 mg, 0.46 mmol）で処理し、(E)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアクリルアミド（33 mg, 収率62%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 201.

工程6－2

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアクリルアミド（31 mg, 0.16 mmol）を塩化スルファモイル（43 mg, 0.38 mmol）で処理し、化合物11 (39 mg, 収率89%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 282.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.40 (m, 1H).

実施例7（化合物12）

工程7－1

p-アセチルフェノール（20.0 g, 147 mmol）をDMF (200 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（6.46 g, 0.16 mol, 60%油性)、次いでクロロメチルメチルエーテル（16.7 mL, 220 mmol）を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液に氷および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/

酢酸エチル = 9/1) で精製し、4-(メトキシメトキシ)アセトフェノン (23.7 g, 収率89%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 181.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程7－2

4-(メトキシメトキシ)アセトフェノン (150 mg, 0.831 mmol) および参考例2で得られる2-シアノ-N-デシルアセトアミド (187 mg, 0.834 mmol) をトルエン (3 mL) に溶解し、酢酸アンモニウム (500 mg, 6.49 mmol) および酢酸 (1.17 mL, 20.4 mmol) を加え、受けをトルエンで満たしたディーン-スターク (Dean-Stark) を用いて、7時間加熱還流した。反応液を放冷した後、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製し、(E)-2-シアノ-N-デシル-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテンアミド (120 mg, 収率37%) および(Z)-2-シアノ-N-デシル-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテンアミド (820 mg, 収率26%) を得た。

E-体

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 385.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18-1.44 (m, 14H), 1.58 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 6.1, 7.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.31 (brt, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

Z-体

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 387.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.39 (m, 16H), 2.48 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 5.9, 6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.49 (brt, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

工程7－3

(E)-2-シアノ-N-デシル-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテンアミド

(120 mg, 0.310 mmol) をTHF (4 mL) およびイソプロピルアルコール (4 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩酸 (4 mL) を加え、40℃で1時間攪拌した。反応液に氷および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルとn-ヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションし、(E)-2-シアノ-N-デシル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブテンアミド (91 mg, 収率86%) を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 341.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 14H), 1.56 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 6.1, 7.0 Hz, 2H), 5.32 (brs, 1H), 6.27 (brt, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

工程7－4

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-2-シアノ-N-デシル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブテンアミド (86 mg, 0.25 mmol) を塩化スルファモイル (70 mg, 0.61 mmol) で処理し、化合物12 (83 mg, 収率79%) を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 420.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12-1.38 (m, 14H), 1.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.65 (brt, J = 5.5 Hz, 1H).

実施例8 (化合物13～化合物16)

以下、実施例7の工程7－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)アセトフェノンを対応するN-アルキル-2-シアノアセトアミド (該化合物は参考例2に準じてシアノ酢酸と対応するアミンより得られる) と縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化を行い、化合物13～化合物16を得た。

化合物13

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 408.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 12H), 1.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.18 (dt, J = 5.8, 6.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (brs, 2H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

化合物14

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 408.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (m, 3H), 0.90-1.35 (m, 14H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (brs, 2H), 8.28 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

化合物15

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 392.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.35 (m, 10H), 1.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.18 (dt, J = 5.8, 6.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

化合物16

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 378.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.39 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.18 (dt, J = 5.9, 6.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

実施例9（化合物17）

工程9－1

実施例7の工程7－1に準じて、p-ヒドロキシプロピオフェノン（1.00 g, 6.66 mmol）をクロロメチルメチルエーテル（0.76 mL, 1.0 mmol）および水素化ナトリウム（293 mg, 7.3 mmol, 60%油性）で処理し、4-(メトキシメトキシ)プロピオフェノン（1.30 g, 収率100%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 195.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程9－2

実施例7の工程7－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)プロピオフェノンを参考例3で得られる2-シアノ-N-ノニルアセトアミドと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－４に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化

を行い、化合物17を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 341.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.11-1.41 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.36 (dt, J = 5.9, 7.1 Hz, 2H), 6.27 (brt, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

実施例10（化合物18）

工程10－1

水酸化カリウム（31.51 g, 561.6 mmol）にDMSO（70 mL）を加え、60℃で攪拌しながら、DMSO（25 mL）に溶解した4-(メトキシメトキシ)アセトフェノン（4.93 g, 27.4 mmol）およびヨウ化メチル（13.6 mL, 218 mmol）を1時間かけて加え、更に同温度で2時間攪拌した。反応液を放冷した後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル= 20/1）で精製し、1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-メチルプロパン-1-オン（1.40 g, 収率25%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程10－2

実施例7の工程7－2に準じて、1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-メチルプロパン-1-オン（1.17 g, 5.62 mmol）をシアノ酢酸エチル（1.23 mL, 11.2 mmol)、酢酸アンモニウム（1.57 g, 20.4 mmol）および酢酸（4.70 mL, 82.1 mmol）で処理し、(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-2-ペンテン酸エチル（0.87 g, 収率51%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 302.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.46 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H) , 5.19 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程10－3

(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-2-ペンテン酸エチ

ル(120 mg, 0.396 mmol) をメタノール (2.4 mL) および水 (0.8 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (47 mg, 2.0 mmol) を加え、40℃で25分間撹拌した。減圧下メタノールを濃縮し、1 mol/L塩酸 (2 mL) 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。得られた有機層を減圧下濃縮し、(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-2-ペンテン酸 (111 mg) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 274.

工程10－4

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-2-ペンテン酸 (111 mg) をEDCI (114 mg, 0.594 mmol)、HOBt (91 mg, 0.59 mmol) およびn-ノニルアミン (0.108 mL, 0.594 mmol) で処理し、(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-N-ノニル-2-ペンテンアミド (20 mg, 収率12%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 401.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.16-1.41 (m, 12H), 1.55 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 5.9, 7.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.08 (m, 4H).

工程10－5

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、(E)-2-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-N-ノニル-2-ペンテンアミドを脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物18を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 355.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.14-1.44 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 6.1, 7.0 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.28 (brt, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

実施例11 (化合物19)

工程11－1

実施例7の工程7－1に準じて、p-ブロモフェノール (4.00 g, 23.1 mmol) を水素化ナトリウム (1.02 g, 25 mmol, 60%油性) およびクロロメチルメチルエ

ーテル (2.63 mL, 34.7 mmol) で処理し、1-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (5.18 g, 収率100%) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.46 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程11－2

1-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (270 mg, 1.24 mmol) をTHF (2 mL) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (0.86 mL, 2.2 mmol, 2.5 mol/L n-ヘキサン溶液) を徐々に加え、5分間攪拌した後、同温度でフルオロ酢酸エチル (0.156 mL, 1.62 mmol) を徐々に加え、15分間攪拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル= 10/1) で精製し、2-フルオロ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン (138 mg, 収率56%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 199.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.48 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 5.48 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程11－3

実施例7の工程7－2に準じて、2-フルオロ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノンを参考例3で得られる2-シアノ-N-ノニルアセトアミドと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－４に準じて、脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化を行い、化合物19を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 424.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19-1.40 (m, 12H), 1.57 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 6.4, 7.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.89 (d, J = 48.6 Hz, 2H), 6.39 (brt, 1H), 7.40-7.53 (m, 4H).

実施例12 (化合物20および化合物21)

工程12－1

実施例11の工程11－2に準じて、1-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (270 mg, 1.24 mmol) をn-ブチルリチウム (0.60 mL, 1.5 mmol, 2.5 mol/L n-

ヘキサン溶液）およびトリフルオロ酢酸エチル（0.223 mL, 1.87 mmol）で処理し、2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン（132 mg, 収率47%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 235.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.49 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程12－2

実施例7の工程7－2に準じて、2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノンを参考例３で得られる2-シアノ-N-ノニルアセトアミドと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－４に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物20および化合物21を得た。

化合物20

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 460.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17-1.43 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 6.6, 6.9 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.04 (brt, 1H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

化合物21

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 460.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.99-1.32 (m, 12H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.25-7.42 (m, 4H).

実施例13（化合物22）

工程13－1

実施例7の工程7－1に準じて、p-ヒドロキシ安息香酸メチル（3.01 g, 19.8 mmol）を水素化ナトリウム（0.95 g, 24 mmol, 60%油性）およびクロロメチルメチルエーテル（2.25 mL, 29.6 mmol）で処理し、4-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル（3.88 g, 収率100%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 197.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.48 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程13－2

実施例10の工程10－3に準じて、4-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル(1.68 g, 8.58 mmol) を水酸化リチウム (1.03 g, 43.0 mmol) で処理し、4-(メトキシメトキシ)安息香酸 (1.37 g, 収率88%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 183.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.49 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程13－3

4-(メトキシメトキシ)安息香酸 (500 mg, 2.74 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、氷冷下、参考例3で得られる2-シアノ-N-ノニルアセトアミド (576 mg, 2.74 mmol)、DEPC (0.499 mL, 3.29 mmol) およびトリエチルアミン (1.22 mL, 8.77 mmol) を加え、同温度で2時間、次いで室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、得られた混合物を10%硫酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル= 17/3) で精製し、2-シアノ-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (486 mg, 収率47%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 373.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.46 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程13－4

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、2-シアノ-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミドを脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物22を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 408.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99-1.50 (m, 12H), 1.62 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 6.25 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.01 (m, 2H).

実施例14 (化合物23)

工程14－1

2-シアノ-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (31 mg, 0.082 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (0.165 mL, 0.30 mmol, 2.0 mol/L n-ヘキサン溶液) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) で精製し、2-シアノ-3-メトキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (24 mg, 収率74%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 389.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.37 (m, 12H), 1.57 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

工程14－2

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、2-シアノ-3-メトキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミドを脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物23を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 422.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18-1.45 (m, 12H), 1.62 (m, 2H), 3.42 (dt, J = 5.8, 7.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 11.43 (brt, 1H).

実施例15 (化合物24)

実施例7の工程7－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)アセトフェノンを2-シアノ酢酸tert-ブチルと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物24を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 337.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.57 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 5.35 (brs, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

実施例16 (化合物25)

工程16－1

参考例3で得られる2-シアノ-N-ノニルアセトアミド（500 mg, 2.38 mmol）をTHF（10 mL）に溶解し、2,4-ビス(p-トリルチオ)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（634 mg, 1.45 mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。更に、2,4-ビス(p-トリルチオ)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（307 mg, 0.703 mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した後、不溶物をろ別した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1）で精製し、2-シアノ-N-ノニルチオアセトアミド（498 mg, 収率92%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 225.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18-1.45 (m, 12H), 1.70 (m, 2H), 3.68 (dt, J = 6.3, 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.67 (brs, 1H).

工程16－2

実施例7の工程7－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)アセトフェノン（100 mg, 0.555 mmol）を2-シアノ-N-ノニルチオアセトアミド（153 mg, 0.676 mmol）と縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物25 (E/Z = 77/23) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 422.

E体の^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.10 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28-1.72 (m, 12H), 1.93 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

Z体の^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.29-1.67 (m, 12H), 2.63 (s, 3H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

実施例17（化合物26）

工程17－1

実施例7の工程7－2に準じて、p-アニスアルデヒド（527 mg, 3.87 mmol）をエチルマロン酸（516 mg, 3.91 mmol)、酢酸アンモニウム（2.24 g, 29.1 mmol）および酢酸（10.6 mL, 185 mmol）で処理し、(E)-2-エチル-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸（78 mg, 収率10%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 206.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H).

工程17－2

実施例4の工程4－1～工程4－3に準じて、(E)-2-エチル-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸をアミド化、脱メチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物26を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 397.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.18-1.68 (m, 14H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37 (dt, J = 5.8, 7.2 Hz, 2H), 5.05 (brs, 2H), 5.85 (brt, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H).

実施例18（化合物27）

工程18－1

実施例1の工程1－1に準じて、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸（100 mg, 0.560 mmol）をEDCI (268 mg, 1.40 mmol)、HOBt (86 mg, 0.56 mmol) およびn-ノニルアミン（0.31 mL, 1.7 mmol）で処理し、3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-オキソプロピオンアミド（47 mg, 収率28%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 304.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

工程18－2

3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-オキソプロピオンアミド（121 mg, 0.396 mmol）をメタノール（2 mL）に溶解し、トリメトキシメタン（0.860 mL, 7.86 mmol）およびカンファースルホン酸（10 mg, 0.043 mmol）を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。反応液を放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン（3 mL）に溶解し、カンファースルホン酸（11 mg, 0.047 mmol）を加え、加熱還

流下、1.5時間攪拌した。反応液を放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシ-N-ノニルアクリルアミド (27 mg, 収率21%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 318.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14-1.46 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 6.6, 6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.73 (brt, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

工程18－3

実施例1の工程1－2に準じて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシ-N-ノニルアクリルアミド (27 mg, 0.085 mmol) を塩化スルファモイル (40 mg, 0.35 mmol) で処理し、化合物27 (24 mg, 収率71%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 397.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.11-1.34 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 3.17 (dt, J = 5.8, 6.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (brs, 2H), 8.24 (brt, 1H).

実施例19 (化合物28)

工程19－1

実施例7の工程7－1に準じて、p-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.00 g, 16.4 mmol) を水素化ナトリウム (0.72 g, 18 mmol, 60%油性) およびクロロメチルメチルエーテル (1.87 mL, 24.6 mmol) で処理し、4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (2.53 g, 収率93%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 167.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.49 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.90 (s, 1H).

工程19－2

氷冷下、THF (0.5 mL) に水素化ナトリウム (19 mg, 0.079 mmol, 60%油性) およびTHF (0.2 mL) に溶解したメタノール (0.016 mL, 0.40 mmol) を

加え、室温で30分間攪拌した後、同温度でTHF (0.5 mL) に溶解した4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (40 mg, 0.24 mmol) およびアクリル酸メチル (0.030 mL, 0.33 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (1 mL) を加え、THFを減圧下留去した後、15%水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷した後、水層をトルエンで洗浄し、2 mol/L塩酸を加え、pHを約3に調整した。クロロホルムで抽出した後、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、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(メトキシメチル)アクリル酸 (28 mg, 収率47%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 251.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.46 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H).

工程19－3

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(メトキシメチル)アクリル酸をn-ノニルアミンと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物28を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 411.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10-1.42 (m, 12H), 1.56 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.64 (brs, 2H), 7.03 (brt, 1H), 7.21-7.37 (m, 4H), 7.64 (s, 1H).

実施例20 (化合物29)

工程20－1

実施例2の工程2－1に準じて、4-ベンジルオキシ-2-メチルベンズアルデヒドをマロン酸およびピペリジンで処理した後、実施例1の工程1－1に準じて、n-ノニルアミンを縮合させ、(E)-3-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (37 mg, 収率77%) を得た。

APCI-MS m/z: 394 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (m, 12H), 1.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.81 (brs, 1H), 6.21 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

工程20－2

(E)-3-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (33 mg, 0.084 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジメチルスルフィド (0.373 mL, 5.05 mmol) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.160 mL, 1.26 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (13 mg, 収率50%) を得た。

APCI-MS m/z: 302 $[M-H]^-$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.56 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.67 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

工程20－3

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (10 mg, 0.034 mmol) を塩化スルファモイル (7.8 mg, 0.068 mmol) で処理し、化合物29 (11 mg, 収率83%) を得た。

APCI-MS m/z: 381 $[M-H]^-$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (m, 12H), 1.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 6.51 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.02 (brs, 2H), 8.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

実施例21 (化合物30および化合物31)

工程21－1

2-(4-メトキシベンジリデン)スクシン酸 (1.002 g, 4.240 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、氷冷下、HOBtのアンモニア付加体 (0.774 g, 5.09 mmol) およびEDCI (0.788 g, 5.08 mmol) を加え、室温で23時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、粗精製の(E)-2-カルバモイルメチル-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸 (0.543 g) を得た。

工程21－2

実施例1の工程1－1に準じて、粗精製の(E)-2-カルバモイルメチル-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸をn-ノニルアミンと縮合させた後、実施例4の工程4－2に準じて、脱メチル化し、(E)-2-カルバモイルメチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミドを得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 345.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 12H), 1.57 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

工程21－3

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-2-カルバモイルメチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニルアクリルアミド (23 mg, 0.065 mmol) を塩化スルファモイル (15 mg, 0.13 mmol) で処理し、化合物30 (8.2 mg, 収率30%) および化合物31 (5.3 mg, 収率20%) を得た。

化合物30

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 424.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.37 (m, 12H), 1.46 (m, 2H), 3.13 (dt, J = 5.4, 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.14 (brt, J = 5.4 Hz, 1H).

化合物31

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 406.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01-1.47 (m, 12H), 1.61 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 5.6, 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.10 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 4H).

実施例22（化合物32）

工程22－1

ジケテン（0.46 mL, 6.0 mmol）をTHF (6 mL) に溶解し、THF (20 mL) に溶解したn-ノニルアミン（1.00 mL, 5.52 mmol）を5分かけて加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5 mol/L塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル（10 mL）でトリチュレーションし、N-ノニル-3-オキソブチルアミド（982 mg, 収率78%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 228.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17-1.43 (m, 12H), 1.52 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.26 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 6.92 (brs, 1H).

工程22－2

4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド（70 mg, 0.42 mol）をトルエン（2 mL）に溶解し、N-ノニル-3-オキソブチルアミド（190 mg, 0.836 mmol)、ピペリジン（0.167 mL, 1.69 mmol）および酢酸（0.145 mL, 2.53 mmol）を加え、室温で8.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)、次いで分取薄層クロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1）で精製し、(Z)-2-アセチル-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド（101 mg, 収率64%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 376.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.11-1.35 (m, 12H), 1.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.83 (brt, J =

5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

工程22－3

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、(Z)-2-アセチル-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミドを、脱メトキシメチル化次いでびスルファモイル化に付し、化合物32を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 411.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.11-1.35 (m, 12H), 1.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 5.9, 6.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (brs, 2H), 8.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

実施例23（化合物33）

化合物32 (21 mg, 0.052 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、UVランプを用いて、2.5時間UV(254 nm)を照射した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物33 (8.6 mg, 収率40%) を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 409.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.33 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H).

実施例24（化合物34）

工程24－1

メタンスルホニル酢酸メチル (1.005 g, 6.604 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、n-ノニルアミン (2.42 mL, 13.2 mmol) およびDMAP (397 mg, 3.25 mmol) を加え、加熱還流下、6.5時間攪拌した。反応液を放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル (10 mL) でトリチュレーションし、2-メタンスルホニル-N-ノニルアセトアミド (762 mg, 収率44%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 262.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17-1.47 (m, 12H), 1.54 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.31 (dt, J = 5.9, 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.45 (brs, 1H).

工程24－2

実施例7の工程7－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドを2-メタンスルホニル-N-ノニルアセトアミドと縮合させた後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物34を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 447.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10-1.32 (m, 12H), 1.40 (m, 2H), 3.14 (dt, J = 6.1, 6.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (brs, 2H), 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

実施例25（化合物35）

工程25－1

n-ノニルアミン（0.300 mL, 1.63 mmol）およびピリジン（0.660 mL, 8.24 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、-78℃でジクロロメタン（5 mL）に溶解したメチルマロニルクロリド（0.210 mL, 1.96 mmol）を加え、0℃まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液に水および1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を0.5 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/3）で精製し、N-ノニルマロンアミド酸メチル（188 mg, 収率47%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 242.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.16-1.40 (m, 12H), 1.52 (m, 2H), 3.26 (dt, J = 5.9, 7.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.08 (brs, 1H).

工程25－2

4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (26 mg, 0.16 mol) をトルエン (1 mL) に溶解し、N-ノニルマロンアミド酸メチル (188 mg, 0.773 mmol)、ピペリジン (0.068 mL, 0.69 mmol) および酢酸 (0.059 mL, 1.0 mmol) を加え、40℃で1時間、次いで90℃で0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 9/1) で精製し、3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(ノニルカルバモイル)アクリル酸メチル (23 mg, 収率38%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 392.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.67 (m, 14H), 3.37 (dt, J = 5.9, 7.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.75 (brt, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H).

工程25－3

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(ノニルカルバモイル)アクリル酸メチルを脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物35を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15-1.35 (m, 12H), 1.41 (m, 2H), 3.14 (dt, J = 5.6, 6.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (s, 2H), 8.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

実施例26 (化合物36)

工程26－1

4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (512 mg, 3.08 mmol) をTHF (15 mL) に溶解し、ジエチルホスホノ酢酸 (781 mg, 3.98 mmol) および水素化ナトリウム (321 mg, 8.0 mmol, 60%油性) を加え、加熱還流下、4時間撹拌した。反応液に氷および1 mol/L塩酸を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよびn-ヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションし、

(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸 (515 mg, 収率80%) を得た。
FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 209.

工程26－2

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸 (201 mg, 0.904 mmol) をEDCI (211 mg, 1.10 mmol)、HOBt (167 mg, 1.09 mmol) およびn-ノニルアミン (0.200 mL, 1.09 mmol) で処理し、(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (295 mg, 収率94%) を得た。
APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 334.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16-1.41 (m, 12H), 1.56 (m, 2H), 3.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.55 (brt, 1H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H).

工程26－3

アルゴン雰囲気下、(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (104 mg, 0.313 mmol) およびアジ化ナトリウム (30 mg, 0.47 mmol) を脱気したアセトニトリル (4 mL) に懸濁し、氷冷下、脱気したアセトニトリル (6 mL) に溶解した硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (CAN) (431 mg, 0.786 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。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、減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (38 mg, 0.95 mmol, 60%油性) を加え、室温で1.5時間撹拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、(Z)-2-アジド-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミド (86 mg, 収率74%) を得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18-1.42 (m, 12H), 1.59 (m, 2H), 3.37 (dt, J = 6.0, 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.26 (brt,

1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程26－4

実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて、(Z)-2-アジド-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-ノニルアクリルアミドを脱メトキシメチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物36を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 408.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.36 (m, 12H), 1.49 (m, 2H), 3.18 (dt, J = 5.7, 6.5 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.57 (brt, J = 5.7 Hz, 1H).

実施例27 (化合物37および化合物60)

実施例1の工程1－2に準じて、実施例18の工程18－1で得られる3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-オキソプロピオンアミド (150 mg, 0.491 mmol) を塩化スルファモイル (113 mg, 0.978 mmol) で処理し、化合物37 (15 mg, 収率7%) および化合物60 (128 mg, 収率68%) を得た。

化合物37

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 462.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09-1.38 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (brs, 4H).

化合物60

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 385.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (m, 12H), 1.44 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.20 (s, 1.72H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 0.07H), 7.74 (s, 0.07H), 7.98 (brs, 2H), 8.40 (m, 0.14H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 0.86H).

実施例28 (化合物38)

工程28－1

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-2-(4-メトキシベンジリデン)スクシン酸 (503 mg, 2.13 mmol) を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ

ド (0.408 mL, 2.13 mmol)、HOBt (328 mg, 2.14 mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (174 mg, 2.13 mmol) で処理し、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[(ジメチルカルバモイル)メチル]アクリル酸 (190 mg, 収率34%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 262.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.02 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H).

工程28－2

実施例1の工程1－1に準じて、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[(ジメチルカルバモイル)メチル]アクリル酸をn-ノニルアミンと縮合させた後、実施例4の工程4－2および工程4－3に準じて、脱メチル化とスルファモイル化を行い、化合物38を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 452.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.60 (m, 14H), 2.83 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (brs, 2H), 8.09 (brt, 1H).

実施例29 (化合物39)

実施例28の工程28－1および工程28－2に準じて、(E)-2-(4-メトキシベンジリデン)スクシン酸をn-ノニルアミン、次いでジメチルアミン塩酸塩と縮合させた後、脱メチル化とスルファモイル化を行い、化合物39を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 389.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.11-1.37 (m, 12H), 1.48 (m, 2H), 3.10 (brs, 6H), 3.23 (dt, J = 6.0, 6.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (brt, 1H).

実施例30 (化合物40)

工程30－1

4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (239 mg, 1.44 mmol) および2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル (349 mg, 1.44 mmol) をTHF (5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (52 mg, 2.2 mmol, 60%油性) を加え、室温で40分間攪

拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を減圧下濃縮し、2-フルオロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸エチル (316 mg, 収率86%, E/Z = 69/31) を得た。

FAF-MS m/z: $[M+H]^+$ 255.

E-体の^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.85 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程30－2

実施例10の工程10－3～工程10－5に準じて、2-フルオロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸エチル (E/Z = 69/31) を処理し、化合物40を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 385.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16-1.33 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 3.32 (dt, J = 5.8, 6.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 38.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (brs, 2H), 8.59 (brt, 1H).

実施例31 (化合物41)

工程31－1

(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン (453 mg, 1.20 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、-18℃でNCS (176 mg, 1.32 mmol) を加え、0.5時間攪拌した後、同温度で炭酸カリウム (415 mg, 3.01 mmol) および4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (200 mg, 1.20 mmol) を加えた。室温で15.5時間攪拌した後、不溶物をろ別し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製し、(Z)-2-クロロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチル (235 mg, 収率66%) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.57 (s, 9H), 3.49 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程31－2

(Z)-2-クロロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチル (210

mg, 0.701 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、クロロホルムでトリチュレーションし、(Z)-2-クロロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリル酸 (121 mg, 収率87%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 197.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 10.17 (brs, 1H).

工程31－3

実施例1の工程1－1および工程1－2に準じて、(Z)-2-クロロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリル酸をアミド化次いでスルファモイル化に付し、化合物41を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 403.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13-1.40 (m, 12H), 1.48 (m, 2H), 3.18 (dt, J = 5.7, 6.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

実施例32 (化合物42)

実施例31の工程31－1に準じて、(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホランをNBSで処理し、炭酸カリウムの存在下、4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドと反応させた後、得られた(Z)-2-ブロモ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチルを実施例31の工程31－2および工程31－3に準じて処理し、化合物42を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 445, 447.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13-1.35 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 3.17 (dt, J = 5.5, 6.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

実施例33 (化合物43)

実施例31の工程31－1に準じて、(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホランをNISで処理し、炭酸カリウムの存在下、4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドと反応させた後、得られた(Z)-2-ヨード-3-[4-(メトキシ

メトキシ)フェニル]アクリル酸tert-ブチルを実施例31の工程31－2および工程31－3に準じて処理し、化合物43を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 493.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16-1.47 (m, 12H), 1.59 (m, 2H), 3.37 (dt, J = 5.6, 7.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.67 (brt, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H).

実施例34（化合物44）

実施例30の工程30－1および工程30－2に準じて、4-(メトキシメトキシ)アセトフェノンを処理し、化合物44を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 399.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14-1.41 (m, 12H), 1.56 (m, 2H), 2.50 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.35 (dt, J = 6.6, 6.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

実施例35（化合物45）

工程35－1

無水THF (25 mL) に氷冷下、n-ブチルリチウム (24.4 mL, 39 mmol, 1.6 mol/L n-ヘキサン溶液)、次いで2-クロロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル (8.55 mL, 40.0 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した後、無水THF (25 mL) に溶解した4-(メトキシメトキシ)アセトフェノン (7.21 g, 40.0 mmol) を徐々に加えた。加熱還流下、8時間攪拌した後、放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 49/1) で精製し、(Z)-2-クロロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチル (0.399 g, 収率4%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 285.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程35－2

実施例10の工程10－3～工程10－5に準じて、(Z)-2-クロロ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチルを処理し、化合物45を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 417.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15-1.38 (m, 12H), 1.47 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.15 (dt, J = 5.2, 6.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.49 (brt, J = 5.2 Hz, 1H).

実施例36（化合物46）

工程36－1

実施例35の工程35－1に準じて、4-メトキシアセトフェノン（600 mg, 4.00 mmol）をn-ブチルリチウム（2.5 mL, 4.0 mmol, 1.6 mol/L n-ヘキサン溶液）で処理した2-ホスホノプロピオン酸トリエチル（0.78 mL, 3.7 mmol)で処理し、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ブテン酸エチル（132 mg, 収率14%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M]^+$ 234.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

工程36－2

実施例10の工程10－3および工程10－4に準じて、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ブテン酸エチルを処理した後、得られた(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-N-ノニル-2-ブテンアミドを実施例4の工程4－2および工程4－3に準じて脱メチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物46を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 397.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.42 (m, 12H), 1.45 (m, 2H), 1.65 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.12 (dt, J = 5.9, 6.8 Hz, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.96 (brt, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (brs, 2H).

実施例37（化合物47）

工程37－1

実施例7の工程7－1に準じて、4-ヒドロキシベンジルシアニドより得られる

4-(メトキシメトキシ)ベンジルシアニド (1.04 g, 5.85 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、グリコール酸1水和物 (0.81 g, 8.8 mmol) および炭酸カリウム (2.02 g, 14.6 mmol) を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。反応液を放冷した後、沈殿をろ取し、水 (80 mL) に溶解し、氷冷下、1 mol/L塩酸を加え、pH約3に調整した。生じた沈殿をろ取し、(Z)-3-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸 (0.78 g, 収率57%) を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 232.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 3.45 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

工程37－2

実施例1の工程1－1に準じて、(Z)-3-シアノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸をアミド化した後、実施例7の工程7－3および工程7－4に準じて脱メトキシメチル化とスルファモイル化を行い、化合物47を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 394.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11-1.37 (m, 12H), 1.46 (m, 2H), 3.18 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.14 (brs, 2H), 8.49 (brt, J = 5.9 Hz, 1H).

実施例38 (化合物48)

工程38－1

4-ヒドロキシベンゾイル酢酸メチル (3.00 g, 15.5 mmol) をDMF (60 mL) に溶解し、イミダゾール (2.10 g, 30.9 mmol) およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.79 g, 18.5 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 19/1) で精製し、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル酢酸メチル (4.81 g, 収率100%) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.24 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

工程38－2

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル酢酸メチル（4.81 g, 15.5 mmol）をTHF（60 mL）に溶解し、氷冷下、カリウムtert-ブトキシド（2.08 g, 18.5 mmol)、次いでヨウ化メチル（1.44 mL, 23.2 mmol）を加え、徐々に室温まで昇温しながら5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 19/1）で精製し、3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-2-メチル-3-オキソプロピオン酸メチル（4.02 g, 収率80%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.24 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

工程38－3

3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-2-メチル-3-オキソプロピオン酸メチル（4.02 g, 12.3 mmol）をトルエン（25 mL）に溶解し、トリメチルシリルニトリル（8.18 mL, 61.4 mmol)、次いでヨウ化亜鉛(II)（1.96 g, 6.14 mmol）を加え、室温で18.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をピリジン（30 mL）に溶解し、オキシ塩化リン（5.72 mL, 61.4 mmol）を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を放冷した後、氷および1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 19/1）で精製し、(E)-3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-3-シアノ-2-メチルアクリル酸メチル（0.129 g, 収率3%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3]^-$ 216.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.23 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.92 (s,

3H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程38－4

(E)-3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-3-シアノ-2-メチルアクリル酸メチル (59 mg, 0.18 mmol) をメタノール (2 mL) および水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (43 mg, 1.8 mmol) を加え、40℃で1.5時間攪拌した。更に、水酸化リチウム (43 mg, 1.8 mmol) を加え、同温度で4.5時間攪拌した後、メタノールを減圧下留去した。得られた残渣に氷水および1 mol/L塩酸を加え、約pH2に調整した後、HP20 (三菱化学) レジンカラムに吸着させた。水で洗浄した後、メタノールで溶出した。得られた溶出液を減圧下濃縮し、粗精製の3-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアクリル酸 (36 mg) を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程38－5

実施例1の工程1－1および工程1－2に準じて、粗精製の3-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアクリル酸をアミド化次いでスルファモイル化に付し、化合物48を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 406.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (m, 2H), 1.16-1.38 (m, 12H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

実施例39 (化合物49)

実施例23に準じて、化合物48をUV (254 nm) で照射処理し、化合物49 (1.8 mg, 収率6%) を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 406.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 0.80 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 12H), 1.55 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

実施例40 (化合物50)

工程40－1

塩化パラジウム（41 mg, 0.23 mmol）および塩化銅(II)（1.613 g, 12.00 mmol）をベンゼン（40 mL）に懸濁し、一酸化炭素気流下、tert-ブタノール(2.4 mL）に溶解した1-エチニル-4-メトキシベンゼン（528 mg, 4.00 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ別した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 15/1）で精製し、(Z)-3-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸tert-ブチル(76 mg, 収率7%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 269.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

工程40－2

実施例31の工程31－2に準じて、(Z)-3-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸tert-ブチル（72 mg, 0.27 mmol）をトリフルオロ酢酸（2 mL）で処理し、(Z)-3-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸（58 mg, 収率100%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 213.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.86 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程40－3

実施例4の工程4－2および工程4－3に準じて、(Z)-3-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸を脱メチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物50を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.11-1.36 (m, 12H), 1.42 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.09 (brs, 2H), 8.15 (m, 1H).

実施例41（化合物51および化合物59）

工程41－1

実施例24の工程24－1に準じて、4-ヒドロキシベンゾイル酢酸メチル（300 mg, 1.54 mmol）をN-メチルオクチルアミン（0.84 mL, 4.6 mmol）および

DMAP (94 mg, 0.77 mmol) で処理し、3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-オクチル-3-オキソプロピオンアミド (320 mg, 収率68%)を得た。

APCI-MS m/z: 306 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (m, 3H), 1.24 (m, 10H), 1.46 (m, 2H), 2.80 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 3.27 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 10.38 (brs, 1H).

工程41－2

実施例1の工程1－2に準じて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-オクチル-3-オキソプロピオンアミド (31 mg, 0.10 mmol) を塩化スルファモイル (23 mg, 0.20 mmol) で処理し、化合物51 (9 mg, 収率19%) および化合物59 (21 mg, 収率53%) を得た。

化合物51 (異性体比1/2)

FAB-MS m/z: 464 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (m, 3H), 1.21 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.18 (m, 1.34H), 3.37 (m, 0.66H), 6.79 (s, 0.67H), 6.85 (s, 0.33H), 7.01 (brs, 2H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1.34H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 0.66H), 8.26 (brs, 2H).

化合物59

APCI-MS m/z: 385 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (m, 10H), 1.48 (m, 2H), 2.81 (s, 1.5H), 2.95 (s, 1.5H), 3.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.17 (brs, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (brs, 2H).

実施例42 (化合物52)

工程42－1

実施例6の工程6－1に準じて、4-メトキシケイ皮酸 (1.00 g, 5.62 mmol) を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (1.30 mL, 6.79 mmol)、HOBt (1.04 g, 6.77 mmol) およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.66 g, 6.7 mmol) で処理し、(E)-N-メトキシ-3-(4-メトキシフェニ

ル)-N-メチルアクリルアミド（1.22 g, 収率99%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 222.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H).

工程42－2

(E)-N-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアクリルアミド（210 mg, 0.949 mmol）をTHF（2 mL）に溶解し、水冷下、n-オクチルマグネシウムブロミド（1.5 mL, 1 mol/L THF溶液）を加え、1.5時間攪拌した。更に、50℃で40分間攪拌した後、n-オクチルマグネシウムブロミド（1.5 mL, 1 mol/L THF溶液）を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1）で精製し、1-(4-メトキシフェニル)-ウンデセ-1-エン-3-オン（95 mg, 収率37%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 275.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10-1.38 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H).

工程42－3

実施例4の工程4－2および工程4－3に準じて、1-(4-メトキシフェニル)-ウンデセ-1-エン-3-オンを脱メチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物52を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 338.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18-1.41 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

実施例43（化合物53）

工程43－1

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[(ノニルカルバモイル)メチル]アクリル酸（70 mg, 0.19 mmol）をジクロロメタン（2 mL）およびメタノール（1 ml）の混合溶媒に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン（0.15 mL, 0.30 mmol, 2.0 mol/L n-ヘキサン溶液）を加え、室温で15分間攪拌した。更に、反応液にトリメチルシリルジアゾメタン（0.10 mL, 0.20 mmol, 2.0 mol/L n-ヘキサン溶液）を加え、同温度で15分間攪拌した後、減圧下濃縮し、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[(ノニルカルバモイル)メチル]アクリル酸メチル（76 mg, 収率100%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 376.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15-1.40 (m, 12H), 1.48 (m, 2H), 3.24 (dt, J = 6.3, 6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.35 (brt, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H).

工程43－2

実施例4の工程4－2および工程4－3に準じて、(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[(ノニルカルバモイル)メチル]アクリル酸メチルを脱メチル化次いでスルファモイル化に付し、化合物53を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 441.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12-1.34 (m, 12H), 1.39 (m, 2H), 3.05 (dt, J = 5.6, 6.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (brs, 2H).

実施例44（化合物54）

工程44－1

THF（7 mL）に懸濁した水素化ナトリウム（166 mg, 4.1 mmol, 60%油性）に、35℃でTHF（12 mL）に溶解した4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(574 mg, 3.46 mmol）およびイソシアノ酢酸エチル（0.378 mL, 3.46 mmol）を徐々に加え、5分間攪拌した。反応液を氷冷した後、10%酢酸水溶液（4.0 mL）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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、2-ホルミルアミノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸エチル（654 mg, 収率68%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 280.

工程44－2

実施例10の工程10－3～工程10－5に準じて、2-ホルミルアミノ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]アクリル酸エチルを処理し、化合物54を得た。

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 410.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13-1.42 (m, 12H), 1.56 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 5.50 (m, 0.5H), 5.77 (m, 0.5H), 6.43 (m, 0.5H), 6.60 (m, 0.5H), 6.92 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.10-7.51 (m, 5H), 8.04 (brs, 1H).

実施例45（化合物55）

工程45－1

(E)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド（50 mg, 0.15 mmol）をTHF（1 mL）に溶解し、塩化スルフリル（0.018 mL, 0.22 mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。更に、塩化スルフリル（0.018 mL, 0.22 mmol）を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 40/1）で精製し、(E)-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノ-N-ノニル-2-ブテンアミド（40 mg, 収率72%）を得た。

APIC-MS m/z: $[M-H]^-$ 361.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 6.3, 6.9 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

工程45－2

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノ-N-ノニル-2-ブテンアミド（38 mg, 0.10 mmol）を塩化スルファモイル（93 mg, 0.80 mmol）で処理し、化合物55（24 mg, 収率53%）を得た。

APIC-MS m/z: $[M+H]^+$ 442.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 3.35 (dt, J = 6.4, 6.9 Hz, 2H), 5.42 (brs, 2H), 6.32 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.0, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H).

実施例46（化合物56）

工程46－1

(E)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ノニル-2-ブテンアミド（54 mg, 0.16 mmol）をクロロホルム（2 mL）に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムトリブロミド（86 mg, 0.18 mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 20/1）で精製し、(E)-3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノ-N-ノニル-2-ブテンアミド（16 mg, 収率24%）を得た。

APIC-MS m/z: $[M-H]^-$ 405, 407.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 5.9, 6.7 Hz, 2H), 5.98 (brs, 1H), 6.29 (brt, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

工程46－2

実施例1の工程1－2に準じて、(E)-3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノ-N-ノニル-2-ブテンアミド（14 mg, 0.034 mmol）を塩化スルファモイル（80 mg, 0.69 mmol）で処理し、化合物56（10 mg, 収率62%）を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 486, 488.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11-1.45 (m, 12H), 1.58 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.35 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 5.36 (brs, 2H), 6.30 (brt, 1H), 7.40 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz,

1H).

実施例47（化合物57）

工程47－1

トリフェニルホスフィンオキシド（430 mg, 1.55 mmol）を1,2-ジクロロエタン（3 mL）に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸（0.260 mL, 1.55 mmol）の1,2-ジクロロエタン溶液（3 mL）を加え、0℃で15分間攪拌した。次いで4-ヒドロキシベンゾイル酢酸メチル（200 mg, 1.03 mmol）の1,2-ジクロロエタン溶液（2.5 mL）およびトリエチルアミン（0.431 mL, 3.09 mmol）を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。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、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 20/1、次いでn-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1）で精製し、(4-ヒドロキシフェニル)プロピン酸メチル（45 mg, 収率25%）を得た。

ESI-MS m/z: 177 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

工程47－2

(4-ヒドロキシフェニル)プロピン酸メチル（44 mg, 0.25 mmol)をメタノール(2.2 mL)に溶解し、3 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（0.24 mL, 0.72 mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、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。得られた有機層を減圧下濃縮し、(4-ヒドロキシフェニル)プロピン酸（38 mg, 収率93%)を得た。

APCI-MS m/z: 161 $[M-H]^-$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ (ppm): 5.00 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

工程47－3

実施例1の工程1－1および工程1－2に準じて、(4-ヒドロキシフェニル)プロピン酸をアミド化次いでスルファモイル化に付し、化合物57を得た。

ESI-MS m/z: 367 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (m, 12H), 1.42 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

実施例48（化合物58）

実施例41の工程41－1および工程41－2に準じて、4-ヒドロキシベンゾイル酢酸メチルをアミド化次いでスルファモイル化に付し、化合物58を得た。

APCI-MS m/z: 385 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.25 (m, 12H), 1.40 (m, 2H), 3.05 (m, 1.4H), 3.16 (m, 0.6H), 3.87 (m, 0.7H), 5.74 (s, 0.3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1.4H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1.4H), 8.11 (m, 1H), 8.18 (brs, 2H).

以下に、実施例で用いられる化合物の合成法を記載する。

参考例1［2-(2-ブトキシエトキシ)エチルアミン］

工程1－1

(2-ブトキシエトキシ)酢酸（1.02 g, 5.78 mmol）をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、塩化オキザリル（2.52 mL, 28.9 mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を1,4-ジオキサン（10 mL）に溶解し、氷冷下、0.5 mol/Lアンモニア-1,4-ジオキサン溶液（60 mL）に加え、室温で19時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。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、減圧下溶媒を留去し、2-(2-ブトキシエトキシ)アセトアミド（0.94 g, 収率92%）を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 176.

工程1－2

2-(2-ブトキシエトキシ)アセトアミド（922 mg, 5.26 mmol）をTHF (20 mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（420 mg, 11.1 mmol）を懸濁したTHF（20 mL）に加え、同温度で1時間撹拌した。更に、室温で6時間撹拌した後、硫酸ナトリウム10水和物（8.90 g, 27.6 mmol）を加え、撹拌した。不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去し、2-(2-ブトキシエトキシ)エチルアミン

(779 mg, 収率92%)を得た。

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 162.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.72 (m, 4H), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.40-3.78 (m, 8H).

参考例2 [2-シアノ-N-デシルアセトアミド]

実施例1の工程1－1に準じて、シアノ酢酸 (505 mg, 5.93 mmol) をEDCI (1.71 g, 8.90 mmol)、HOBt (1.36 g, 8.90 mmol) およびn-デシルアミン (1.78 mL, 8.91 mmol) で処理し、2-シアノ-N-デシルアセトアミド (774 mg, 収率58%) を得た。

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 223.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 1.15-1.38 (m, 14H), 1.54 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 5.8, 7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 6.06 (brt, 1H).

参考例3 [2-シアノ-N-ノニルアセトアミド]

実施例1の工程1－1に準じて、シアノ酢酸 (10.00 g, 117.6 mmol) をEDCI (33.81 g, 176.4 mmol)、HOBt (27.01 g, 176.4 mmol) およびn-ノニルアミン (25.5 mL, 141 mmol) で処理し、2-シアノ-N-ノニルアセトアミド (13.69 g, 収率55%) を得た。

FAB-MS m/z: $[M+H]^+$ 211.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08-1.42 (m, 12H), 1.54 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 6.09 (brs, 1H).

製剤例1 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1	5 mg
ラクトース	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

製剤例2 (顆粒剤)

常法により、次の組成からなる顆粒剤を調製する。

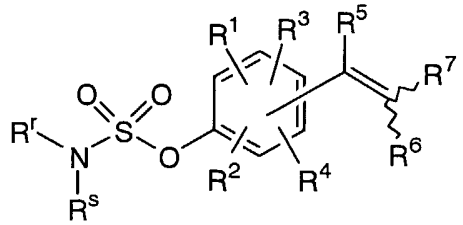
化合物2	5 mg
ラクトース	280 mg

産業上の利用可能性

本発明により、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防に有用なアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

請求の範囲

1. 式（I）



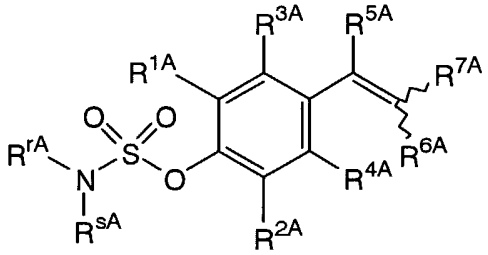
(I)

{式中、R^rおよびR^sは同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、R^1、R^2、R^3およびR^4は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、OR^8［式中、R^8は水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは$SO_2NR^{ra}R^{sa}$（式中、R^{ra}およびR^{sa}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）を表す］、COR^9［式中、R^9は水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシまたは$NR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}およびR^{11}は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表す）を表す］または$NR^{12}R^{13}$［式中、R^{12}は水素原子または低級アルキルを表し、R^{13}は水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは$SO_2NR^{rb}R^{sb}$（式中、R^{rb}およびR^{sb}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）を表す］を表し、R^5は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rc}R^{sc}$（式中、R^{rc}およびR^{sc}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）、COR^{14}［式中、R^{14}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、OR^{15}（式中、R^{15}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または$NR^{16}R^{17}$（式中、R^{16}およびR^{17}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シク

ロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］、$NR^{18}R^{19}$（式中、R^{18}およびR^{19}は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルを表す）、$NR^{20}COR^{21}$（式中、R^{20}およびR^{21}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）またはSO_2R^{22}（式中、R^{22}は置換もしくは非置換のアルキルを表す）を表し、R^6は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記R^rおよびR^sと同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記R^{14}と同義である）、$NR^{18x}R^{19x}$（式中、R^{18x}およびR^{19x}はそれぞれ前記R^{18}およびR^{19}と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記R^{20}およびR^{21}と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記R^{22}と同義である）を表すか、R^5とR^6が一体となって結合を形成し、R^7は$X^1NR^{23}R^{24}$［式中、X^1はC=OまたはC=Sを表し、R^{23}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R^{24}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはOR^{25}（式中、R^{25}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す］またはCOR^{26}［式中、R^{26}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはOR^{27}（式中、R^{27}は水素原子、置換もしくは

非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す]を表す。ただし、（１）$-CR^5=CR^6R^7$がベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のオルト位に置換し、R^1、R^2、R^3およびR^4のいずれか一つがNH_2でベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のパラ位に置換し、R^1、R^2、R^3およびR^4の残りの基ならびにR^5が水素原子であり、かつR^6がシアノであるとき、R^7はカルボキシではなく、（２）R^1、R^2、R^3およびR^4のいずれか一つがヒドロキシまたは$OSO_2NR^{ra}R^{sa}$（式中、R^{ra}およびR^{sa}はそれぞれ前記と同義である）であり、R^1、R^2、R^3およびR^4の残りの基が水素原子であるとき、該ヒドロキシまたは該$OSO_2NR^{ra}R^{sa}$はベンゼン環上の$-OSO_2NR^rR^s$のメタ位のみに置換し、（３）R^5がヒドロキシであるとき、R^7は$X^1NR^{23}R^{24}$（式中、X^1、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）またはCO_2R^{27}（式中、R^{27}は前記と同義である）のみを表す}で表されるアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

2. 式（IA）



(IA)

[式中、R^{rA}、R^{sA}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}、R^{6A}およびR^{7A}はそれぞれ前記R^r、R^s、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7と同義であり、R^{1A}およびR^{2A}は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、OR^{8A}（式中、R^{8A}は低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）、COR^{9A}（式中、R^{9A}は前記R^9と同義である）または$NR^{12A}R^{13A}$（式中、R^{12A}およびR^{13A}はそれぞれ前記R^{12}およびR^{13}と同義である）を表す。ただし、R^{5A}がヒドロキシであるとき、R^{7A}は$X^{1A}NR^{23A}R^{24A}$（式中、X^{1A}、R^{23A}およびR^{24A}はそれぞれ前記X^1、

R^{23}およびR^{24}と同義である）またはCO_2R^{27A}（式中、R^{27A}は前記R^{27}と同義である）のみを表す］で表されるアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

3． R^{1A}およびR^{2A}が水素原子である請求の範囲2記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

4． R^{1A}およびR^{2A}の少なくとも一方がハロゲン原子である請求の範囲2記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

5． R^{5A}が水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rc}R^{sc}$（式中、R^{rc}およびR^{sc}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14}（式中、R^{14}は前記と同義である）、$NR^{18}R^{19}$（式中、R^{18}およびR^{19}はそれぞれ前記と同義である）、$NR^{20}COR^{21}$（式中、R^{20}およびR^{21}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22}（式中、R^{22}は前記と同義である）であり、R^{6A}が水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）、$NR^{18x}R^{19x}$（式中、R^{18x}およびR^{19x}はそれぞれ前記と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）である請求の範囲3または4記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

6． R^{5A}がヒドロキシである請求の範囲3または4記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

7. R^{6A}がヒドロキシである請求の範囲3または4記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

8. R^{6A}が水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アジド、イソシアノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、$OSO_2NR^{rcx}R^{scx}$（式中、R^{rcx}およびR^{scx}はそれぞれ前記と同義である）、COR^{14x}（式中、R^{14x}は前記と同義である）、$NR^{20x}COR^{21x}$（式中、R^{20x}およびR^{21x}はそれぞれ前記と同義である）またはSO_2R^{22x}（式中、R^{22x}は前記と同義である）である請求の範囲3～5のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

9. R^{6A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲3～5のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10. R^{6A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲3、4および6のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

11. R^{5A}がシアノ、ハロゲン原子、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲9記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

12. R^{5A}とR^{6A}が一体となって結合を形成する請求の範囲3または4記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

13. R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲8記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

14. R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲3、4および7のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

15. R^{6A}がシアノまたはハロゲン原子である請求の範囲3～5のいずれ

かに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

16. R^{6A}がシアノである請求の範囲６記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

17. R^{5A}が水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲１５記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

18. R^{5A}が水素原子またはアルキルである請求の範囲３または４記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

19. R^{7A}が$X^1NR^{23}R^{24}$（式中、X^1、R^{23}およびR^{24}はそれぞれと同義である）である請求の範囲２～１８のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

20. R^{7A}が$CONR^{23}R^{24}$（式中、R^{23}およびR^{24}はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲２～１８のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

21. R^{7A}が$CONR^{23a}R^{24a}$（式中、R^{23a}およびR^{24a}は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換のアルキルを表す）である請求の範囲２～１８のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

22. R^{7A}が$CONR^{23b}R^{24b}$（式中、R^{23b}およびR^{24b}は同一または異なって水素原子または炭素数7～20のアルキルを表す）である請求の範囲１８記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

23. R^{7A}が$CONR^{23c}R^{24c}$（式中、R^{23c}およびR^{24c}は同一または異なって水素原子または炭素数1～6のアルキルを表す）である請求の範囲１８記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

24. R^{3A}およびR^{4A}が水素原子である請求の範囲２～２３のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

25. R^{rA}およびR^{sA}が水素原子である請求の範囲２～２４のいずれかに

記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩。

26. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼ阻害剤。

27. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防剤。

28. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する抗腫瘍剤。

29. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防剤。

30. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防剤。

31. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する医薬。

32. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療または予防方法。

33. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防方法。

34. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む

ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防方法。

35. 請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防方法。

36. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

37. 乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群より選ばれる一つの治療または予防剤の製造のための請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

38. ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防剤の製造のための請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

39. ステロイドスルファターゼが関与する疾患の治療または予防剤の製造のための請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

40. ステロイドスルファターゼ阻害剤の製造のための請求の範囲１～２５のいずれかに記載のアリールスルファマート誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/08665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07C307/02, 327/44, 317/46, A61K31/18, 31/277, A61P5/24, 13/08, 35/00, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07C307/02, 327/44, 317/46, A61K31/18, 31/277, A61P5/24, 13/08, 35/00, 43/00

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6011024 A (Imperial College of Science Technology & Medicine), 04 January, 2000 (04.01.00), & EP 1099706 A2	1-31,36-40
X	WO 97/06793 A1 (Duguesne University of the Holy Ghost), 27 February, 1997 (27.02.97), & EP 845985 A1 & JP 11-510813 A & US 5567831 A	1-31,36-40

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 November, 2002 (12.11.02)	26 November, 2002 (26.11.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/08665

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 32-35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 32 to 35 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０８６６５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[7]　C07C307/02, 327/44, 317/46, A61K31/18, 31/277, A61P5/24, 13/08, 35/00, 43/00

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[7]　C07C307/02, 327/44, 317/46, A61K31/18, 31/277, A61P5/24, 13/08, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

REGISTRY(STN), CA(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	US 6011024 A(Imperial College of Science Technology & Medicine)2000.01.04 & EP 1099706 A2	1-31,36-40
X	WO 97/06793 A1(Duguesne University of the Holy Ghost) 1997.02.27 & EP 845985 A1 & JP 11-510813 A & US 5567831 A	1-31,36-40

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１２．１１．０２	26.11.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	前田　憲彦　印	４Ｈ　８３１８
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３	

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０８６６５

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[X] 請求の範囲 ３２－３５ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、ＰＣＴ17条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2．[ ] 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．[ ] 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[ ] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。