

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月7日 (07.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/085373 A1

(51) 国際特許分類: C07C 59/90,
43/23, 49/255, 59/64, 69/773, 69/78, 69/734, 69/738,
C07D 303/14, 317/30, A61K 31/05, 31/336, A61P 17/00,
37/08, 43/00, C09K 15/08

久豊 (KATO, Hisatoyo) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004316

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2004年3月26日 (26.03.2004)

(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2003-86818 2003年3月27日 (27.03.2003) JP
特願2003-417389
2003年12月16日 (16.12.2003) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東亜合成株式会社 (TOAGOSEI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒105-8419 東京都港区西新橋一丁目14番1号 Tokyo (JP).

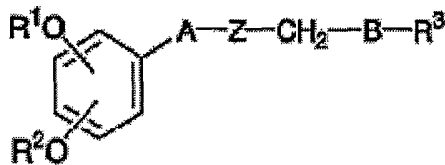
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山口 修平 (YAMAGUCHI, Shuhei) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式会社内 Ibaraki (JP). 加藤

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: NOVEL SHOGAOL COMPOUND AND TYROSINASE ACTIVITY INHIBITOR COMPRISING THE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規ショウガオール系化合物および当該化合物によるチロシナーゼ活性阻害剤



(1)

(57) Abstract: A compound highly active in, e.g., the inhibition of tyrosinase activity which is of the same class as shogaol and zingerol, which are useful in the fields of foods, medicines, quasi-drug preparations, cosmetics, etc. It is a compound represented by the following general formula (1): (1) wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl, or a protective group; R²

is hydrogen or a protective group; A and B each is alkylene; R³ is -COOR⁴ (R⁴ is a protective group), carboxy, or -CH₂OH; Z is -CO-CH=CH-, -CHOH-CH=CH-, -CHOH-1,2-epoxy-, -CO-CH₂CH₂-, -CHOH-CH₂CH₂-, -CO-CH₂CHOH-, -CHOH-CH₂CHOH-, -CO-CH₂CHOR⁵-, -CHOH-CH₂CHOR⁵-, a ketal derivative of -CO-CH=CH-, or a ketal derivative of -CO-CH₂CH₂-; and R⁵ is lower alkyl.

[続葉有]

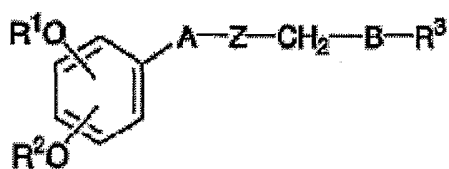
WO 2004/085373 A1



(57) 要約:

本発明は、食品、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野で有用なシヨウガオールおよびジングロールと同類の化合物であって、チロシナーゼ活性阻害性等において高活性の化合物を提供することである。

本発明は、下記一般式(1)で表わされる化合物である。



式(1)中の R^1 は水素原子、低級アルキル基または保護基であり、 R^2 は水素原子または保護基であり、AおよびBはアルキレン基であり、 R^3 は $-COOR^4$ (ここで R^4 は保護基であり)、カルボキシル基または $-CH_2OH$ であり、Zは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-1,2-$ エポキシ、 $-CO-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキルである。

明 細 書

新規ショウガオール系化合物および当該化合物によるチロシナーゼ活性阻害剤

5 <技術分野>

本発明は、食品、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野で有用なショウガオールおよびジンゲロールと類似の化学構造を有する新規な化合物およびその製造用中間体に関するものである。更には該新規化合物を有効成分とするチロシナーゼ活性阻害剤、ヒアルロン酸分解酵素阻害剤または抗酸化剤等に関するものである。

10

<背景技術>

しみ、そばかす等による色素沈着は、紫外線の暴露等に起因して表皮色素細胞内でメラニン色素が形成され、表皮に異常沈着することにより発生する。メラニン色素は、アミノ酸の一種であるL-チロシンがこの酸化酵素であるチロシナーゼの作用によりL-ドーパ

15 そしてL-ドーパキノンへと代謝され、更に各種の過程を経ることにより合成される（例えばファインケミカル誌、1999年3月15日号、「特集 美白剤の開発と製品展開」およびフレグランス ジャーナル誌、1997年9月号、「特集 最近の美白剤の研究開発動向」を参照）。従って、しみ、そばかす等による色素沈着を防止するには、メラニン色素の

20 合成に重要な役割を果たしているチロシナーゼの活性を阻害することが重要である。

従来、しみ、そばかす等の予防・改善には、胎盤抽出物、ビタミンC、ビタミンC誘導体、コウジ酸、およびアルブチン等の薬剤が使用されている。しかし、これらでは十分な効果が得られていない。また、欧米では、ハイドロキノンが色素斑の脱色を目的に用いられているが、安全性の点で問題があるために使用制限がなされている。更に最近、コウジ

25 酸にも発ガン性がある可能性が指摘されて問題となっている。

一方、ショウガオールおよびジンゲロールは、生姜抽出物の成分であり、これらには例えば、血行促進作用（特開平6-183959号公報）、体臭抑制効果（米国特許6264928号）、抗酸化効果（H.Kikuzaki, N.Nakatani, 「Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents」、*J.Food Sci.*, Vol58, No6, 1407-1410 (1993)）、保湿効果（鈴木正人監修、

「新しい化粧品機能素材 300 上巻」、311-312頁、シーエムシー出版、2002年)等を有することが知られている。またショウガオールおよびジンゲロールの生体内での代謝経路も研究されており、これらの代謝産物の構造が報告されている (H. Takahashi, 他3名, *Phytochemistry*, vol.34, 1497-1500 (1993)およびS. S. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, vol.18, 136-137 (1995))。

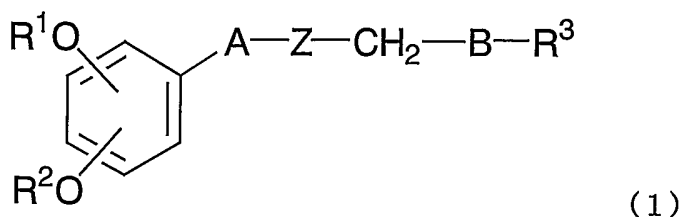
本発明者らは、ショウガオールを大量に生産できる方法について検討し、特定のショウガオールを対象とする工業的製造法を創作し、その特定のショウガオールおよびその製造法に関して特許出願 (特願2003-327574号)をしたとともに、ショウガオールにチロシナーゼ活性を阻害する性質があることを見出し報告した。しかし、この製造法によって得られるショウガオールは、水溶性が不十分なことから、人に適用することが困難な場合があり、より水溶性の大きいものが求められている。

<発明の開示>

本発明は、食品、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野で有用なショウガオールおよびジンゲロールと同類の化合物であって、チロシナーゼ活性阻害性等において従来のショウガオールおよびジンゲロールよりも一層活性の高い化合物を提供することを課題とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、ジンゲロールおよびジンゲジオールと基本構造が同一であり、公知のショウガオールおよびジンゲロールと同様な特性を有する新規な化合物を見出すとともに、更に当該化合物がチロシナーゼ活性阻害剤等として良好に作用することを見出し、本発明を完成させた。

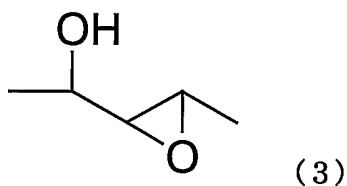
本発明は、下記一般式 (1) で表わされる化合物である。



式 (1) 中の R^1 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、 R^2 は水素原子またはフェノール性水酸基の保護基であり、Aは炭素数1~4のアル

キレン基であり、Bは炭素数1～12のアルキレン基であり、 R^3 は $-COOR^4$ （ここで
 R^4 はカルボキシル基の保護基であり）、カルボキシル基または $-CH_2OH$ であり、 R^3 が
 $-COOR^4$ のときのZは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、
 $-CHOH-1,2-$ エポキシ-、 $-CO-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、
5 $-CO-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、
 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または
 $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基であり、 R^3 がカル
ボキシル基のときのZは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-$
 $-1,2-$ エポキシ-、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、
10 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケ
タール誘導体、または $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキ
ル基であり、 R^3 が $-CH_2OH$ のときのZは $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-1,$
 $2-$ エポキシ-、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-$
 CH_2CHOR^5- 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または $-CO-CH_2$
15 CH_2- のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基である。

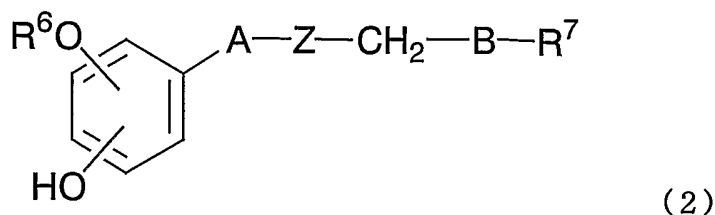
式(1)における低級アルキル基とは炭素数1～4であり、好ましくはメチル基である。
また、式(1)における $-CHOH-1,2-$ エポキシ-とは、下記式(3)で表される
ものである。



20 式(1)におけるケタール誘導体とは、非環状ケタールまたは環状ケタールであり、好
ましくは環状ケタールである。この環状ケタールとしては、カルボニル基に対してエチレ
ングリコール、1,3-プロパンジオールまたは2,2-ジメチル-1,3-プロパンジ
オールから得られるものが挙げられる。

本発明は、上記式(1)で表わされる化合物を有することを特徴とするチロシナーゼ阻
25 害剤であり、式(1)で表わされる化合物を有することを特徴とするヒアルロン酸分解酵
素阻害剤であり、式(1)で表わされる化合物を有することを特徴とする抗酸化剤である。

また本発明は、下記式(2)で表わされる化合物を含有することを特徴とするチロシナーゼ活性阻害剤、ヒアルロン酸分解酵素阻害剤及び/又は抗酸化剤である。



式(2)中の R^6 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、
 5 A は炭素数1~4のアルキレン基であり、 B は炭素数1~12のアルキレン基であり、 R^7 は $-\text{COOR}^8$ (ここで R^8 はカルボキシル基の保護基であり)、カルボキシル基または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z は $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{CHOH}-1,2\text{-エポキシ}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^9-$ 、
 10 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^9-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体、または $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体であり、 R^9 は低級アルキル基である。

＜発明を実施するための最良の形態＞

15 以下、本発明について更に詳しく説明する。

○一般式(1)で表わされる化合物について

一般式(1)において、 R^1 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基である。 R^2 は水素原子またはフェノール性水酸基の保護基である。 R^1 および R^2 のフェノール性水酸基の保護基としては、保護基の導入および除去が容易であることが好ましく、シリル型保護基、アシル型保護基、ベンジル型保護基、エーテル型保護基等が例示される。具体的には、*t*-ブチルジメチルシリル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基が好適である。

一般式(1)において、 A は炭素数1~4のアルキレン基であり、好ましくはエチレン
 25 基またはブチレン基であり、更に好ましくはエチレン基である。

一般式(1)において、 B は炭素数1~12のアルキレン基であり、好ましくは炭素数

1～9のアルキレン基であり、更に好ましくは炭素数2～6のアルキレン基である。

一般式(1)において、 R^3 は $-COOR^4$ 基(ここで R^4 はカルボキシル基の保護基であり)、カルボキシル基または $-CH_2OH$ である。カルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンジル基が好適である。更に好ましくはメチル基またはエチル基である。

一般式(1)において R^3 が $-COOR^4$ のときのZは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-1,2-エポキシ-$ 、 $-CO-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基である。また、一般式(1)において R^3 がカルボキシル基のときのZは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-1,2-エポキシ-$ 、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基である。また、一般式(1)において R^3 が $-CH_2OH$ のときのZは $-CHOH-CH=CH-$ 、 $-CHOH-1,2-エポキシ-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基である。

20

○一般式(2)で表わされる化合物について

一般式(2)において R^6 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基である。 R^6 のフェノール性水酸基の保護基としては、保護基の導入および除去が容易であることが好ましく、シリル型保護基、アシル型保護基、ベンジル型保護基、エーテル型保護基等が例示される。具体的には、*t*-ブチルジメチルシリル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基が好適である。

一般式(2)において、Aは炭素数1～4のアルキレン基であり、好ましくはエチレン基またはブチレン基であり、更に好ましくはエチレン基である。

一般式(2)において、Bは炭素数1~12のアルキレン基であり、好ましくは炭素数1~9のアルキレン基であり、更に好ましくは炭素数2~6のアルキレン基である。

一般式(2)において、R⁷は-COOR⁸(ここでR⁸はカルボキシル基の保護基であり)、カルボキシル基または-CH₂OHである。カルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンジル基が好適である。更に好ましくはメチル基またはエチル基である。

一般式(2)において、Zは-CO-CH=CH-、-CHOH-CH=CH-、-CHOH-1,2-エポキシ-、-CO-CH₂CH₂-、-CHOH-CH₂CH₂-、-CO-CH₂CHOH-、-CHOH-CH₂CHOH-、-CO-CH₂CHOR⁹-、-CHOH-CH₂CHOR⁹-、-CO-CH=CH-のケタール誘導体、または-CO-CH₂CH₂-のケタール誘導体であり、R⁹は低級アルキル基である。

一般式(1)で表わされる化合物のうち、R³が-COOR⁴であり、Zが-CO-CH=CH-である化合物(以下、式(4)化合物と呼ぶ)は、他の一般式(1)で表わされる化合物を合成する際の間体となる化合物である。

15

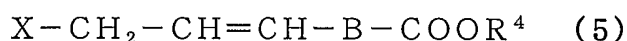
○式(4)化合物の合成法について

式(4)化合物は、式(7)で表わされる化合物(以下、式(7)化合物という。その他の式で表わされる後記の化合物についても同様に略称する)から合成することができる。この式(7)化合物は、後記する式(5)化合物と式(6)化合物との反応で得られる。そして式(5)化合物は、式(10)化合物から合成できる。この式(10)化合物は、後記する式(8)化合物と式(9)化合物との反応により得られる。

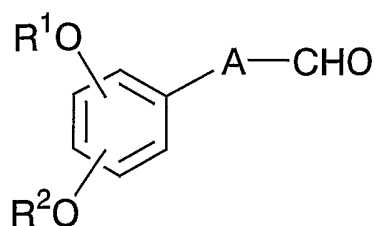
20

式(4)化合物は、下記式(5)化合物と下記式(6)化合物とを原料として下記式(7)化合物を調製し、更に下記式(7)化合物からHXを脱離させることにより製造できる。

25

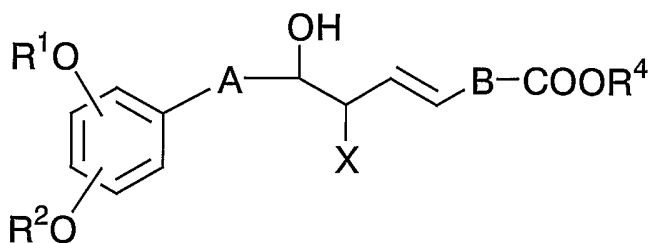


式(5)中のR⁴はカルボキシル基の保護基を、Bは炭素数1~12のアルキレン基を、Xはベンゼンスルホニル基またはトルエンスルホニル基を示す。



(6)

式(6)中の R^1 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、 R^2 は水素原子またはフェノール性水酸基の保護基であり、Aは炭素数1~4のアルキレン基を示す。



(7)

式(7)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、A、およびBは式(1)で定義したとおりであり、Xは式(5)で定義したとおりである。

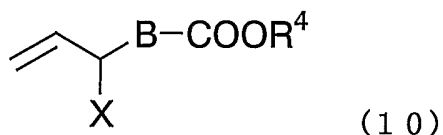
式(5)化合物は、式(10)化合物のX基の転位反応を行うことにより製造することができる。式(10)化合物は、下記式(8)化合物にアルキル金属化合物を反応させた後、下記式(9)化合物を反応させて製造することができる。



式(8)中のXは式(5)で定義したとおりである。



式(9)中の R^4 およびBは式(1)で定義したとおりであり、Iはヨウ素原子である。



(10)

式(10)中の R^4 およびBは式(1)で定義したとおりであり、Xは式(5)で定義したとおりである。

式(8)化合物とアルキル金属化合物との反応において、式(8)化合物に対してアル

キル金属化合物の割合が0.7~1.3化学当量であることが好ましく、更に好ましくは0.9~1.1化学当量である。

上記反応の温度は、-100℃~0℃が好ましく、より好ましくは-80℃~-20℃である。この反応温度が低すぎる場合は温度維持にコストがかかり、また、反応温度が高すぎる場合は副反応が進行する場合がある。

式(8)化合物とアルキル金属化合物との反応は、非プロトン性の溶媒中で行うことが好ましく、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、N,N-ジメチルプロピレンウレアおよびこれらの混合溶媒等を好適に使用することができる。

10 この反応時間は条件により異なるが、通常、数分間~数10分間である。

アルキル金属化合物としては、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム等のアルキルリチウム化合物；n-ブチルマグネシウムクロリド、s-ブチルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムクロリド、n-ブチルマグネシウムブロミド、s-ブチルマグネシウムブロミド、t-ブチルマグネシウムブロミド等のグリニャール化合物を例示することができ、n-ブチルリチウム、n-ブチルマグネシウムクロリド、n-ブチルマグネシウムブロミドを好適に使用することができる。またアルキル金属化合物に代えて金属リチウム、金属ナトリウム等のアルカリ金属類を使用してもよい。

20 上述のごとく式(8)化合物とアルキル金属化合物とを反応させたものに、引き続き、上記式(9)化合物を反応させることにより、式(10)化合物が得られる。

式(9)化合物を前記反応物に加える際の反応系の温度は、-100℃~0℃が好ましく、-80℃~-20℃が好適である。この反応温度が低すぎる場合は温度維持にコストがかかり、また、反応温度が高すぎる場合は副反応が進行する場合がある。

25 本反応時間は条件により異なるが、通常、数分間~数10分間である。

この反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(10)化合物を単離精製することができる。

式(10)化合物中のX基を転位させることにより式(5)化合物を得ることができる。

ロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオ
イル基、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、またはメトキシメチル基が好適である。

式(6)のAは炭素数1~4のアルキレン基であり、好ましくはエチレン基またはブチ
レン基であり、更に好ましくはエチレン基である。

5

式(4)化合物を得るための化合物である式(7)化合物は、前記方法等により製造で
きる式(5)化合物とアルキル金属化合物とを反応させ、引き続いて式(6)化合物を反
応させることにより製造できる。

このアルキル金属化合物としては、式(5)化合物中のカルボキシル基の保護基に対し
10 て悪影響をおよぼさないものが好ましく、例えば *t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプ
ロピルアミド、またはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドが好ましく使用できる。

このアルキル金属化合物の使用量は、基本的には式(5)化合物に対し、0.7~
1.3化学当量が好ましく、更に好ましくは、0.9~1.1化学当量である。

上記反応は、非プロトン性の溶媒中で行うことが好ましく、テトラヒドロフラン、1,
15 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ヘキサメチルホスホリ
ックトリアミド、N,N-ジメチルプロピレンウレアおよびこれらの混合溶媒等を好適に
使用することができる。

式(5)化合物とアルキル金属化合物との反応温度は、-80℃~25℃が好ましく、
より好ましくは-50℃~0℃である。この反応時間は通常数分間~数時間である。

20

上述のごとく式(5)化合物とアルキル金属化合物とを反応させたものに、引き続いて、
式(6)化合物を反応させることにより式(7)化合物を製造できる。

式(6)化合物を前記反応物に加える際の反応系の温度は、-100℃~25℃が好ま
しく、-80℃~0℃が好適である。反応時間は通常数分間~数時間が適当である。

25 この反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、
式(7)化合物を単離精製することができる。

本発明における式(4)化合物は、 π -アリアル錯体を形成する金属触媒の存在下で、上
記方法等によって製造された式(7)化合物と塩基性化合物とを作用させることにより合

成することができる。

π-アリアル錯体を形成する金属触媒としては、パラジウム錯体を好適に使用することができ、具体的には、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、塩化パラジウム(II)ノトリフェニルホスフィン混合物、酢酸パラジウム(II)ノトリフェニルホスフィン混合物、および酢酸パラジウム(II)ノトリブチルホスフィン混合物等が例示される。当該パラジウム触媒の使用量は、式(7)化合物1molに対して0.0001~1molが好ましく、更に好ましくは0.001~0.1molである。

上記塩基性化合物としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびN-メチルイミダゾール、ピリジン等の第三級アミン類が好適である。この塩基性化合物の使用量は、式(7)化合物1molに対して0.9mol以上であり、1.0mol~1.0molの範囲が好適である。なお、かかる塩基性化合物を溶媒として使用しても良い。

上記反応は溶媒の存在下で実施することが好ましく、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、N,N-ジメチルプロピレンウレア、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、グリセリンおよびこれらの混合溶媒等を使用することができ、中でも、1,2-ジクロロエタンとアルコール類との混合溶媒が好適である。

この反応温度は室温~150℃が好ましく、更に好ましくは50℃~120℃の範囲が好適である。

この反応時間としては数時間~数10時間が適当である。

この反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(4)化合物を得ることができる。

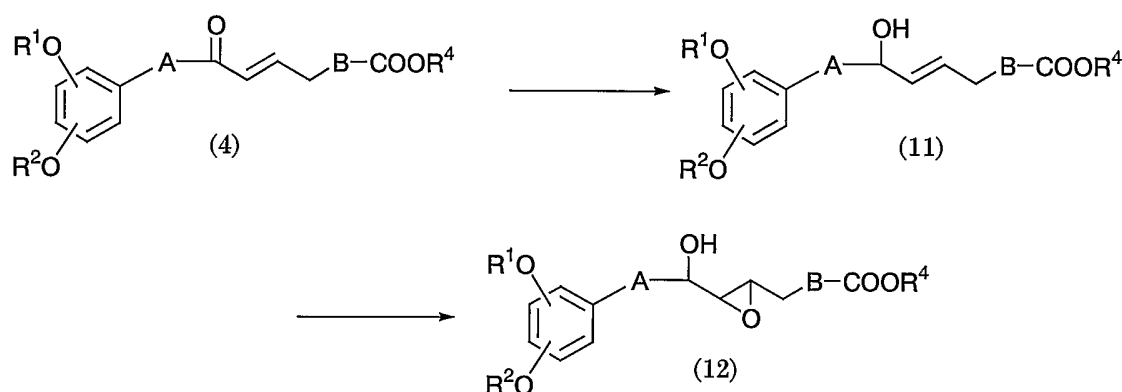
式(4)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-COOR⁸基であり、Zが-CO-CH=CH-である化合物と同じ化合物を表わしている。式(4)化合物のR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である化合物を得ることができる。

フェノール性水酸基の保護基を除去する方法は、一般に有機合成化学の分野において周

知の方法、例えばT. W. Greene., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sonsに記載の方法に準じて行うことができる。

- 5 本発明の式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{COOR}^4$ であり、Zが $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物(以下、式(11)化合物と呼ぶ)は、前述の式(4)化合物を金属水素錯化合物等で水酸基に還元することにより製造することができる。
- また一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{COOR}^4$ であり、Zが $-\text{CHOH}-1, 2\text{-エポキシ}$ である化合物(以下、式(12)化合物と呼ぶ)は、式(11)化合物をエポキシ化することで製造することができる。

式(4)から式(11)および式(12)への変換を下記に示す。



式(11)および式(12)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBは式(1)で定義したとおりである。

15

- 式(4)化合物のケトンを水酸基に還元する際の金属水素錯化合物としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等が好ましく使用できる。また水素化ホウ素ナトリウムと塩化セリウム(III)を併用する条件で反応を行うこともできる。本反応において好ましくは水素化ホウ素ナトリウムと塩化セリウム(III)を併用する条件である。本反応
- 20 においては、式(4)化合物に対して、金属水素錯化合物の割合が、0.5~1.0化学当量であることが好ましく、更に好ましくは1~2化学当量である。水素化ホウ素ナトリウムと塩化セリウム(III)とを併用する条件で還元反応を行う場合、塩化セリウム(III)の使用量は、式(4)化合物に対して0.01~5化学当量であることが好ましく、更に好

ましくは0.1～3化学当量である。

上記反応は溶媒の存在下で実施することが好ましく、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよびこれらの混合溶媒等を使用することができる。

5 式(11)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ～ 100°C が好ましく、更に好ましくは -78°C ～室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間～数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(11)化合物を得ることができる。

10 式(11)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{COOR}^8$ であり、Zが $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物を表わしている。式(11)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

15 式(11)化合物から式(12)化合物を製造する際のエポキシ化剤としては過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸およびm-クロロ過安息香酸等の過酸並びに過酸化水素およびt-ブチルヒドロペルオキシド等の過酸化物を好適に使用することができる。過酸や過酸化物の使用量は、1～10化学当量が好ましく、更に好ましくは1.1～2化学当量である。

20 上記反応は溶媒の存在下で実施することが好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、トルエン、水およびこれらの混合溶媒等を好適に使用することができる。

25 式(12)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ～ 100°C が好ましく、更に好ましくは -78°C ～ 50°C の範囲が好適である。この反応時間としては数十分間～数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(12)化合物を得ることができる。

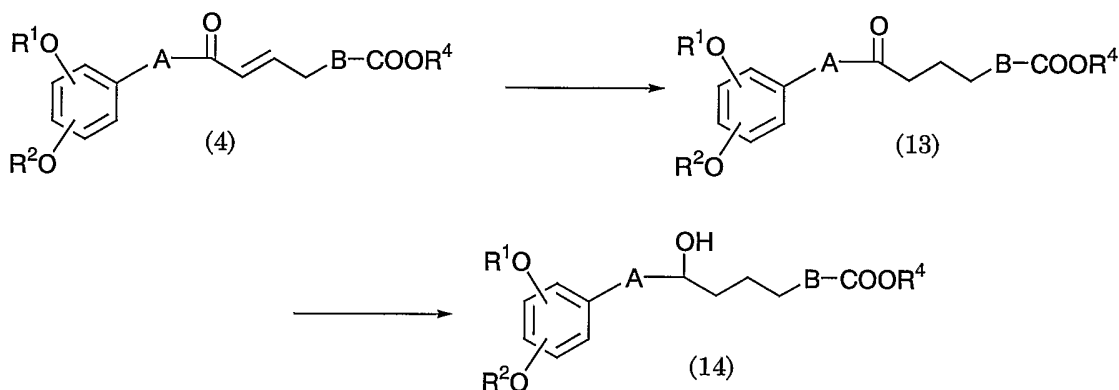
式(12)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{COOR}^8$ であり、Zが $-\text{CHOH}-1,2\text{-エポキシ}$ である化合物と同じ化合物を表わしている。式(12)化合物の R^2 がフェノール性水酸基

の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、 Z が $-CO-CH_2CH_2-$ である化合物(以下、式(13)化合物と呼ぶ)は、式(4)化合物に対して接触水素添加を行うことにより製造することができる。

また一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、 Z が $-CHOH-CH_2CH_2-$ である化合物(以下、式(14)化合物と呼ぶ)は、式(13)化合物を金属水素錯化合物で還元することにより製造することができる。

10 式(4)から式(13)および式(14)への変換を下記に示す。



式(13)および式(14)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A および B は式(1)で定義したとおりである。

15 式(13)化合物を製造する際には、パラジウム-炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、およびパラジウム-硫酸バリウム等の金属触媒を用い、反応容器内を水素雰囲気下にすることが好ましい。本反応においては、式(4)化合物に対して、金属触媒の割合が0.01~100重量パーセントであることが好ましく、更に好ましくは0.1~10重量パーセントである。

式(13)化合物を製造する際には、溶媒の存在下で実施することが好ましく、メタノール、エタノール、 n -プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、 n -ブチルアルコール、 t -ブチルアルコール、 n -ペンタン、 n -ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、

酢酸、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルプロピオンウレア、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒等を使用することができる。

式(13)化合物を製造する際の反応温度は0℃~100℃が好ましく、更に好ましくは室温~50℃の範囲が好適である。この反応時間としては数十分間~数十時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(13)化合物を得ることができる。

式(13)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-COOR⁸であり、Zが-CO-CH₂CH₂-である化合物と同じ化合物を表わしている。式(13)化合物のR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である化合物を得ることができる。

式(14)化合物を製造する際に使用する金属水素錯化合物としては、カルボキシル基の保護基に悪影響を及ぼさないものが好ましく、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等が好ましく使用できる。更に好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。本反応においては、式(13)化合物に対して金属水素錯化合物の割合が0.5~1.0化学当量であることが好ましく、更に好ましくは1~2化学当量である。

式(14)化合物を製造する際には、溶媒の存在下で実施することが好ましく、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよびこれらの混合溶媒等を使用することができる。

式(14)化合物を製造する際の反応温度は-20℃~100℃が好ましく、更に好ましくは0℃~室温の範囲が好適である。この反応時間としては数分間~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(14)化合物を得ることができる。

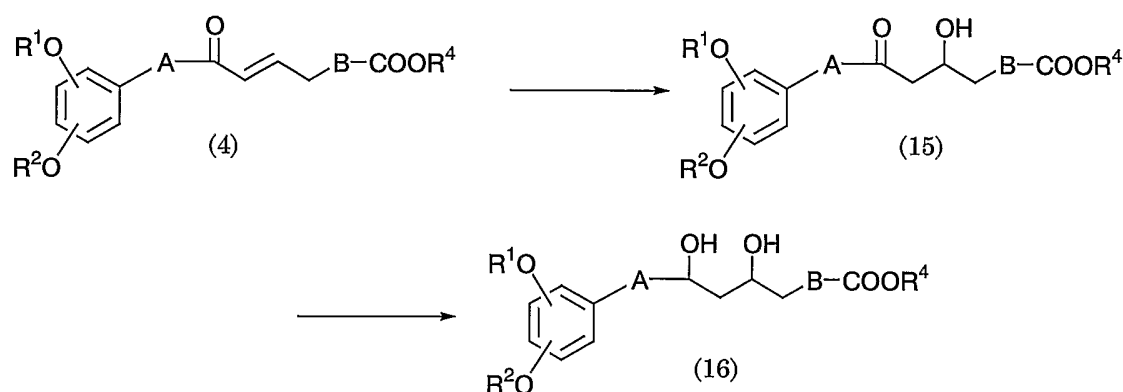
式(14)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-COOR⁸であり、Zが-CHOH-CH₂CH₂-である化合物と同じ化合物を表わしている。式(14)化合物のR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である

化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、Zが $-CO-CH_2CHOH-$ である化合物(以下、式(15)化合物と呼ぶ)は、式(4)化合物に対して水分子の付加を行うことで製造することができる。

また一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、Zが $-CHOH-CH_2CHOH-$ である化合物(以下、式(16)化合物と呼ぶ)は、式(15)化合物を金属水素錯化合物で還元することにより製造することができる。

式(4)から式(15)および式(16)への変換を下記に示す。



式(15)および式(16)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBは式(1)で定義したとおりである。

式(15)を得るため式(4)化合物に対して水分子の付加を行う際には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物を水溶液として使用することが好ましい。金属水酸化物の使用量は、式(4)化合物に対して1~10化学当量が好ましく、更に好ましくは、2~5化学当量である。またこのとき相間移動触媒を併用しても良い。この相間移動触媒としては、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリブチルアンモニウム、臭化トリオクチルメチルアンモニウム等の第四級アンモニウム塩を好ましく使用することができる。この相間移動触媒の使用量は、式(4)化合物に対して0.001~1化学当量であることが好ましく、更に好ましくは0.01~0.2化学当量である。

上記反応は溶媒の存在下で実施することが好ましく、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、トルエン、

クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、*t*-ブチルアルコール、*N*,
N-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルプロピレンウレア、ジメチルスルホキシド
およびこれらの混合溶媒等を使用することができる。

式(15)化合物を製造する際の反応温度は0℃~150℃が好ましく、更に好ましく
5 は室温~100℃の範囲が好適である。反応時間としては数時間~数十時間が適当である。
反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(1
5)化合物を得ることができる。

なお、上記水分子の付加反応の際に、 R^4 がメチル基やエチル基のようなアルキル基の
場合は、加水分解が起き、 R^4 が除去される可能性がある。このような場合は単離精製後
10 エステル化を行い、式(15)化合物を合成すれば良い。このエステル化の条件としては、
一般に有機合成化学の分野において周知の方法、例えばT. W. Greene., 「P r o
t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」, J o h n
W i l e y & S o n s に記載の方法に準じて行うことができる。

式(15)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わ
15 される化合物のうち、 R^7 が $-COOR^8$ であり、 Z が $-CO-CH_2CHOH-$ である化
合物と同じ化合物を表わしている。式(15)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護
基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である
化合物を得ることができる。

式(16)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(13)化合物から式(14)
20 化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム
である。

式(16)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(13)化合物から式(14)化
合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

式(16)化合物を製造する際の反応温度は-20℃~100℃が好ましく、更に好ま
25 しくは、0℃~室温の範囲が好適である。この反応時間としては数分間~数時間が適当で
ある。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、
式(16)化合物を得ることができる。

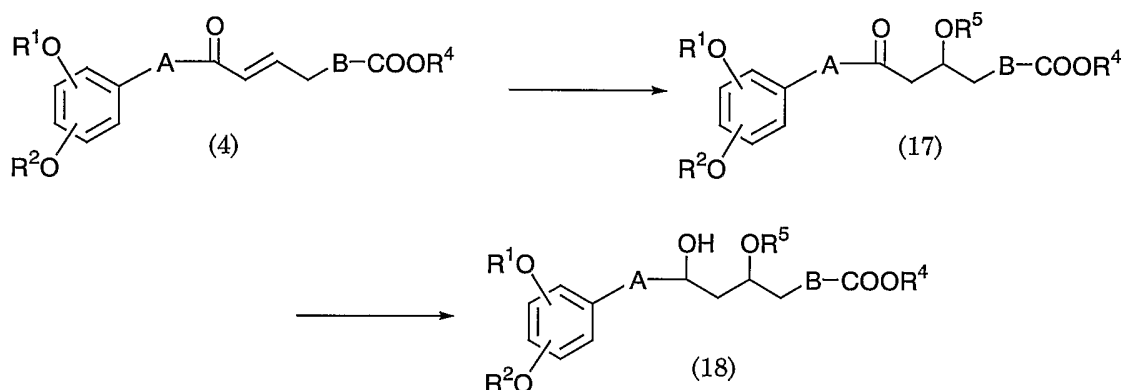
式(16)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わ
される化合物のうち、 R^7 が $-COOR^8$ であり、 Z が $-CHOH-CH_2CHOH-$ であ

る化合物と同じ化合物を表わしている。式(16)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

- 5 本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、 Z が $-CO-CH_2CHOR^5-$ である化合物(以下、式(17)化合物と呼ぶ)は、式(4)化合物に対して塩基性化合物存在下、低級アルコールの付加を行うことで製造することができる。

- また一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、 Z が
10 $-CHOH-CH_2CHOR^5-$ である化合物(以下、式(18)化合物と呼ぶ)は、式(17)化合物を金属水素錯化合物で還元することにより製造することができる。

式(4)から式(17)および式(18)への変換を下記に示す。



- 式(17)及び式(18)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A および B は式(1)で定義したとお
15 りであり、 R^5 は低級アルキル基を表わす。

- 式(4)から式(17)化合物を製造する際に使用する塩基性物質としては、水酸化ナ
トリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類を使用することが好ましい。アル
カリ金属水酸化物類の使用量は、式(4)に対して1~10化学当量が好ましく、更に好
20 ましくは、2~5化学当量である。式(4)から式(17)化合物を製造する際に使用する
低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、 n -プロピルアルコール、イソプ
ロピルアルコール、 n -ブチルアルコール等が挙げられ。また、低級アルコールを溶媒と
して使用して良い。

式(4)から式(17)化合物を製造する際の反応温度は0℃～150℃が好ましく、更に好ましくは室温～100℃の範囲が好適である。この反応時間としては数時間～数十時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(17)化合物を得ることができる。

- 5 なお、上記低級アルコールの付加反応の際に、R⁴がメチル基、エチル基のようなアルキル基の場合は、加水分解が起き、R⁴が除去される可能性があるが、そのような場合は単離精製後にエステル化を行い、式(17)化合物を合成すれば良い。このエステル化の条件としては、一般に有機合成化学の分野において周知の方法、例えばT. W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sonsに記載の方法に準じて行うことができる。

- 10 式(17)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-COOR⁸であり、Zが-CO-CH₂CHOR⁵-である化合物と同じ化合物である。式(17)化合物のうちR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である化合物
- 15 物を得ることができる。

式(17)化合物から式(18)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(13)化合物から式(14)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

- 20 式(17)化合物から式(18)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(13)化合物から式(14)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

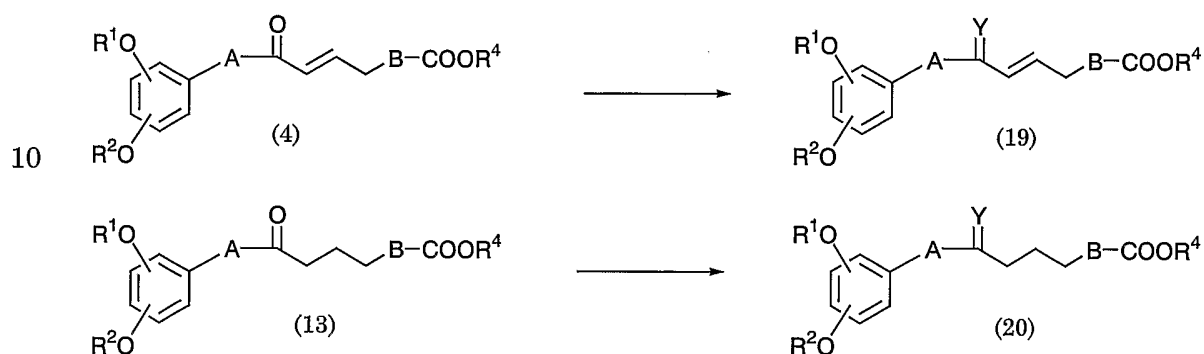
式(17)化合物から式(18)化合物を製造する際の反応温度は-20℃～100℃が好ましく、更に好ましくは0℃～室温の範囲が好適である。この反応時間としては数分間～数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(18)化合物を得ることができる。

- 25 式(18)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-COOR⁸であり、Zが-CHOH-CH₂CHOR⁵-である化合物と同じ化合物である。式(18)化合物のうちR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、Zが $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(19)化合物と呼ぶ)は、式(4)化合物を、非環状ケタールまたは環状ケタールに変換することで製造することができる。

同様の方法で一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-COOR^4$ であり、Zが $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(20)化合物と呼ぶ)は、式(13)化合物から製造できる。

式(4)から式(19)および式(20)への変換を下記に示す。



式(19)および式(20)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBは式(1)で定義したとおりであり、Yは非環状ケタールまたは環状ケタールを表す。

15 式(19)および式(20)の非環状ケタールとしては、ジメチルケタールまたはジアセチルケタール等が挙げられる。式(19)および式(20)の環状ケタールとしては、カルボニル基に対してエチレングリコール、1,3-プロパンジオールまたは2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールから得られるものが挙げられる。

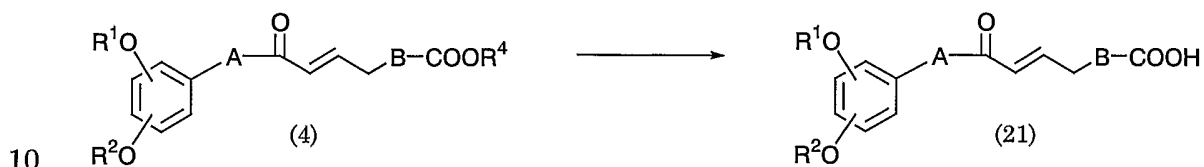
20 式(4)のケタール化反応は、一般に有機合成化学の分野において周知の方法、例えば T. W. Greene., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons に記載の方法に準じて行うことができる。

25 式(19)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-COOR^8$ であり、Zが $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。また式(20)化合物のうち R^2 が水素原子であ

る化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-COOR^8$ であり、 Z が $-CO-CH-CH-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。

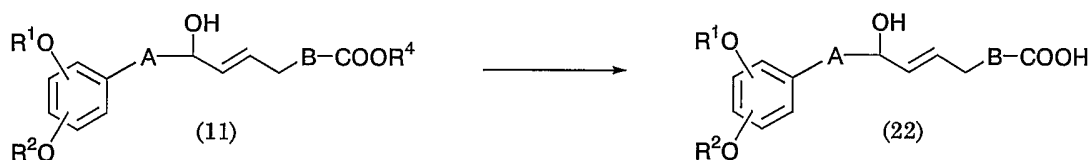
式(19)化合物または式(20)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基に保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-CO-CH=CH-$ である化合物(以下、式(21)化合物と呼ぶ)は、前述の式(4)化合物におけるカルボキシル基の保護基を取り外すことにより得られる。下記式参照。



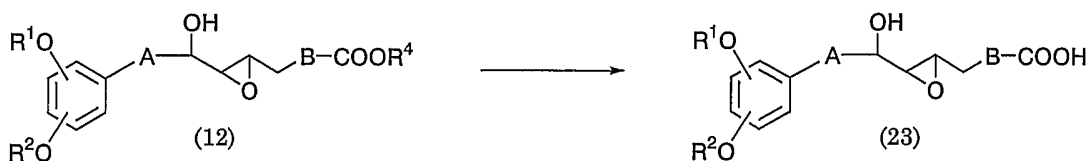
式(21)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-CHOH-CH=CH-$ である化合物(以下、式(22)化合物と呼ぶ)は、前述の式(11)化合物から合成できる。下記式参照。



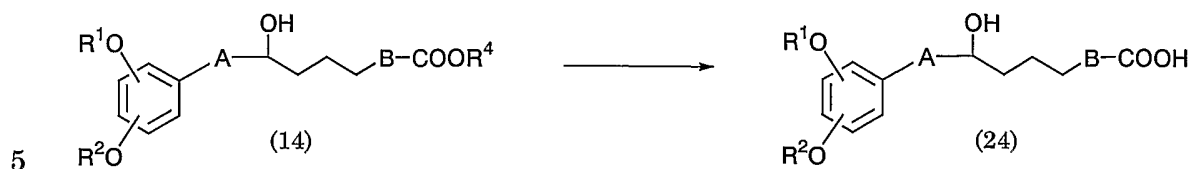
式(22)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-CHOH-1,2$ -エポキシである化合物(以下、式(23)化合物と呼ぶ)は、前述の式(12)化合物から合成できる。下記式参照。



式(23)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物(以下、式(24)化合物と呼ぶ)は、前述の式(14)化合物から合成できる。下記式参照。



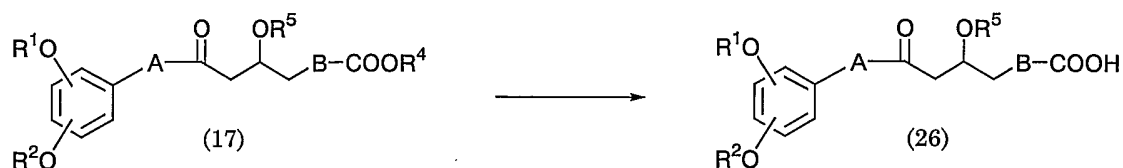
式(24)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ である化合物(以下、式(25)化合物と呼ぶ)は、前述の式(16)化合物から合成できる。下記式参照。



式(25)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

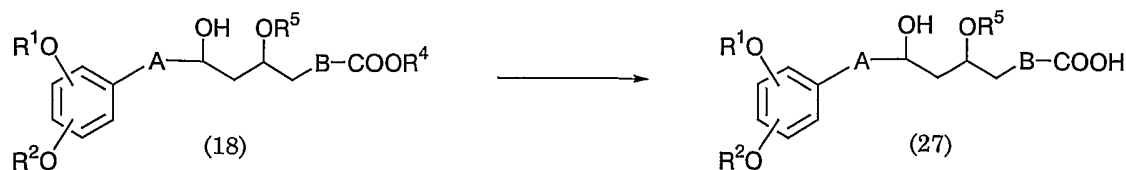
同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物(以下、式(26)化合物と呼ぶ)は、前述の式(17)化合物から合成できる。下記式参照。



式(26)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

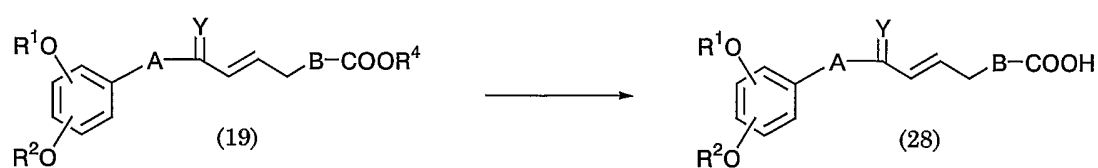
20 同様に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物(以下、式(27)化合物と呼ぶ)は、前述の式(18)化合物から合成できる。下記式参照。

23



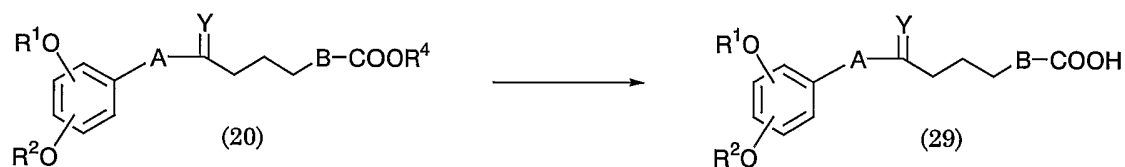
式(27)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A 、 B は式(1)で定義したとおりである。

同様にして、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(28)化合物と呼ぶ)は、前述の式(19)化合物から合成できる。下記式参照。



式(28)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B 、 Y は式(1)で定義したとおりである。

同様にして、本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(29)化合物と呼ぶ)は、前述の式(20)化合物から合成できる。下記式参照。



式(29)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B 、 Y は式(1)で定義したとおりである。

15

これらのカルボキシル基を保護した化合物(保護化合物)から保護基を取り外す反応の条件は使用する保護基の種類により異なるが、例えば、カルボキシル基の保護基がエチル基である場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ触媒存在下で除去できる。

前記アルカリ触媒の使用量は、保護化合物の R^1 、 R^2 、および R^4 の構造およびアルカリ触媒の種類により異なるが、保護化合物に対し1~10化学当量が好ましく、更に好ましくは、2~5化学当量である。このアルカリ触媒の使用量が少なすぎる場合は反応の進行が遅い場合があり、使用量が多すぎる場合は反応後の処理に多量の中和剤が必要となる

場合がある。

上記反応には溶媒を用いても良く、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルプロピレンウレア、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコールおよびこれらの混合溶媒等を好適に使用することができる。

上記反応の反応温度は、 -20°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは 0°C ~ 50°C である。反応温度が低すぎる場合は反応の進行が遅い場合があり、また反応温度が高すぎる場合は副反応が進行する場合がある。この反応時間は条件により異なるが、通常、数10分間~数時間である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、それぞれ目的の化合物を得ることができる。

式(21)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(21)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(22)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(22)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(23)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-\text{CHOH}-1, 2\text{-エポキシ}$ である化合物と同じ化合物である。式(23)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(24)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-\text{CHOH}-\text{CH}-\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(24)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護

基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(25)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(25)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(26)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物と同じ化合物である。式(26)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(27)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物と同じ化合物である。式(27)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(28)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。式(28)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

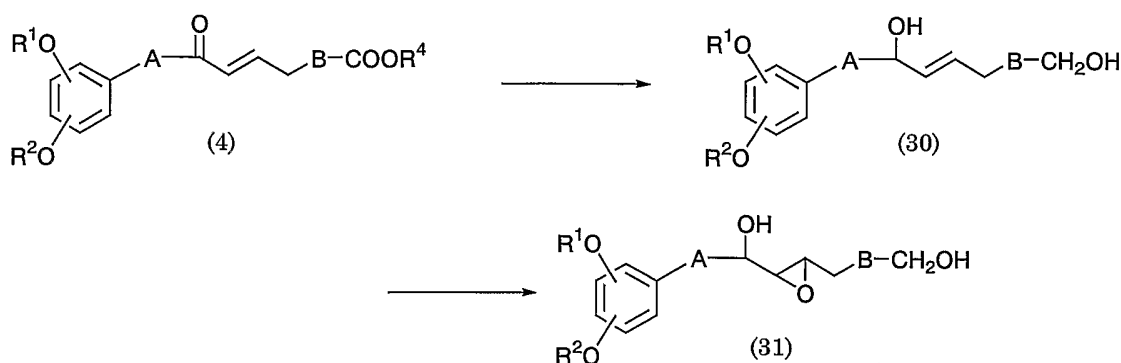
式(29)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。式(29)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が

−CHOH−CH=CH−である化合物（以下、式（30）化合物と呼ぶ）は、前述の式（4）化合物のエステルおよびケトンをアルコールに還元することで合成することができる。

また本発明の一般式（1）で表わされる化合物のうち、 R^3 が−CH₂OHであり、Zが−CHOH−1, 2−エポキシ−である化合物（以下、式（31）化合物と呼ぶ）は、式（30）化合物をエポキシ化することで合成することができる。

式（4）から式（30）および式（31）への変換を下記に示す。



式（30）および式（31）中の R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBは式（1）で定義したとおりである。

式（4）から式（30）化合物を製造する還元反応の際の条件は、式（4）の R^1 、 R^2 、 R^4 の構造により異なるが、例えば、カルボキシル基の保護基がエチル基である場合には、金属水素錯化合物または金属水素化物を使用することで、式（30）化合物が得られる。この金属水素化錯化合物としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリブトキシリチウムアルミニウム、水素化ビス（2−メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等が挙げられる。また金属水素化物は水素化ジイソブチルアルミニウム等があげられる。特に好ましく使用できる還元剤としては水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

前記還元剤の使用量は、式（4）の R^1 、 R^2 、および R^4 の構造および還元剤の種類により異なるが、式（4）で表される化合物に対し1〜10化学当量が好ましく、更に好ましくは、2〜5化学当量である。

上記還元反応は、溶媒の存在下で実施することが好ましく、テトラヒドロフラン、1, 4−ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2−ジメトキシエタン、ジグライム、トルエン、

ジクロロメタンおよびこれらの混合溶媒等を使用することができる。

上記還元反応の反応温度は -100°C ～ 80°C が好ましく、更に好ましくは、 -78°C ～室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間～数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(30)化合物

5 を得ることができる。

式(30)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(30)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物

10 物を得ることができる。

式(31)化合物を製造する際に使用するエポキシ化剤は、式(11)化合物から式(12)化合物を製造する際に使用するエポキシ化剤と同様である。

式(31)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(11)化合物から式(12)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

式(31)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ～ 80°C が好ましく、更に好ましくは -78°C ～室温の範囲が好適である。反応時間としては数十分間～数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(31)化合物を得ることができる。

15

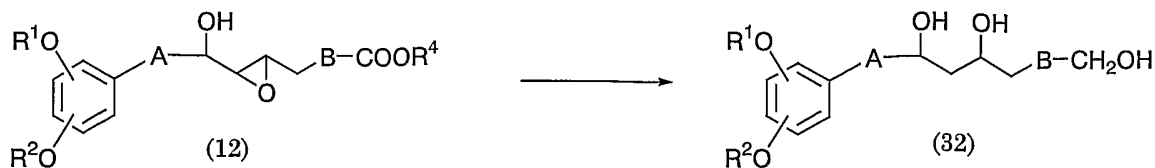
式(31)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CHOH}-1,2\text{-エポキシ}$ である化合物と同意義である。式(31)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

20

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ である化合物(以下、式(32)化合物と呼ぶ)は、前述の式(12)化合物を還元することで合成することができる。

25

式(12)から式(32)への変換を下記に示す。



式(32)中の R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBは式(1)で定義したとおりである。

式(12)化合物から式(32)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

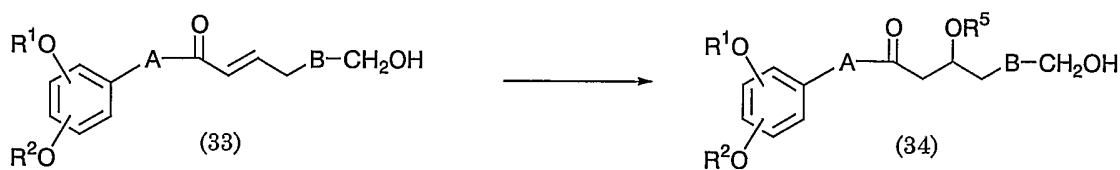
式(32)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

上記の反応温度は -100°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは -78°C ~室温の範囲が好適である。反応時間としては数分~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法により、式(32)化合物を得ることができる。

式(32)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Zが $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(32)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基であり、Zが $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物(以下、式(34)化合物と呼ぶ)は、後述する式(33)で表わされる化合物(以下、式(33)化合物と呼ぶ)に対して、塩基性化合物存在下、低級アルコールの付加を行うことで合成することができる。

式(33)から式(34)への変換を下記に示す。



式(34)中の R^1 、 R^2 、 R^5 、A、およびBは式(1)で定義したとおりである。

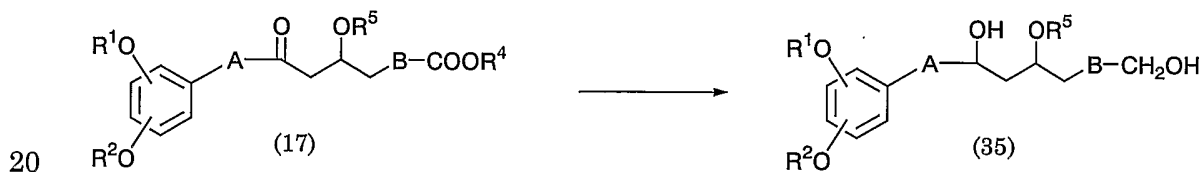
式(33)化合物から式(34)化合物を製造する際に使用する塩基性化合物は、式(4)化合物から式(17)化合物を製造する際に使用する塩基性化合物と同様である。また式(34)化合物を製造する際に使用する低級アルコールは式(4)化合物から式(17)化合物を製造する際に使用する低級アルコールと同様である。

- 5 式(34)化合物を製造する際の反応温度は0℃～150℃が好ましく、更に好ましくは室温～100℃の範囲が好適である。反応時間としては数時間～数十時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(34)化合物を得ることができる。

- 式(34)化合物のうちR²が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、R⁷が-CH₂OHであり、Zが-CO-CH₂CHOR⁵-である化合物と同じ化合物である。式(34)化合物のうちR²がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、R²が水素原子である化合物を得ることができる。

- 15 本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、R³が-CH₂OHであり、Zが-CHOH-CH₂CHOR⁵-である化合物(以下、式(35)化合物と呼ぶ)は、前述の式(17)化合物のエステルおよびケトンをアルコールに還元することで合成することができる。

式(17)から式(35)への変換を下記に示す。



式(35)中のR¹、R²、R⁴、R⁵、A、およびBは式(1)で定義したとおりである。

- 式(17)化合物から式(35)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

式(35)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

式(35)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは、 -78°C ~室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(35)化合物を得ることができる。

5

式(35)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ である化合物と同じ化合物である。式(35)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である

10

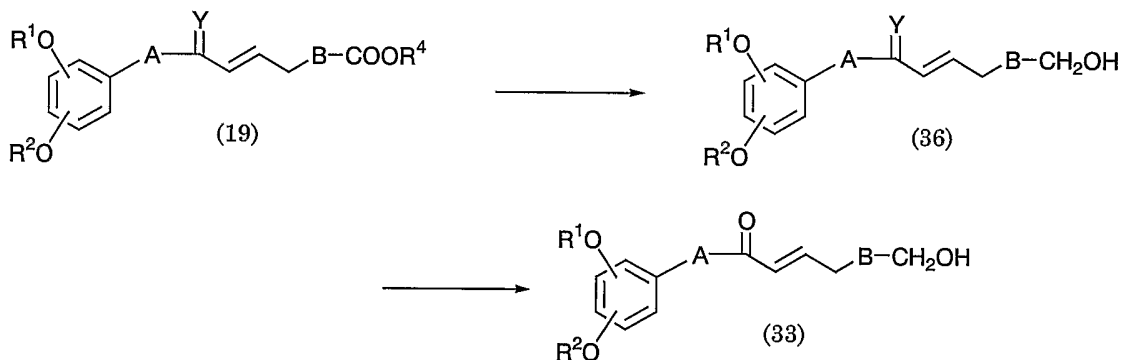
化合物を得ることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(36)化合物と呼ぶ)は、式(19)化合物のエステルをアルコールに還元することで合成することができる。

15

更に式(36)化合物のケタールを取り外すことで、前出の式(33)化合物を合成することができる。

式(19)から式(34)および式(33)への変換を下記に示す。



式(33)および式(36)中の R^1 、 R^2 、 A 、 B および Y は式(1)で定義したとおりである。

20

式(19)化合物から式(36)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

式(36)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(30)化合

物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

式(36)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは、 -78°C ~室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、

5 式(36)化合物を得ることができる。

式(36)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。式(36)化合物のうち R^2 がフェノール性水

10 酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素

原子である化合物を得ることができる。

式(36)化合物からケタールを除去する反応は、一般に有機合成化学の分野において周知の方法、例えばT. W. Greene., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sonsに記載の方法に準じて行うことができ、式(33)化合物を得ることができる。

15 式(33)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物と同じ化合物である。式(33)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

20

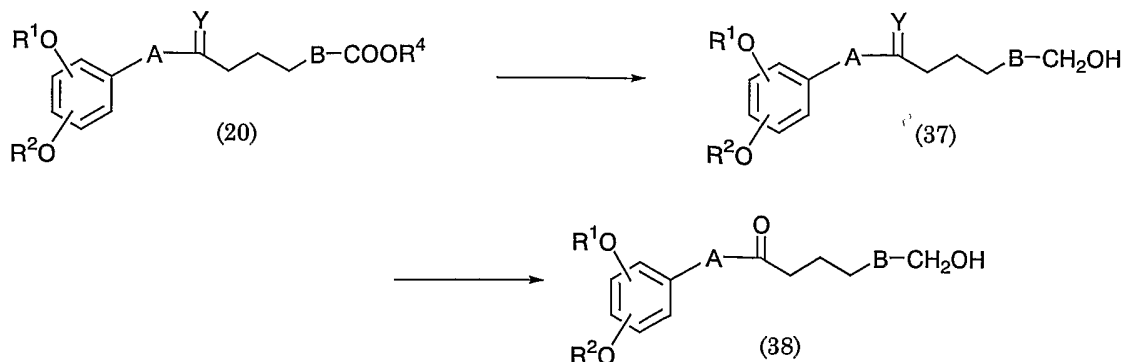
本発明の一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 Z が $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体である化合物(以下、式(37)化合物と呼ぶ)は、式(20)化合物のエステルをアルコールに還元することで合成することができる。

更に式(37)化合物のケタールを取り外すことで、式(38)で表わされる化合物(以下、式(38)化合物と呼ぶ)を合成することができる。

25

式(20)から式(37)および式(38)への変換を下記に示す。

32



式(37)および式(38)中の R^1 、 R^2 、A、BおよびYは式(1)で定義したとおりである。

- 5 式(20)化合物から式(37)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

式(37)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

- 10 式(37)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは、 -78°C ~室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法により、式(37)化合物を得ることができる。

- 式(37)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Zが $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}-$ のケタール誘導体である化合物と同じ化合物である。式(37)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

- 式(37)化合物からケタールを除去する反応は、一般に有機合成化学の分野において周知の方法、例えばT. W. Greene., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sonsに記載の方法に準じて行うことができ、式(38)化合物を得ることができる。

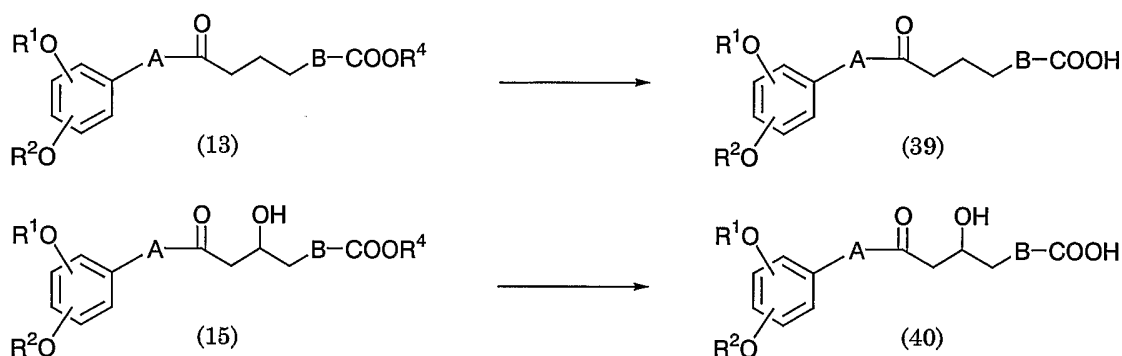
式(38)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Zが $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物

と同じ化合物である。式(38)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

- 5 本発明の式(13)化合物からカルボキシル基の保護基を取り外すことで、一般式(38)で表わされる化合物(以下、式(39)化合物と呼ぶ)を合成することができる。

同様にカルボキシル基の保護基を取り外すことで、本発明の式(15)化合物から、一般式(40)で表わされる化合物(以下、式(40)化合物と呼ぶ)を合成することができる。

- 10 式(13)から式(39)への変換および式(15)から式(40)への変換を下記に示す。



- 15 式(39)および式(40)中の R^1 、 R^2 、AおよびBは式(1)で定義したとおりである。

式(13)化合物から式(39)化合物および式(15)化合物から式(40)化合物を製造する際の反応条件は、式(4)化合物から式(21)化合物を製造する際の反応条件と同様である。

- 20 式(39)化合物および式(40)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(21)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

- 式(39)化合物および式(40)化合物を製造する際の反応温度は -20°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは 0°C ~ 50°C である。反応温度が低すぎる場合は反応の進行が遅い場合があり、また反応温度が高すぎる場合は副反応が進行する場合がある。反応時間
- 25 間は条件により異なるが、通常数10分~数時間である。反応終了後は、溶媒抽出、カラ

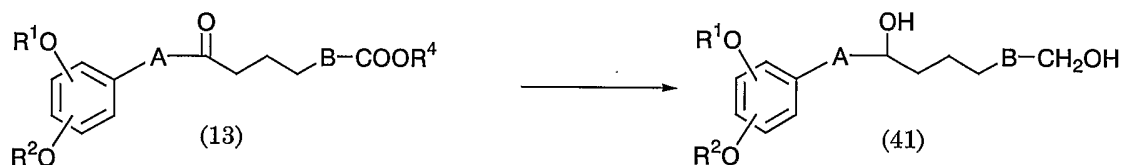
ムクロマトグラフィー等の公知の方法により、それぞれ目的の化合物を得ることができる。

式(39)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-CO-CH_2CH_2-$ である化合物と同じ化合物である。式(39)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

式(40)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 がカルボキシル基であり、Zが $-CO-CH_2CHOH-$ である化合物と同じ化合物である。式(40)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物を得ることができる。

本発明の式(13)化合物を還元すると、式(41)で表わされる化合物(以下、式(41)化合物と呼ぶ)を合成することができる。

式(13)から式(41)への変換を下記に示す。



式(41)中の R^1 、 R^2 、AおよびBは式(1)で定義したとおりである。

式(13)化合物から式(41)化合物を製造する際に使用する還元剤は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する還元剤と同様であり、好ましくは水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムである。

式(41)化合物を製造する際に使用する溶媒は、式(4)化合物から式(30)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

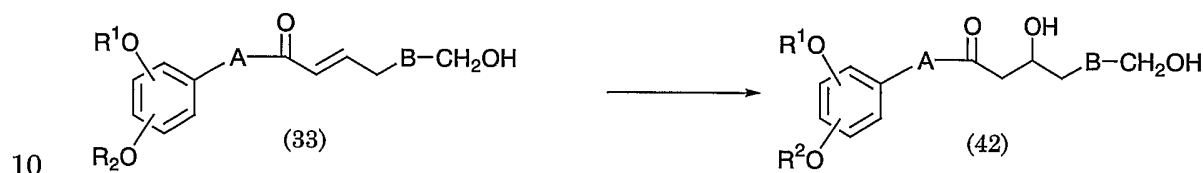
式(41)化合物を製造する際の反応温度は -100°C ~ 80°C が好ましく、更に好ましくは、 -78°C ~室温の範囲が好適である。反応時間としては数分間~数時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法により、式(41)化合物を得ることができる。

式(41)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-CH_2OH$ 基であり、 Z が $-CHOH-CH_2CH_2-$ である化合物と同じ化合物である。式(41)化合物の R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物

5 を得ることができる。

本発明の式(33)化合物に対して、水分子の付加反応を行うと一般式(42)で表わされる化合物(以下、式(42)化合物と呼ぶ)を得ることができる。

式(33)から式(42)への変換を下記に示す。



式(42)中の R^1 、 R^2 、 A 、および B は式(1)で定義したとおりである。

式(33)化合物から式(42)化合物を製造する際の反応条件としては、式(4)化合物から式(15)化合物を製造する際の反応条件と同様である。

15 式(42)化合物を製造する際の使用する溶媒は、式(4)化合物から式(15)化合物を製造する際に使用する溶媒と同様である。

式(42)化合物を製造する際の反応温度は $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ が好ましく、更に好ましくは室温から $100^{\circ}C$ の範囲が好適である。反応時間としては数時間~数十時間が適当である。反応終了後は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法により、式(4

20 2)化合物を得ることができる。

式(42)化合物のうち R^2 が水素原子である化合物は、本発明の一般式(2)で表わされる化合物のうち、 R^7 が $-CH_2OH$ であり、 Z が $-CO-CH_2CHOH-$ である化合物と同じ化合物である。式(42)化合物のうち R^2 がフェノール性水酸基の保護基である場合は、フェノール性水酸基の保護基を除去することで、 R^2 が水素原子である化合物

25 物を得ることができる。

本発明の一般式(1)および式(2)で表わされる化合物のなかには、一つ、もしくは二つの不斉炭素を有している化合物がある。これらは通常ラセミ混合物として得られるが、

必要に応じて不斉合成にて一方の光学活性体のみを合成する方法や、もしくは光学活性カラムを用いる高速液体クロマトグラフィー等の方法により、一方の光学活性体のみを分離して使用することも可能である。

- 5 本発明の一般式（１）で表わされる化合物および一般式（２）で表わされる化合物は、
L-チロシンの酸化酵素であるチロシナーゼの活性を阻害することができる。また、一般
式（１）で表わされる化合物および一般式（２）で表わされる化合物は、ヒドロキシラジ
カルの消去作用および過酸化脂質生成抑制作用をも有すると考えられる。なお、式（１）
で表される化合物の R^1 が低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、 R^2
10 がフェノール性水酸基の保護基である場合、*in vitro* でこれらの活性が発現しない
ことがある。当該化合物は生体内でこれらの活性を期待することができる。

このことから、メラニン色素の生成を抑制し皮膚等への色素沈着を抑制することが可能
と予測される。それらはいずれも、食品、医薬品、医薬部外品、化粧品等の処方に配合し
て使用することができ、しみ、そばかすの予防・改善を目的とした皮膚外用剤として使用
15 する場合は、化粧水、美容液、乳液、クリーム、パック等に配合することが好ましい。

また一般式（２）で表わされる化合物はヒアルロン酸分解酵素阻害効果、更にはフリー
ラジカル消去効果、過酸化脂質生成抑制効果があることから、食品、医薬品、医薬部外品、
化粧品等の処方に好適に配合して使用することができる。

- 20 化合物 6、12、17、22、26、27、28、29、30、31、32 および／ま
たは 33 は、チロシナーゼ活性阻害剤、ヒアルロン酸分解酵素阻害剤、抗酸化剤、ヒドロ
キシラジカル消去剤および／または過酸化脂質生成抑制剤として使用することができる。

化合物 7、8、13、18、19、23、34、35、36、37、38、39、40、
41、42、43、44、45、46、47 および／または 48 は、チロシナーゼ活性阻
25 害剤、ヒアルロン酸分解酵素阻害剤、抗酸化剤、ヒドロキシラジカル消去剤および／ま
たは過酸化脂質生成抑制剤として使用することができる。

<実施例>

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、Tsはp-トルエンシルホニル基を示す。

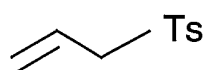
5 <合成例1>

本発明の式(4)化合物を合成するための原料として、化合物1を出発物質とし、化合物2、化合物3を経由して、化合物5を調製した。

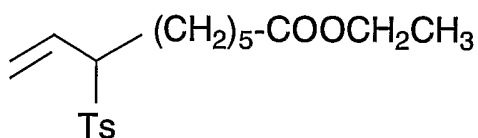
なお、化合物1は、式(8)化合物に、化合物2は、式(10)化合物に、化合物3は、式(5)化合物に、化合物4は、式(6)化合物に、化合物5は、式(7)化合物に対応する。

10

・化合物1

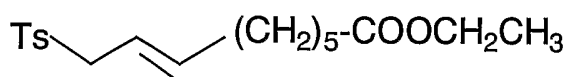


・化合物2

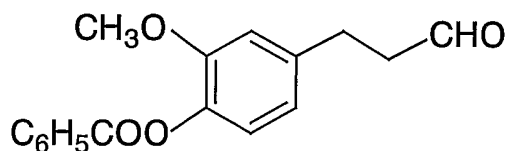


15

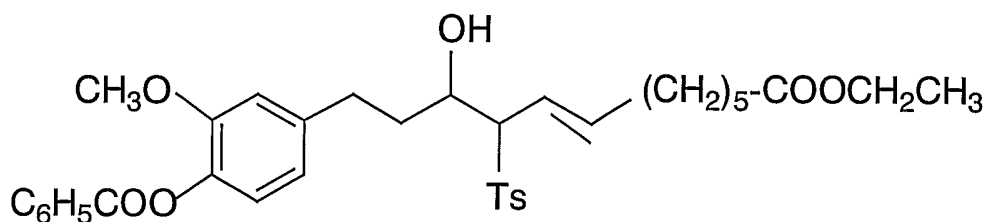
・化合物3



・化合物4



・化合物5



20

はじめに、6-ブロモヘキサン酸エチルの6-ヨードヘキサン酸エチルへの変換反応を行った。即ち、250mlのアセトンに39.1g(175mmol)の6-ブロモヘキサン酸エチルを溶解し、29.1g(175mmol)のヨウ化カリウムを加えて、20
5 時間にわたって加熱還流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、残渣を150mlの酢酸エチルエステルで抽出した。得られた有機層を蒸留水50mlで洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、47.4gの粗生成物を得た。このものの¹H-NMR分析を行った結果、本粗生成物はモル分率で約90%の6-ヨードヘキサン酸エチルを含有することが分かった。本
10 粗生成物はそのまま次工程に使用した。

つぎに、450mlのテトラヒドロフランに30.5g(155mmol)の化合物1を溶かした溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、1.56Mのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液100ml(156mmol)を滴下した。そして同温度で45分間攪拌後、上述で調製した6-ヨードヘキサン酸エチルの粗生成物
15 を50mlのテトラヒドロフランに溶かした溶液を滴下した。滴下後、同温度で10分間攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が-10℃になったところで、50mlの5%クエン酸水溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、100mlの10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、150mlの飽和食塩水および50mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、水層を50mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合
20 わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の低粘度液状の化合物49.5g(収率94%)を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.20-1.70(9H, m)、2.03-2.15(2H, m)、2.23-2.35(2
25 H, m)、2.44(3H, s)、3.43-3.55(1H, m)、4.11(2H, q)、5.04(1H, d)、5.25-5.35(1H, m)、5.53-5.68(1H, m)、7.32(2H, d)、7.70(2H, d)であった。

赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm^{-1})は、2930, 2860, 1730, 1600, 1300, 1290, 1180, 1140, 940,

670であった。

元素分析の結果は、炭素64.09%、水素7.87%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物2であることを確認した。

5 つぎに、化合物2から化合物3への変換を行った。

49.5g (146mmol)の化合物2を360mlのテトラヒドロフランおよび120mlのメタノールに溶かし、3.38g (2.92mmol)のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えた。この反応溶液を16時間にわたって加熱還流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製を行い、淡褐色の低粘度液状の化合物47.1g (95%)を得た。下記に示した¹H-NMR分析、赤外線吸収スペクトル分析、および、元素分析の結果、本品は、モル分率で73%の化合物3を含有し、残りの27%は化合物3中の炭素-炭素二重結合がシス型に配置した幾何異性体であることを確認した。

化合物3の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、
15 1.20-1.33 (7H, m)、1.50-1.60 (2H, m)、1.99 (2H, t)、
2.20-2.30 (2H, m)、2.45 (3H, s)、3.73 (2H, d)、4.08-4.15 (2H, q)、5.35-5.55 (2H, m)、7.34 (2H, d)、7.72 (2H, d)であった。

また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm^{-1})は、
20 2930, 2860, 1730, 1600, 1320, 1150, 1090, 1030, 820, 740であった。

更に、元素分析の結果は、炭素64.03%、水素7.57%であった。

つぎに化合物3から化合物5への変換を行った。

25 8.75g (25.8mmol)の化合物3を75mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、2.0Mのリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液13.0ml (26.0mmol)を滴下した。そして同温度で60分間攪拌後、7.34g (25.8mmol)の化合物4を30mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を加えた。

滴下後、同温度で30分間攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が -30°C になったところで、3.0gのクエン酸を10mlのメタノールに溶解した溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、30mlの蒸留水、50mlの飽和食塩水および50mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。この有機層を分取し、水層を50mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物6.15g(収率38%)を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.25(3H, t), 1.44-2.04(10H, m), 2.15-2.29(2H, m), 2.45(3H, s), 2.57-3.00(2H, m), 3.12-4.62(8H, m), 4.95-5.83(2H, m), 6.71-6.88(2H, m), 6.97-7.06(1H, m), 7.34(2H, d), 7.45-7.54(2H, m), 7.58-7.77(3H, m), 8.20(2H, d)であった。

また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm^{-1})は、3510, 2940, 2860, 1740, 1600, 1510, 1290, 1270, 1200, 1140, 1061, 1030, 710であった。

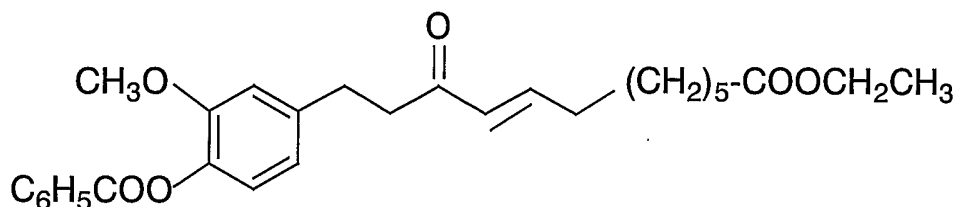
更に、元素分析の結果は、炭素67.27%、水素6.95%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物5であることを確認した。

20 <実施例1>

上述の合成例1で得た化合物5を原料として、本発明の化合物6を調製した。

・化合物6



5.00g(8.03mmol)の化合物5を120gの1,2-ジクロロエタン、40gのイソプロピルアルコール、および、40gのグリセリンに溶解した溶液に、3.40ml(24.4mmol)のトリエチルアミン、105mg(0.400mmol)の

トリフェニルホスフィン、および462mg (0.400mmol) のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えて、バス温100℃で16時間攪拌した。放冷、濃縮後、100mlの蒸留水、50mlの飽和食塩水、および、50mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、30mlの飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層を30mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物1.45g (収率39%)を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.25 (3H, t), 1.30-1.53 (6H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 2.16-2.32 (4H, m), 2.84-3.00 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, q), 6.11 (1H, d), 6.77-6.88 (3H, m), 7.05 (1H, d), 7.46-7.53 (2H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.21 (2H, d)であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、2930, 2860, 1730, 1700, 1670, 1630, 1600, 1510, 1270, 1200, 1150, 1060, 1030, 710であった。

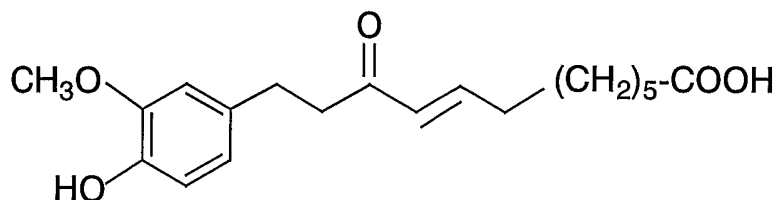
更に、元素分析の結果は、炭素71.81%、水素7.25%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物6であることを確認した。

20 <実施例2>

実施例1で得た化合物6を原料として、本発明の化合物7を調製した。

・化合物7



467mg (1.00mmol) の化合物6を7mlの1,4-ジオキサソランに溶解した溶液に3mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、攪拌した。4時間攪拌後、3mlの1N塩酸を加えて中和した。反応溶液に30mlの飽和食塩水を加え、10mlのクロ

クロロホルムによる抽出を3回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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により精製し、無色結晶性の化合物174mg (52%)を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.50 (6H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 2.19 (2H, q), 2.34 (2H, t), 2.79-2.90 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.08 (1H, d), 6.64-6.85 (4H, m), であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3530, 2930, 2850, 1700, 1660, 1640, 1520, 1280, 1230, 1030であった。

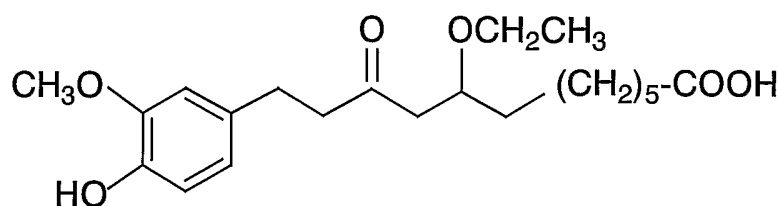
更に、元素分析の結果は、炭素68.48%、水素8.11%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物7であることを確認した。

<実施例3>

実施例1で得た化合物6を原料として、本発明の化合物7および化合物8の混合物を得た。

・化合物8



467mg (1.00mmol)の化合物6を7mlのエタノールに溶解した溶液に、3mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。3時間攪拌後、3mlの1N塩酸を加えて反応を停止した。反応溶液に30mlの飽和食塩水を加え、10mlのクロロホルムによる抽出を3回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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により精製し、淡黄色中粘度液状の化合物237mgを得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルを解析した結果、化合物7、および、化合物7の二重結合に溶媒として使用したエタノールが付加した化合物8の混合

物（化合物 7 と化合物 8 の存在モル比は 3 5 : 6 5）であることを確認した。なお、化合物 8 中のエトキシ基のケミカルシフト値は 1. 1 2 (3 H, t) および 3. 3 5 - 3. 5 0 (2 H, m) であり、エトキシ基が結合した CH のケミカルシフト値は 3. 6 8 - 3. 7 8 (1 H, m) であった。

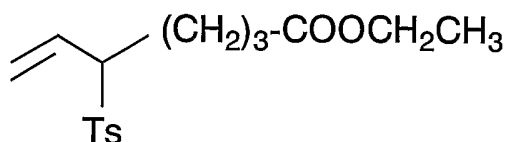
5

<合成例 2>

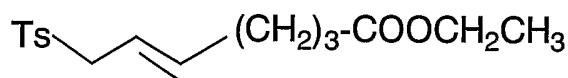
式 (4) 化合物を得るための原料として、合成例 1 と同様にして化合物 1 を出発物質とし、化合物 9、化合物 1 0 を経由して、化合物 1 1 を調製した。

・化合物 9

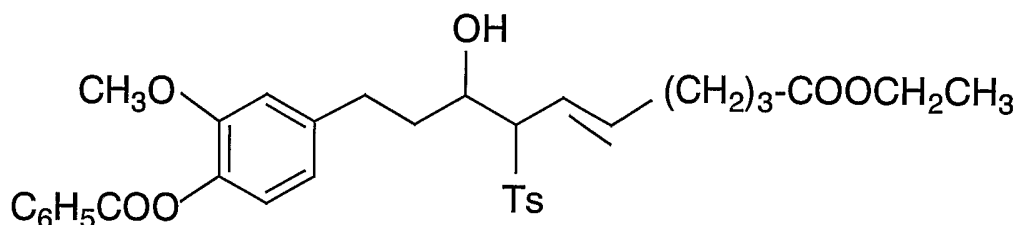
10



・化合物 1 0



・化合物 1 1



15

はじめに、4-ブロモ酪酸エチルの4-ヨード酪酸エチルへの変換反応を行った。

2 5 0 m l のアセトンに 3 4. 2 g (1 7 5 m m o l) の 4-ブロモ酪酸エチルを溶解し、2 9. 1 g (1 7 5 m m o l) のヨウ化カリウムを加えて、2 0 時間にわたって加熱還流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、残渣を 1 5 0 m l の酢酸エチルエステルで抽出した。得られた有機層を蒸留水 5 0 m l で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、4 3. 2 g の粗生成物を得た。1 H-NMR 分析を行った結果、本粗生成物はモル分率で 9 2 % の 4-ヨード酪酸エチルを含有することがわかった。本粗生成物をそのまま次工程に使用した。

つぎに、450 ml のテトラヒドロフランに30.5 g (155 mmol) の化合物1
を溶かした溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、1.5
6 Mのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液100 ml (156 mmol) を滴下した。
そして同温度で45分間攪拌後、上述のごとく調製した4-ヨード酪酸エチルの粗生成物
5 を50 ml のテトラヒドロフランに溶かした溶液を滴下した。滴下後、同温度で10分間
攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が-10℃になったところで、50 ml の5%
クエン酸水溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、100 ml の10%チオ
硫酸ナトリウム水溶液、150 ml の飽和食塩水および50 ml の酢酸エチルエステルを
加えて分配した。有機層を分取し、水層を50 ml の酢酸エチルエステルで抽出した。合
10 わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の低粘度液状の化合物46.0 g (収率96%)
を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.
23 (3H, t)、1.52-1.63 (1H, m)、1.65-1.80 (2H, m)、2.
15 07-2.15 (1H, m)、2.25-2.37 (2H, m)、2.44 (3H, s)、3.
45-3.55 (1H, m)、4.10 (2H, q)、5.08 (1H, d)、5.31 (1
H, d)、5.57-5.66 (1H, m)、7.32 (2H, d)、7.70 (2H, d)
であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、
20 2980, 2930, 1730, 1600, 1300, 1290, 1140, 1090,
820, 670であった。

更に、元素分析の結果は、炭素61.73%、水素6.92%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物9であることを確認した。

25 つぎに、化合物9から化合物10への変換を行った。

すなわち、46.0 g (148 mmol) の化合物9を360 ml のテトラヒドロフラン
および120 ml のメタノールに溶かし、3.42 g (2.96 mmol) のテトラキス
トリフェニルホスフィンパラジウムを加えた。この反応溶液を16時間にわたって加熱還
流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィーによる精製を行い、淡褐色の低粘度液状の化合物 41.0 g (89%) を得た。下記に示した¹H-NMR分析、赤外線吸収スペクトル分析、および、元素分析の結果、本品は、モル分率で81%の化合物10を含有し、残りの19%は化合物10中の炭素-炭素二重結合がシス型に配置した幾何異性体であることを確認した。

5 化合物10の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.25 (3H, t)、1.57-1.65 (2H, m)、2.03-2.10 (2H, m)、2.20 (2H, t)、2.44 (3H, s)、3.73 (2H, d)、4.12 (2H, q)、5.37-5.55 (2H, m)、7.33 (2H, d)、7.73 (2H, d)であった。

10 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、2980, 2930, 1730, 1600, 1320, 1300, 1150, 1090, 820, 740であった。

更に、元素分析の結果は、炭素61.81%、水素7.01%であった。

15 化合物10から化合物11を調製した。

すなわち、6.63 g (21.4 mmol) の化合物10を65 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、2.0 Mのリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液11.0 ml (22.0 mmol) を滴下した。そして同温度で60分間攪拌後、6.

20 09 g (21.4 mmol) の化合物4を25 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を加えた。滴下後、同温度で30分間攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が-20℃になったところで、3.0 gのクエン酸を10 ml のメタノールに溶解した溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、30 ml の蒸留水、50 ml の飽和食塩水および50 ml の酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、水層を50 ml の酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物4.33 g (収率34%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.24 (3H, t), 1.38-2.50 (11H, m), 2.59-3.00 (2H, m),

3. 15-4. 58 (8H, m), 5. 08-5. 86 (2H, m), 6. 69-6. 91 (2H, m), 7. 00-7. 12 (1H, m), 7. 28-7. 38 (2H, m), 7. 45-7. 55 (2H, m), 7. 58-7. 79 (3H, m), 8. 21 (2H, d) であつた。

- 5 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があつた波数 (cm^{-1}) は、3510, 2940, 1730, 1600, 1510, 1290, 1270, 1150, 1060, 710であつた。

更に、元素分析の結果は、炭素66. 53%、水素6. 58%であつた。

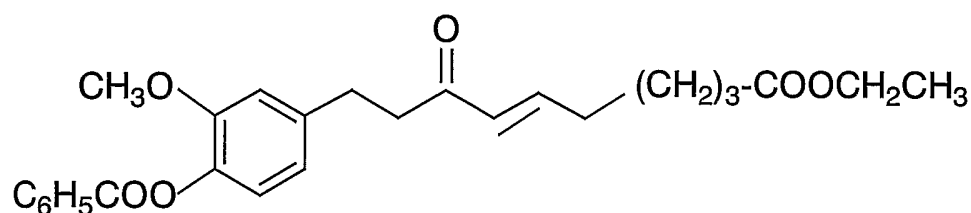
以上の分析により、得られた化合物が化合物11であることを確認した。

10

<実施例4>

合成例2で得た化合物11を原料として、本発明の化合物12を調製した。

・化合物12



- 15 3. 57 g (6. 00 mmol) の化合物11を90 gの1, 2-ジクロロエタン、30 gのイソプロピルアルコール、および、30 gのグリセリンに溶解した溶液に、2. 50 ml (17. 9 mmol) のトリエチルアミン、78. 7 mg (0. 300 mmol) のトリフェニルホスフィン、および347 mg (0. 300 mmol) のテトラキストリ
- 20 フェニルホスフィンパラジウムを加えて、バス温100℃で16時間攪拌した。放冷、濃縮後、80 mlの蒸留水、40 mlの飽和食塩水、および、40 mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、25 mlの飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層を25 mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物613 mg (収率23%) を得た。

- 25 本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1. 25 (3H, t), 1. 46-1. 56 (2H, m), 1. 61-1. 72 (2H, m), 2.

2.1–2.35 (4H, m), 2.86–3.00 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.13 (2H, q), 6.12 (1H, d), 6.77–6.87 (3H, m), 7.03–7.08 (1H, d), 7.47–7.54 (2H, m), 7.59–7.66 (1H, m), 8.21 (2H, d) であった。

- 5 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、2940, 1740, 1670, 1630, 1600, 1510, 1270, 1200, 1150, 1060, 710 であった。

更に、元素分析の結果は、炭素70.91%、水素7.17%であった。

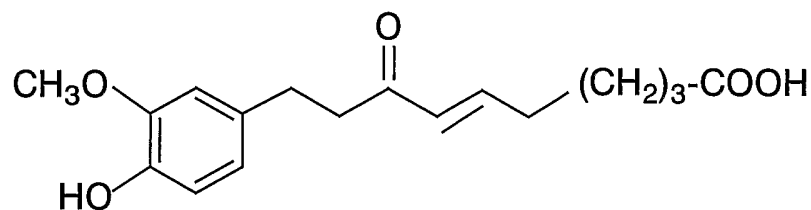
以上の分析により、得られた化合物が化合物12であることを確認した。

10

<実施例5>

上記の実施例4で得た化合物12を原料として、本発明の化合物13を調製した。

・化合物13



- 15 439mg (1.00mmol) の化合物12を7mlの1,4-ジオキサンに溶解した溶液に3mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、攪拌した。4時間攪拌後、3mlの1N塩酸を加えて中和した。反応溶液に30mlの飽和食塩水を加え、10mlのクロロホルムによる抽出を3回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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により精製し、淡黄色の中粘度液状化合物90.0mg (29%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.46–1.56 (2H, m), 1.60–1.72 (2H, m), 2.23 (2H, q), 2.38 (2H, t), 2.79–2.91 (4H, m), 3.86 (3H, s), 6.10 (1H, d), 6.64–6.85 (4H, m), であった。

- 25 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3400, 2940, 1710, 1660, 1630, 1520, 1270, 1240,

1150, 1030, 820, 720であった。

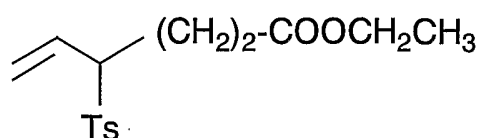
更に、元素分析の結果は、炭素66.90%、水素7.11%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物13であることを確認した。

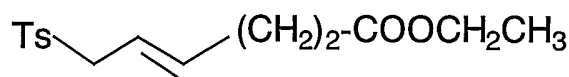
5 <合成例3>

本発明の式(4)化合物を得るための原料として、合成例1と同様にして、化合物1を出発物質とし、化合物14、化合物15を経由して、化合物16を調製した。

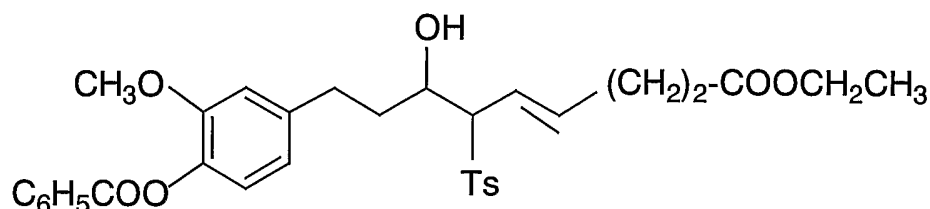
・化合物14



10 ・化合物15



・化合物16



15 はじめに、化合物1から化合物14への変換を行った。

80mlのトルエンに4.91g(25.0mmol)の化合物1および656mg(2.50mmol)のトリフェニルホスフィンを溶かした溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、2.0Mのリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタネ-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液13.0ml(26.0mmol)を滴下した。そして同温度で30分間攪拌後、3.00ml(27.7mmol)のアクリル酸エチル

20 チルエステルを15mlのトルエンに溶かした溶液を滴下した。滴下後、同温度で30分間攪拌後、3.0gのクエン酸を10mlのメタノールに溶かした溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、60mlの飽和食塩水および50mlの酢酸エチルエス

ルを加えて分配した。有機層を分取し、水層を20mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の低粘度液状の化合物2.99g(収率40%)を得た。

- 5 本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23(3H, t)、1.80-2.00(1H, m)、2.30-2.49(6H, m)、3.64(1H, dt)、4.10(2H, d)、5.10(1H, d)、5.33(1H, d)、5.56-5.68(1H, m)、7.33(2H, d)、7.71(2H, d)であった。

- 10 また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm^{-1})は、2980, 1730, 1600, 1380, 1290, 1150, 1090, 940, 820, 670であった。

更に、元素分析の結果は、炭素60.97%、水素6.75%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物14であることを確認した。

- 15 つぎに、化合物14から化合物15への変換を行った。

- 4.75g(16.0mmol)の化合物14を36mlのテトラヒドロフランおよび12mlのメタノールに溶かし、277mg(0.240mmol)のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えた。この反応溶液を6時間にわたって加熱還流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡褐色の低粘度液状の化合物3.64g(77%)を得た。下記に示した¹H-NMR分析、赤外線吸収スペクトル分析、および、元素分析の結果、本品は、モル分率で83%の化合物15を含有し、残りの17%は化合物15中の炭素-炭素二重結合がシス型に配置した幾何異性体であることを確認した。
- 20

- 化合物15の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.25(3H, t)、2.22-2.38(4H, m)、2.45(3H, s)、3.73(2H, d)、4.12(2H, q)、5.40-5.59(2H, m)、7.34(2H, d)、7.72(2H, d)であった。
- 25

また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm^{-1})は、2980, 2930, 1730, 1600, 1320, 1300, 1180, 1150,

1090, 820, 740であった。

更に、元素分析の結果は、炭素60.54%、水素7.67%であった。

つぎに化合物15から化合物16への変換を行った。

- 5 すなわち、3.64g (12.3mmol)の化合物15を50mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を、ドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に、2.0Mのリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン
- 10 溶液6.80ml (13.6mmol)を滴下した。そして同温度で60分間攪拌後、3.85g (13.5mmol)の化合物4を20mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を加えた。滴下後、同温度で30分間攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が-15℃
- 15 になったところで、1.0gのクエン酸を5mlの蒸留水に溶解した溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、30mlの飽和食塩水および20mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、水層を20mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラム
- クロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物2.39g (収率33%)を得た。

- 本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.18-1.32 (3H, m), 1.53-2.38 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-3.03 (2H, m), 3.18-4.59 (8H, m), 4.90-5.80 (2
- 20 H, m), 6.72-6.80 (2H, m), 6.97-7.09 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.61-7.73 (3H, m), 8.21 (2H, d)であった。

- また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法)で吸収があった波数 (cm⁻¹)は、3450, 2940, 1740, 1600, 1510, 1270, 1200, 1150,
- 25 1060, 1030, 710であった。

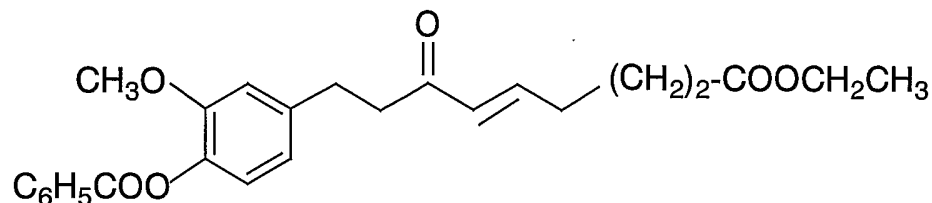
更に、元素分析の結果は、炭素65.93%、水素6.13%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物16であることを確認した。

＜実施例 6＞

合成例 3 で得た化合物 16 を原料として、本発明の化合物 17 を調製した。

・化合物 17



5

2.33 g (4.01 mmol) の化合物 16 を 60 g の 1, 2-ジクロロエタン、20 g のイソプロピルアルコール、および、20 g のグリセリンに溶解した溶液に、0.56 ml (4.02 mmol) のトリエチルアミン、105 mg (0.400 mmol) のトリフェニルホスフィン、および 232 mg (0.201 mmol) のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えて、バス温 100℃ で 14 時間攪拌した。放冷、濃縮後、30 ml の蒸留水、20 ml の飽和食塩水、および、50 ml の酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、10 ml の飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層を 20 ml の酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物 744 mg (収率 44%) を得た。

10

15

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.25 (3H, t), 1.74-1.86 (2H, m), 2.21-2.40 (4H, m), 2.86-2.99 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, q), 6.13 (1H, d), 6.76-6.88 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, d), 7.45-7.54 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 8.21 (2H, d) であった。

20

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、2940, 1740, 1670, 1650, 1510, 1270, 1200, 1150, 1060, 1030, 710 であった。

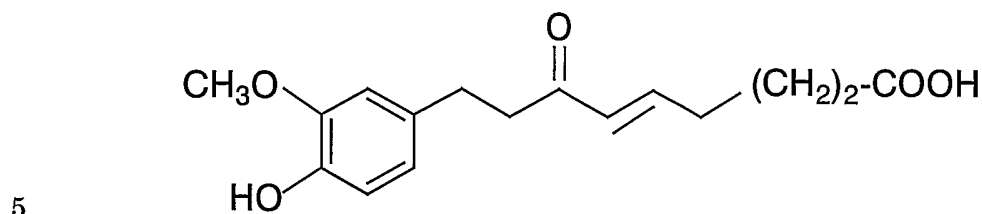
更に、元素分析の結果は、炭素 71.00%、水素 6.43% であった。

25 以上の分析により、得られた化合物が化合物 17 であることを確認した。

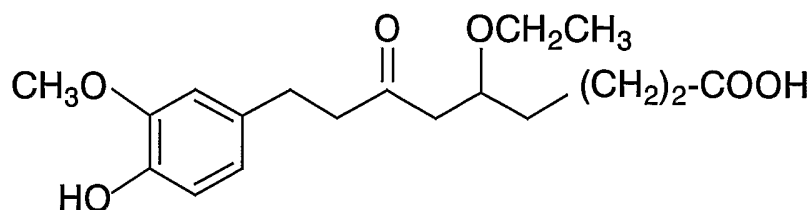
<実施例 7>

実施例 6 で得た化合物 17 を原料として、本発明の化合物 18 および化合物 19 の混合物を調製した。

・化合物 18



・化合物 19



506 mg (0.922 mmol) の化合物 17 を 5 ml のエタノールに溶解した溶液
 10 に、5 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。1 時間攪拌後、5 ml の 1 N 塩酸を
 加えて反応を停止した。反応溶液に 50 ml の飽和食塩水を加え、10 ml のクロロホルム
 による抽出を 3 回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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により精製し、淡黄色中粘度
 液状の化合物 303 mg を得た。

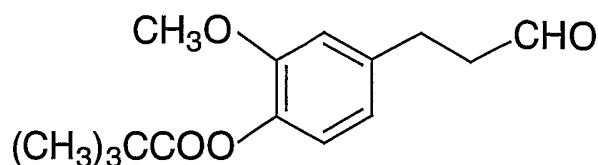
15 本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルを解析した結果、化合物 1
 8、および、化合物 18 の二重結合に溶媒として使用したエタノールが付加した化合物 1
 9 の混合物 (化合物 18 と化合物 19 の存在モル比は 45 : 55) であることがわかった。
 なお、化合物 19 中のエトキシ基のケミカルシフト値は 1.13 (3H, t) および 3.
 37 - 3.50 (2H, m) であり、エトキシ基が結合した CH のケミカルシフト値は 3.
 20 68 - 3.83 (1H, m) であった。

<合成例 4>

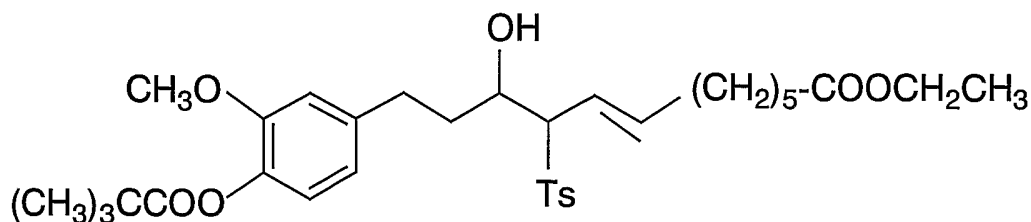
式 (4) 化合物を得るための原料として、化合物 3 および化合物 20 を原料とし、化合

物 2 1 を調製した。

・化合物 2 0



・化合物 2 1



5

1 1. 9 g (35.2 mmol) の化合物 3 を 100 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、ドライアイス/アセトンで -78°C に冷却した。この溶液に、1.40 M の t-ブチルリチウム/ヘプタン溶液 26.0 ml (36.4 mmol) を滴下した。そして同温度で 10 分間攪拌後、9.00 g (34.0 mmol) の化合物 20 を 50 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を加えた。滴下後、同温度で 5 分間攪拌後、徐々に昇温した。反応溶液の温度が -5°C になったところで、30 ml の 10% クエン酸水溶液を加えて反応を停止させた。この反応混合物に、60 ml の飽和食塩水を加えて分配した。有機層を分取し、水層を 50 ml の酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物 6.03 g (収率 29%) を得た。

10

15

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.17–2.30 (24H, m), 2.45 (3H, s), 2.56–2.92 (2H, m), 3.15–4.58 (8H, m), 4.95–5.83 (2H, m), 6.65–6.94 (3H, m), 7.29–7.38 (2H, m), 7.63–7.77 (2H, m) であった。

20

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3510, 2970, 2940, 2860, 1750, 1730, 1600, 1510, 1280, 1200, 1120, 1030, 670 であった。

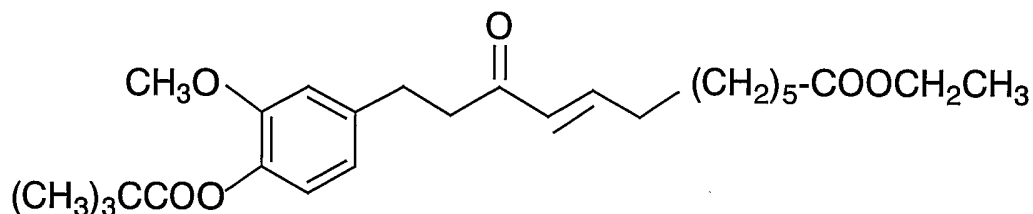
更に、元素分析の結果は、炭素65.51%、水素7.45%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物21であることを確認した。

<実施例8>

5 合成例4で得た化合物21を原料として、本発明の化合物22を調製した。

・化合物22



6.00g (9.95mmol)の化合物21を60gの1,2-ジクロロエタン、および、15gのメタノールに溶解した溶液に、2.10ml (15.1mmol)のトリ
 10 エチルアミン、130mg (0.496mmol)のトリフェニルホスフィン、および5
 75mg (0.498mmol)のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えて、バス温100℃で16時間攪拌した。放冷、濃縮後、50mlの飽和食塩水、および、
 50mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、10mlの飽和食塩
 15 水で洗浄した。合わせた水層を30mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合せた有機層
 を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色の中粘度液状の化合物936mg (収率21%)を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.
 25 (3H, t), 1.29-1.52 (15H, m), 1.57-1.68 (2H, m),
 2.16-2.33 (4H, m), 2.82-2.96 (4H, m), 3.80 (3H, s),
 20 4.13 (2H, q), 6.10 (1H, d), 6.70-6.94 (4H, m)であった。

また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm⁻¹)は、
 2970, 2930, 2860, 1750, 1740, 1670, 1630, 1610,
 1510, 1270, 1200, 1120, 1040であった。

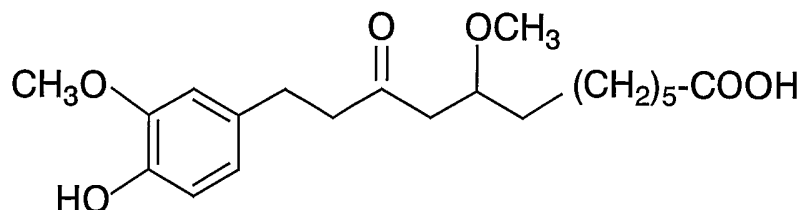
更に、元素分析の結果は、炭素70.17%、水素8.80%であった。

25 以上の分析により、得られた化合物が化合物22であることを確認した。

<実施例 9>

実施例 8 で得た化合物 22 を原料として、本発明の化合物 23 を調製した。

・化合物 23



5

197 mg (0.441 mmol) の化合物 22 を 3.0 ml のメタノールに溶解した溶液に、1.5 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、攪拌した。1 時間攪拌後、反応混合物に 1.5 ml の 1 N 塩酸を加えて、中和した。つぎに、30 ml の飽和食塩水を加え、10 ml のクロロホルムによる抽出を 3 回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の低粘度液状化合物 59.7 mg (44%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルのケミカルシフト値は、1.22-1.53 (8H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 2.32-2.44 (3H, m), 2.58-2.88 (5H, m), 3.28 (3H, s), 3.60-3.69 (15 H, m), 3.87 (3H, s), 5.56 (1H, br), 6.63-6.72 (2H, m), 6.78-6.85 (1H, m) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3410, 2930, 2860, 1710, 1610, 1520, 1270, 1240, 1150, 1120, 1030, 820, 800 であった。

20 更に、元素分析の結果は、炭素 78.56%、水素 10.05% であった。

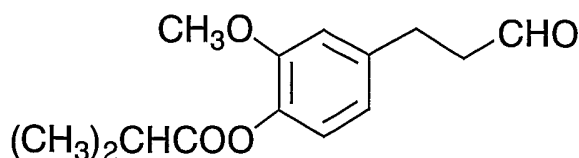
以上の分析により、得られた化合物が化合物 23 であることを確認した。

<合成例 5>

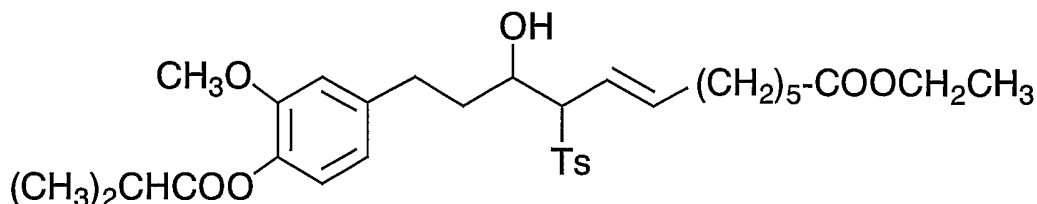
式 (4) 化合物を得るための原料として、化合物 3 および化合物 24 を原料とし、化合物 25 を調製した。

・化合物 24

56



・化合物 2 5



合成例 1 の方法に従い 1. 1 9 g (3. 5 2 mmol) の化合物 3 および 8 5 1 mg (3. 5 4 0 mmol) の化合物 2 0 から、淡黄色の中粘度液状の化合物として 6 6 3 mg (収率 3 2 %) の化合物 2 5 を得た。

化合物 2 5 の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1. 2 2 - 1. 6 0 (1 8 H, m), 1. 9 9 - 2. 2. 4 5 (4 H, m), 2. 7 8 (3 H, s), 2. 7 7 - 2. 8 4 (2 H, m), 2. 9 4 (1 H, t), 3. 7 1 - 3. 8 0 (4 H, m), 4. 1 2 (2 H, q), 5. 3 7 - 5. 5. 4 3 (1 H, m), 5. 4 7 - 5. 5 3 (1 H, m), 6. 7 4 - 6. 9 4 (3 H, m), 7. 3 0 - 7. 3 5 (2 H, m), 7. 7 2 - 7. 7 7 (2 H, m) であった。

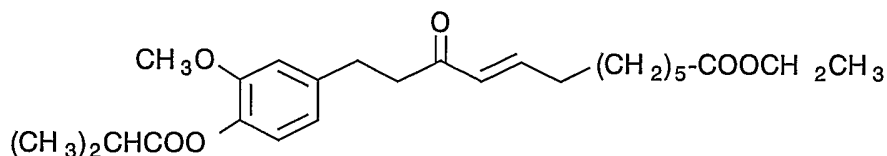
また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3 5 1 0, 2 9 7 0, 2 9 4 0, 2 8 6 0, 1 7 5 0, 1 7 3 0, 1 6 0 0, 1 5 1 0, 1 2 8 0, 1 2 0 0, 1 1 2 0, 1 0 3 0, 6 7 0 であった。

更に、元素分析の結果は、炭素 6 5. 2 8 %, 水素 7. 5 3 % であった。

<実施例 1 0 >

合成例 5 で得た化合物 2 5 を原料として、本発明の化合物 2 6 を調製した。

20 ・化合物 2 6



実施例1の方法に従い6g(9.95mmol)の化合物25から、淡黄色の中粘度液状の化合物として936mg(収率21%)の化合物26を得た。

化合物26の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.73(17H, m), 2.18-2.31(4H, m), 2.79-2.93(5H, m), 3.79(3H, s), 4.12(2H, q), 6.09(1H, d), 6.75-6.83(3H, m), 6.91(1H, d)であった。

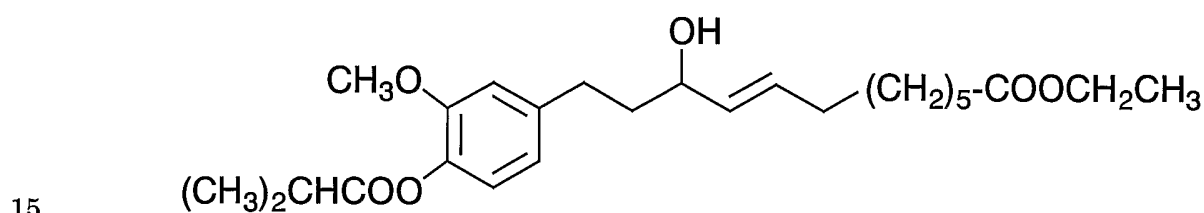
また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm⁻¹)は、2979、1760、1732、1668、1603、1512、1468、1369、1267、1150、1127、1038であった。

10 更に、元素分析の結果は、炭素69.42%、水素8.39%であった。

<実施例11>

実施例10で得た化合物26を還元し、本発明の化合物27を得た。

・化合物27



588mg(1.36mmol)の化合物26、および1.52g(4.08mmol)の塩化セリウム7水和物を24mlのメタノールに溶解した溶液をドライアイス/アセトンで-78℃に冷却した。この溶液に77.1mg(2.04mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを加え、同温度で15分間攪拌した。この反応混合物に40mlの食塩水および80mlの酢酸エチルエステルを加えて分配した。有機層を分取し、水層を40mlの酢酸エチルエステルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、淡黄色中粘度液状の化合物575mg(97.3%)を得た。

25 本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.64(17H, m), 1.82-1.84(2H, m), 2.04(2H, dd), 2.29(2H, t), 2.64-2.70(2H, m), 2.70-2.84(1H, m),

3. 80 (3H, s), 4. 07-4. 15 (3H, m), 5. 46-5. 52 (1H, m),
5. 61-5. 68 (1H, m), 6. 75-6. 79 (2H, m), 6. 90 (1H, d)
であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
5 3504、2974、1761、1736、1606、1511、1467、1418、
1280、1182、1127、1098、1036であった。

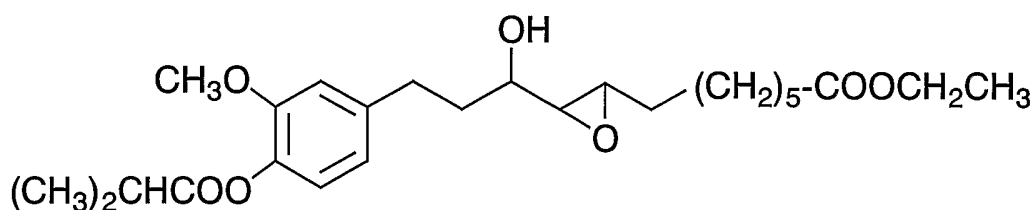
更に、元素分析の結果は、炭素69. 10%、水素8. 81%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物27であることを確認した。

10 <実施例12>

実施例11で得た化合物27をエポキシ化し、本発明の化合物28を得た。

・化合物28



257mg (0. 591mmol) の化合物27を9mlのジクロロメタンに溶解し
15 た溶液に、氷冷下、204mg (1. 18mmol) の*m*-クロロ過安息香酸を3mlの
ジクロロメタンに溶解した溶液を滴下した。同温で4時間攪拌後、反応混合物に10ml
の10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、10mlのクロロホルムによる抽出を2回繰
り返した。合わせた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られ
た残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、淡黄色中粘度液状の化合物2
20 57mg (収率97%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.
23-1. 95 (21H, m), 2. 29 (2H, t), 2. 72-2. 91 (5H, m),
3. 51-3. 53 (1H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 12 (2H, q), 6. 76
-6. 80 (2H, m), 6. 92 (1H, d) であった。

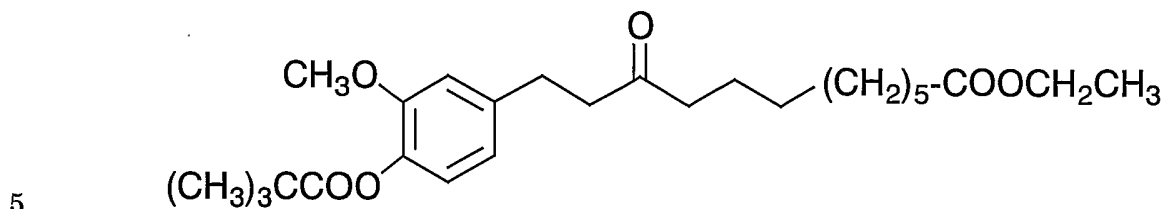
25 更に、元素分析の結果は、炭素66. 64%、水素8. 50%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物28であることを確認した。

<実施例 13>

実施例 8 で得た化合物 22 を接触水素添加し、本発明の化合物 29 を得た。

・化合物 29



1 g (2.24 mmol) の化合物 22 を 25 ml のエタノールに溶解した溶液に、100 mg のパラジウム-炭素を加えた。反応系内を水素雰囲気下 3.5 時間攪拌した後、反応液をセライトろ過し、パラジウム触媒をろ別した。ろ液を減圧下濃縮すると、淡黄色の中粘度液状の化合物 0.97 g (収率 97%) を得た。

10 本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.61 (24H, m), 2.28 (2H, t), 2.37 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, q), 6.72-6.77 (2H, m), 6.89 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、
15 2930、1760、1730、1639、1511、1452、1419、1369、1267、1183、1126 であった。

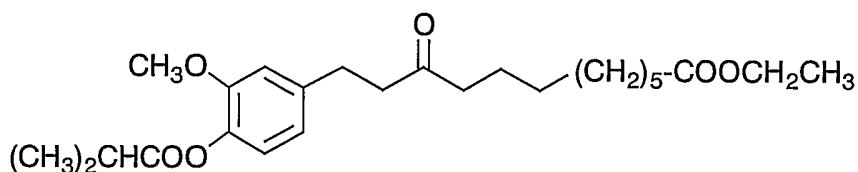
更に、元素分析の結果は、炭素 69.61%、水素 8.99% であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物 29 であることを確認した。

20 <実施例 14>

実施例 10 で得た化合物 26 を接触水素添加し、本発明の化合物 30 を得た。

・化合物 30



実施例 13 の方法に従い、161 mg (0.379 mmol) の化合物 26 から、淡黄

色中粘度液状の化合物として148mg（収率91%）の化合物30を得た。

化合物30の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23—1.71（21H, m）, 2.28（2H, t）, 2.38（2H, t）, 2.43—2.45（1H, m）, 2.72（2H, t）, 2.87（2H, t）, 3.79（3H, s）, 4.12（2H, q）, 6.72—6.78（2H, m）, 6.90（1H, d）であった

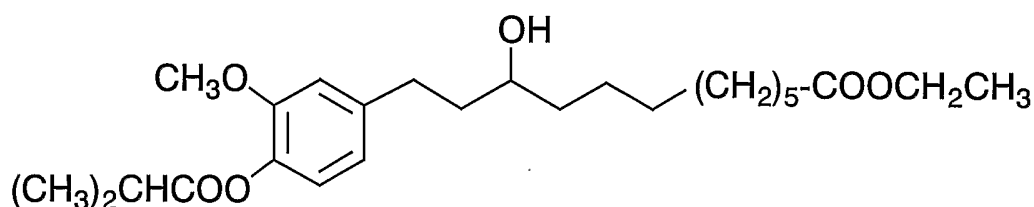
また、赤外線吸収スペクトル（KBrペレット法）で吸収があった波数（cm⁻¹）は、2930、1760、1730、1639、1511、1452、1419、1369、1267、1183、1126、1098、1029、1015であった。

10 更に、元素分析の結果は、炭素69.10%、水素8.81%であった。

<実施例15>

実施例14で得た化合物30を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、本発明の化合物31を得た。

15 ・化合物31



188mg（0.433mmol）の化合物30を5mlのメタノールに溶解した溶液に、氷冷下16.4mg（0.433mmol）の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温にて2時間攪拌後、反応混合物に10mlの飽和食塩水、および10mlの酢酸エチルエステルを加え分配した。有機層を分取後、水層を10mlの酢酸エチルエステルにより抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、淡黄色中粘度液状の化合物 187mg（99%）を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.20—1.72（28H, m）, 2.26（2H, t）, 2.55—2.65（1H, m）, 2.70—2.80（1H, m）, 3.54—3.63（1H, m）, 3.76（3H, s）, 4.09（2H, q）, 6.72—6.75（2H, m）, 6.86（1H, d）であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3466、2933、1739、1600、1513、1465、1371、1267、1142、1040であった。

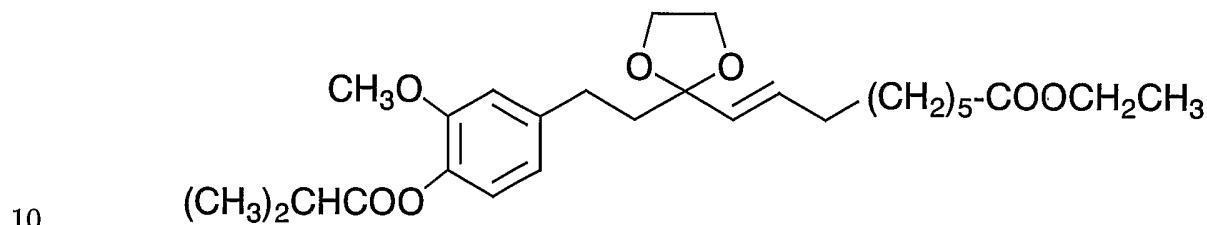
更に、元素分析の結果は、炭素68.78%、水素9.23%であった。

5 以上の分析により、得られた化合物が化合物31であることを確認した。

<実施例16>

実施例10で得た化合物26をケタール化し、本発明の化合物32を得た。

・化合物32



15 本反応は窒素雰囲気下で行った。11 μ l (0.0614 mmol) のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、および0.9 ml (3.69 mmol) の1,2-ビストリメチルシロキシエタンを6 ml のジクロロメタンに溶解した溶液に、氷冷下133 mg (0.307 mmol) の化合物26を1 ml のジクロロメタンに溶解した溶液を滴下した。50分間攪拌後、反応混合物にトリエチルアミンを加え反応を停止させた。次に5 ml の飽和重曹水および5 ml のクロロホルムを加え分配した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィにより精製し、淡黄色中粘度液状の化合物114 mg (78%) を得た。

20 本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.64 (17H, m), 1.98-2.06 (4H, m), 2.28 (2H, t), 2.67-2.71 (2H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91-3.98 (4H, m), 4.12 (2H, q), 5.38 (1H, d), 5.81 (1H, dt), 6.74-6.78 (2H, m), 6.89 (1H, d) であった。

25 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、2924、1758、1737、1608、1510、1466、1420、1127、1042であった。

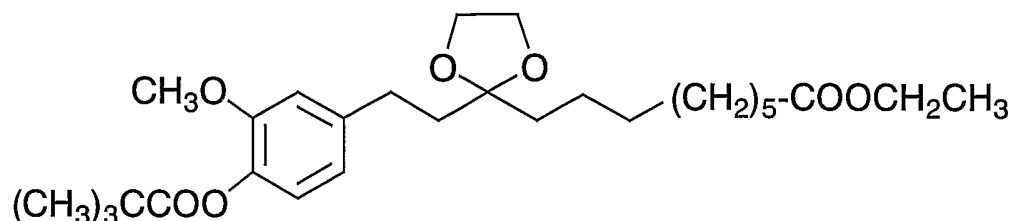
更に、元素分析の結果は、炭素 68.04%、水素 8.46%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物 32であることを確認した。

<実施例 17>

- 5 実施例 13 で得た化合物 29 をケタール化し、本発明の化合物 33 を得た。

・化合物 33



実施例 16 の方法に従い、234 mg (0.522 mmol) の化合物 29 から、淡黄色中粘度液状の化合物として 200 mg (78%) の化合物 33 を得た。

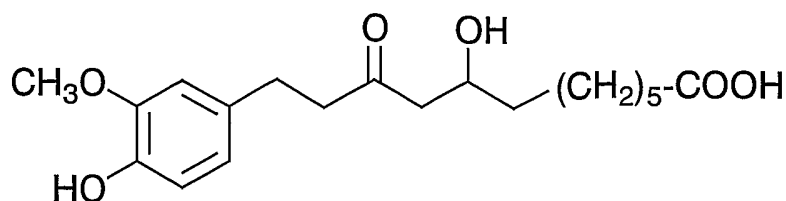
- 10 化合物 33 の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルのケミカルシフト値は、1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.64 (4H, m), 1.90–1.94 (2H, m), 2.28 (2H, t), 2.64–2.68 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.98 (4H, s), 4.12 (2H, q), 6.74–6.78 (2H, m), 6.88 (1H, d) であった。
- 15 また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、2936、1755、1735、1606、1511、1464、1418、1266、1203、1117、1036 あった。

更に、元素分析の結果は、炭素 68.54%、水素 8.63%であった。

20 <実施例 18>

実施例 10 で得た化合物 26 に水分子の付加、並びにフェノール性水酸基の保護基およびカルボキシル基の保護基の除去を行い、本発明の化合物 34 を得た。

・化合物 34



4 3 mg (99.4 μmol) の化合物 26 を 3 ml のトルエンに溶解した溶液に 0.2 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液および 3.5 mg (9.9 μmol) 臭化ベンジルトリブチルアンモニウムを加えて、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物から、有機層
5 を分取し、水層に 1 N 塩酸を加えて中和した。この水層を 5 ml のクロロホルムにより 3 回抽出を行った。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、黄色中粘度液状の化合物 23.2 mg (66%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.
10 00–1.77 (10H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.65 (2H, t), 2.88 (2H, t), 3.20–3.24 (2H, m), 3.72–3.86 (4H, m), 4.75 (1H, s), 5.30 (1H, br), 6.68–6.72 (2H, m), 6.83 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
15 3336、2943、1723、1710、1603、1514、1426、1275、1212 であった。

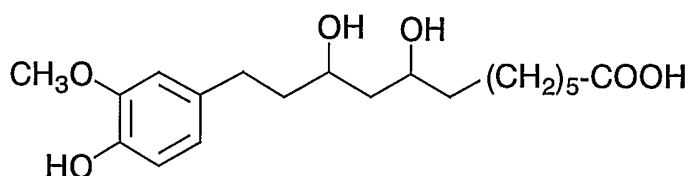
更に、元素分析の結果は、炭素 64.75%、水素 8.01% であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物 34 であることを確認した。

20 <実施例 19>

実施例 18 で得た化合物 34 を還元し、本発明の化合物 35 を得た。

・化合物 35



35.2 mg (0.103 mmol) の化合物 34 を 2 ml のメタノールに溶解した溶

液に、氷冷下 5.8 mg (0.154 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。バス温 60℃にて 6 時間攪拌後、反応混合物に 5 ml の飽和食塩水、および 5 ml の酢酸エチルエステルを加え分配した。有機層を分取後、水層を 5 ml の酢酸エチルエステルにより 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、無色結晶性の化合物 7.4 mg (21%) を得た。

本品の重メタノール中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.10–1.90 (12H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.39–2.43 (2H, m), 2.79–2.83 (2H, m), 3.64–3.87 (4H, m), 6.65–6.68 (2H, m), 6.74 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3448、2924、1701、1621、1560、1524、1410、1212、1127、1098、1028 あった。

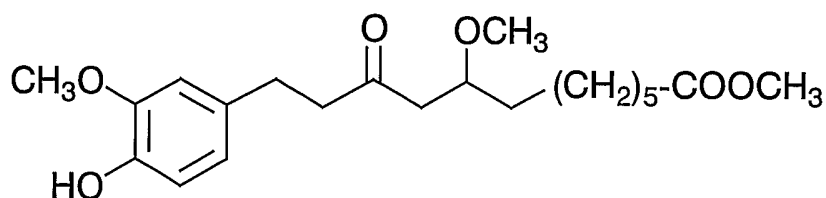
更に、元素分析の結果は、炭素 64.38%、水素 8.53% であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物 35 であることを確認した。

<実施例 20>

実施例 10 で得た化合物 26 に対してメタノールの付加およびフェノール性水酸基の保護基の除去を行い、本発明の化合物 36 を得た。なお化合物 26 においてカルボキシル基の保護基であったエチル基は、メチル基に置換されていた。

・化合物 36



432 mg (0.999 mmol) の化合物 26 を 6 ml のメタノールに溶解した溶液に、あらかじめ 80 mg (2 mmol) の水酸化ナトリウムを 4 ml のメタノールに溶解した溶液を加えた。室温にて 4 時間攪拌後、1 N 塩酸を加えて中和した。溶媒を留去した後、得られた残渣に 10 ml の飽和食塩水を加え、10 ml の酢酸エチルエステルによる

抽出を3回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、淡黄色中粘度液状の化合物 154mg (41%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.29-1.63 (10H, m), 2.30 (2H, t), 2.39 (1H, dd), 2.64 (1H, dd), 2.73-2.76 (2H, m), 2.81-2.83 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.64-3.67 (4H, m), 3.88 (3H, s), 5.51 (1H, s), 6.66-6.70 (2H, m), 6.82 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3413、2931、1733、1604、1515、1436、1364、1267、1238、1196、1155、1127、1084、1072、1028であった。

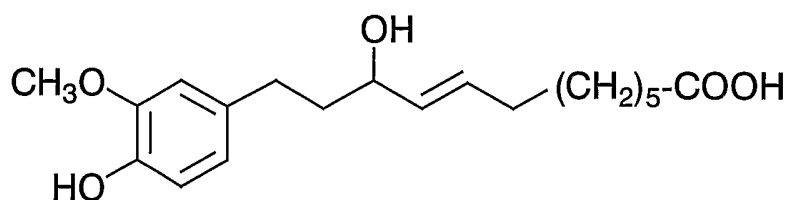
更に、元素分析の結果は、炭素66.29%、水素8.48%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物36であることを確認した。

15 <実施例21>

実施例11で得た化合物27を加水分解し、本発明の化合物37を得た。

・化合物37



209mg (0.480mmol) の化合物27を4mlのエタノールに溶解した溶液に2mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、攪拌した。バス温80℃にて6時間攪拌後、1N塩酸を加えて中和した。反応溶液を減圧下濃縮しエタノールを留去した後、10mlの飽和食塩水を加え、10mlの酢酸エチルエステルによる抽出を3回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、黄色中粘度液状の化合物 100mg (62%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.

1.2-2.35 (1.4H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.86 (3H, s),
4.07-4.13 (1H, m), 5.36-5.53 (1H, m), 5.59-5.67
(1H, m), 6.64-6.70 (2H, m), 6.81 (1H, d)であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
5 3403、2926、2858、2368、1700、1515、1417、1274、
1034であった。

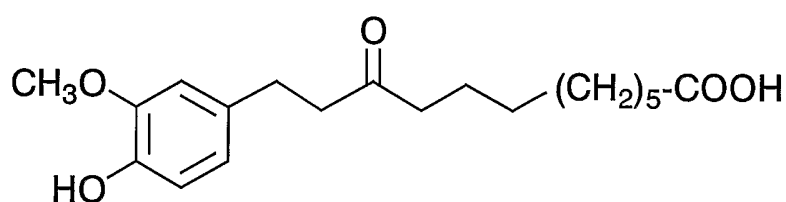
更に、元素分析の結果は、炭素67.83%、水素8.39%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物37であることを確認した。

10 <実施例22>

実施例14で得た化合物30を加水分解し、本発明の化合物38を得た。

・化合物38



実施例21の方法に従い、199mg (0.457mmol) の化合物30から、無色
15 結晶性の化合物として136mg (89%) の化合物38を得た。

化合物38の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値
は、1.11-1.64 (1.2H, m), 2.32-2.38 (4H, m), 2.69 (2
H, t), 2.82 (2H, t), 3.87 (3H, s), 5.55 (1H, br), 6.6
5-6.69 (2H, m), 6.81 (1H, d)であった。

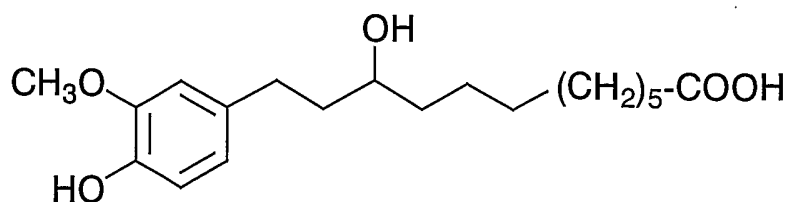
20 また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
3414、2935、1703、1611、1520、1466、1409、1279、
1228、1122、1028であった。

更に、元素分析の結果は、炭素67.83%、水素8.39%であった。

25 <実施例23>

実施例15で得た化合物31を加水分解し、本発明の化合物39を得た。

・化合物 39



実施例 21 の方法に従い、187 mg (0.433 mmol) の化合物 31 から、無色結晶性の化合物として 134 mg (91%) の化合物 39 を得た。

5 化合物 39 の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルのケミカルシフト値は、1.23–1.77 (16H, m), 2.33 (2H, t), 2.56–2.63 (1H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 3.59–3.66 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.50 (1H, br), 6.67–6.70 (2H, m), 6.82 (1H, d) であった。

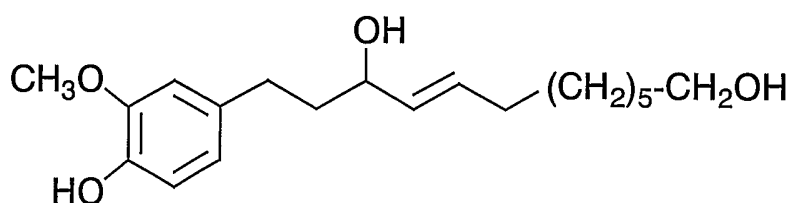
10 また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3413、2931、1705、1612、1515、1435、1367、1264、1154、1038 であった。

更に、元素分析の結果は、炭素 67.43%、水素 8.93% であった。

15 <実施例 24>

実施例 8 で得た化合物 22 を水素化アルミニウムリチウムで還元し、本発明の化合物 40 を得た。

・化合物 40



20 594 mg (1.33 mmol) の化合物 22 を 40 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液に、氷冷下 202 mg (5.32 mmol) の水素化アルミニウムリチウムを加えた。室温にて 1 時間攪拌後、反応混合物に 1 N 塩酸を加えて反応を停止させた。次に 15 ml の蒸留水を加え、20 ml の酢酸エチルエステルによる抽出を 2 回繰り返した。合

わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色中粘度液状の化合物 315mg (73%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.23-1.83 (12H, m), 2.02 (2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 3.61 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.04 (1H, dd) 5.45-5.49 (1H, m), 5.58-5.66 (1H, m), 6.65-6.67 (2H, m), 6.79 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3349、2930、1666、1602、1516、1464、1453、1431、1368、1273、1236、1154、1036であった。

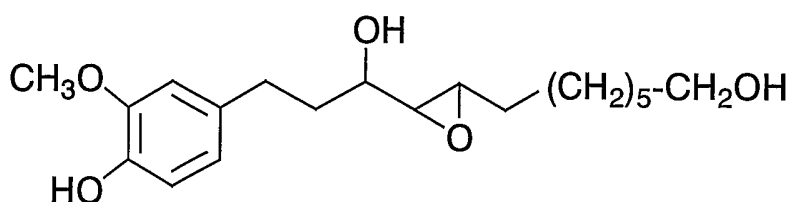
更に、元素分析の結果は、炭素70.77%、水素9.38%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物40であることを確認した。

15 <実施例25>

実施例24で得た化合物40をエポキシ化し、本発明の化合物41を得た。

・化合物41



87.3mg (0.271mmol) の化合物40を5mlのジクロロメタンに溶解した溶液に、氷冷下、93.6mg (0.542mmol) の*m*-クロロ過安息香酸を3mlのジクロロメタンに溶解した溶液を滴下した。同温で6.5時間攪拌後、反応混合物に5mlの10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、5mlのクロロホルムによる抽出を2回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、淡黄色中粘度液状の化合物44.6mg (収率49%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.

3.3-2.30 (15H, m), 2.64-3.10 (4H, m), 3.62 (2H, t),
3.80-3.87 (4H, m), 6.68-6.71 (2H, m), 6.82 (1H, d)
であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
5 3394、2931、1723、1603、1517、1453、1430、1368、
1270、1035であった。

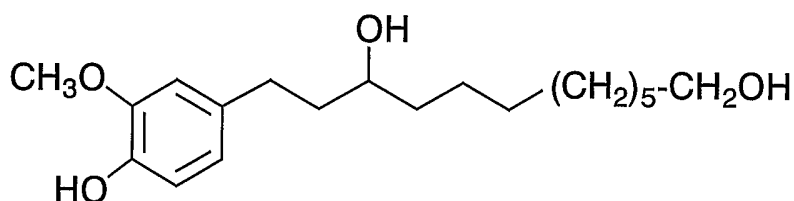
更に、元素分析の結果は、炭素67.83%、水素8.39%であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物41であることを確認した。

10 <実施例26>

実施例14で得た化合物30を水素化アルミニウムリチウムで還元し、本発明の化合物
42を得た。

・化合物42



15 実施例24の方法に従い、148mg (0.330mmol) の化合物30から、無色
結晶性の化合物として97.4mg (91%) の化合物42を得た。

化合物42の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値
は、1.26-1.72 (18H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 2.66-2.
70 (1H, m), 3.54-3.73 (3H, m), 3.85 (3H, s), 6.66-6.
20 68 (2H, m), 6.80 (1H, d) であった。

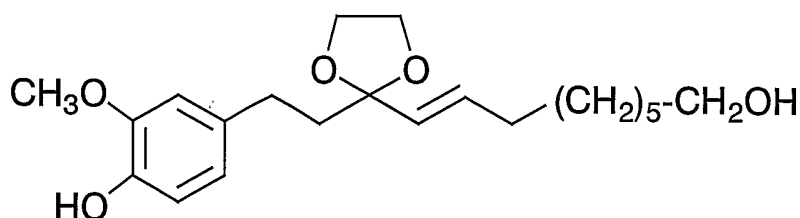
また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、
3426、2930、1607、1515、1481、1468、1437、1365、
1268、1239、1155、1124、1039であった。

更に、元素分析の結果は、炭素70.33%、水素9.94%であった。

<実施例 27>

実施例 16 で得た化合物 32 を水素化アルミニウムリチウムで還元し、本発明の化合物 43 を得た。

・化合物 43



159 mg (0.334 mmol) の化合物 32 を 6 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液に、氷冷下 50.0 mg (1.33 mmol) の水素化アルミニウムリチウムを加えた。室温にて 1 時間攪拌後、反応混合物に 1 N 塩酸を加えて反応を停止させた。次に 5 ml の飽和食塩水を加え、5 ml の酢酸エチルエステルによる抽出を 3 回繰り返した。

10 合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、黄色中粘度液状の化合物 121 mg (99%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した¹H-NMR スペクトルのケミカルシフト値は、1.26-1.55 (10H, m), 1.96-2.06 (4H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 3.62 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.91-3.99 (4H, m), 5.38 (1H, d), 5.61 (1H, s), 5.81 (1H, dt), 6.66-6.69 (2H, m), 6.82 (1H, d) であった。

15

更に、元素分析の結果は、炭素 69.20%、水素 8.85% であった。

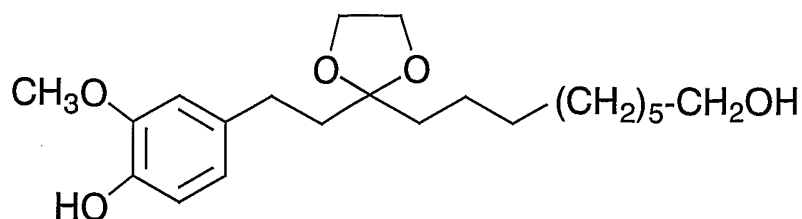
以上の分析により、得られた化合物が化合物 43 であることを確認した。

20

<実施例 28>

実施例 17 で得た化合物 33 を水素化アルミニウムリチウムで還元し、本発明の化合物 44 を得た。

・化合物 44



実施例 27 の方法に従い、186 mg (0.378 mmol) の化合物 33 を黄色中粘度液状の化合物として 137 mg (99%) の化合物 44 を得た。

化合物 44 の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.24–1.70 (16H, m), 1.88–1.93 (2H, m), 2.59–2.63 (2H, m), 3.64 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.98 (4H, s), 5.50 (1H, br), 6.67–6.70 (2H, m), 6.82 (1H, d) であった。

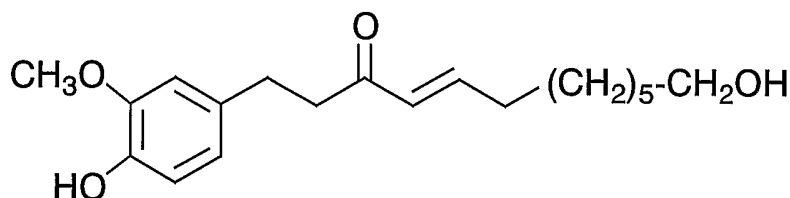
更に、元素分析の結果は、炭素 69.20%、水素 8.85% であった。

10

<実施例 29>

実施例 27 で得た化合物 43 のケタールを除去し、本発明の化合物 45 を得た。

・化合物 45



122 mg (0.335 mmol) の化合物 43 を 2 ml のアセトンおよび 2 ml の蒸留水に溶解した溶液に、8.4 mg (0.0335 mmol) の p-トルエンスルホン酸ピリジニウムを加えた。この反応溶液を 3 時間加熱還流した。つぎに、反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を留去し、得られた残渣に 5 ml の飽和食塩水を加え、5 ml の酢酸エチルエステルによる抽出を 3 回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、淡黄色中粘度液状の化合物 85.2 mg (80%) を得た。

20

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.30–1.58 (10H, m), 2.17 (2H, dd), 2.81–2.86 (4H, m),

3. 63 (2H, t), 3. 86 (3H, s), 5. 73 (1H, s), 6. 08 (1H, d t), 6. 67-6. 71 (2H, m), 6. 78-6. 83 (2H, m) であった。

更に、元素分析の結果は、炭素71. 22%、水素8. 81%であった。

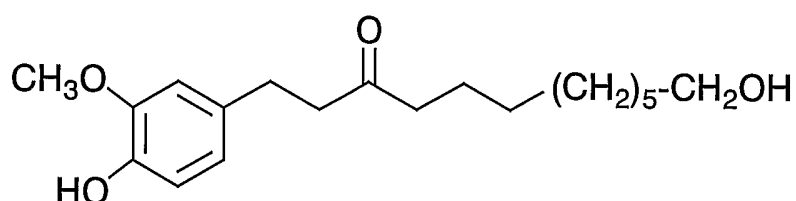
以上の分析により、得られた化合物が化合物45であることを確認した。

5

<実施例30>

実施例28で得た化合物44のケタールを除去し、本発明の化合物46を得た。

・化合物46



10 実施例29の方法に従い、137mg (0. 377mmol) の化合物44から、無色結晶性の化合物として120mg (99%) の化合物46を得た。

化合物46の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1. 20-1. 51 (14H, m), 2. 29 (2H, t), 2. 62 (2H, t), 2. 75 (2H, t), 3. 59 (2H, t), 3. 81 (3H, s), 5. 47 (1H, s),

15 6. 64-6. 67 (2H, m), 6. 80 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBrペレット法) で吸収があった波数 (cm⁻¹) は、3415、2920、1705、1611、1520、1463、1455、1365、1278、1236、1151、1122、1064、1028であった。

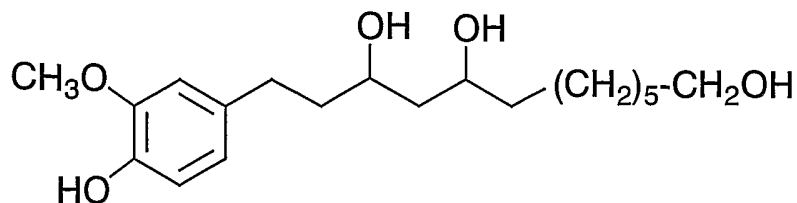
更に、元素分析の結果は、炭素70. 77%、水素9. 38%であった。

20

<実施例31>

実施例12で得た化合物28を還元し、本発明の化合物47を得た。

・化合物47



117 mg (0.260 mmol) の化合物 28 を 10 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液に、氷冷下 59.1 mg (1.56 mmol) の水素化リチウムアルミニウムを加えた。室温にて 1 時間攪拌後、反応混合物に 1 N 塩酸を加えて反応を停止した。次に 5 ml の飽和食塩水を加え、10 ml の酢酸エチルエステルによる抽出を 3 回繰り返した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、無色結晶性の化合物 81.4 mg (92%) を得た。

本品の重クロロホルム中で測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、1.24-1.78 (16H, m), 3.63-3.70 (3H, m), 3.88-3.96 (4H, m), 5.49 (1H, s), 6.69-6.73 (2H, m), 6.84 (1H, d) であった。

また、赤外線吸収スペクトル (KBr ペレット法) で吸収があった波数 (cm^{-1}) は、3416、2930、1653、1609、1516、1453、1429、1368、1274、1239、1154、1030 であった。

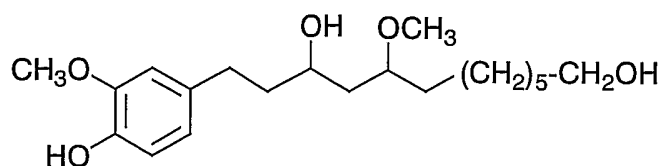
更に、元素分析の結果は、炭素 67.03%、水素 9.47% であった。

以上の分析により、得られた化合物が化合物 47 であることを確認した。

<実施例 32>

20 実施例 20 で得た化合物 36 を水素化アルミニウムリチウムで還元し、本発明の化合物 48 を得た。

・化合物 48



実施例 24 の方法に従い、154 mg (0.405 mmol) の化合物 36 から、無色

中粘度液状の化合物として97.1mg (68%)の化合物48を得た。

化合物48の重クロロホルム中で測定した¹H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、1.26-1.80 (14H, m), 2.58-2.2.64 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 3.35-3.63 (4H, m), 3.61 (2H, t), 3.759-3.89 (4H, m), 5.78 (1H, s), 6.67-6.73 (2H, m), 6.81 (1H, d)であった。

また、赤外線吸収スペクトル(KBrペレット法)で吸収があった波数(cm⁻¹)は、3389、2932、2857、1602、1516、1453、1428、1371、1272、1238、1084、1036であった。

10 更に、元素分析の結果は、炭素68.15%、水素9.15%であった。

<試験例1>

実施例2で得られた化合物7、実施例5で得られた化合物13、実施例7で得られた化合物18と化合物19の混合物(存在モル比45:55)、および、比較対照としてアルブチン(東京化成工業製)を用いて、Lドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行なった。

具体的な試験手順は以下のとおりである。

(1)リン酸二水素ナトリウム1.000gおよびリン酸水素二ナトリウム1.186gを蒸留水500mlに溶解したリン酸緩衝液1.80ml、L-DOPA32.7mgを蒸留水200mlに溶解した基質液1.00ml、および、検体をジメチルスルホキシドに溶解した試験液0.10mlを混合した。

(2)マッシュルームチロシナーゼ3.0mg(2400ユニット、シグマ社製)を蒸留水7.0mlに溶解した酵素液0.10mlを(1)で調製した溶液に加えて、15秒間攪拌した。得られた溶液を25℃で保持し、1分45秒後および2分45秒間後の475nmでの吸光度を測定した。

(3)上記(1)(2)の試験操作をそれぞれの検体およびブランク試験(ジメチルスルホキシドのみ)について3回行い、得られた数値を下記計算式に代入して、その平均値をチロシナーゼ活性阻害率(%)とした。

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率(\%)} = [(T^1 - T^2) / T^1] \times 100$$

T^1 = 検体未添加溶液の2分45秒間後と1分45秒後の吸光度の差

T^2 = 検体を加えた溶液の2分45秒間後と1分45秒後の吸光度の差

本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に0.5mg/mL、および1mg/mL用いた場合の結果を表1に示した。

5 <表1>

	チロシナーゼ 活性阻害率(%)	
	0.5mg/mL	1mg/mL
化合物7	59.8	77.1
化合物13	58.5	76.5
化合物18と19の混合物	47.5	71.7
アルブチン	36.2	42.2

試験の結果、本発明の化合物は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン以上の効果を有することがわかった。

10 <試験例2>

実施例24で得られた化合物40、および比較対照としてアルブチン（東京化成工業製）を用いて、L-ドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行った。試験方法は試験例1に従った。

15 本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に0.125 mg/mL、0.250 mg/mL、および0.50 mg/mL用いた場合の結果を表2に示した。

<表2>

検体	チロシナーゼ活性阻害率(%)		
	0.5mg/mL	0.25mg/mL	0.125mg/mL
化合物40	45.3	36.5	25.5
アルブチン	34.6	28.5	23.1

試験の結果、本発明の化合物40は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン以上の効果を有することがわかった。

20

<試験例3>

実施例21で得られた化合物37、実施例22で得られた化合物38、実施例23で得

られた化合物 39、および、比較対照としてアルブチン（東京化成工業製）を用いて、L-ドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行った。

具体的な試験手順を以下に示す。

(1) リン酸二水素ナトリウム 1.000 g およびリン酸水素二ナトリウム 1.186 g
5 を蒸留水 500 ml に溶解したリン酸緩衝液 72 μ l、L-DOPA 32.7 mg を蒸留水 200 ml に溶解した基質液 80 μ l、および、検体をジメチルスルホキシドに溶解した試験液 8 μ l を混合した。

(2) マッシュルームチロシナーゼ 3.0 mg (2400 ユニット、シグマ社製) を蒸留水 7.0 ml に溶解し、更に前記リン酸緩衝液で 5 倍に希釈した酵素液 80 μ l を (1)
10 で調製した溶液に加えて、15 秒間攪拌した。得られた溶液を 25 $^{\circ}$ C で保持し、1分45秒後および2分45秒間後の 490 nm での吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

(3) 上記 (1) (2) の試験操作をそれぞれの検体およびブランク試験 (ジメチルスルホキシドのみ) について 4 回行い、得られた数値を下記計算式に代入して、その平均値をチ
15 ロシナーゼ活性阻害率 (%) とした。

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率 (\%)} = [(T^1 - T^2) / T^1] \times 100$$

T^1 = 検体未添加溶液の 2分45秒間後と 1分45秒後の吸光度の差

T^2 = 検体を加えた溶液の 2分45秒間後と 1分45秒後の吸光度の差

本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に 0.50 mg/ml、お
20 よび 1.00 mg/ml 用いた場合の結果を表 3 に示した。

<表 3>

検体	チロシナーゼ活性阻害率 (%)	
	1 mg/mL	0.5 mg/mL
化合物 37	67.7	48.6
化合物 38	73.3	49.9
化合物 39	75.2	51.3
アルブチン	41.6	35.0

試験の結果、本発明の化合物 37、化合物 38 および化合物 39 は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン以上の効果を有することがわかった。

<試験例 4>

実施例 26 で得られた化合物 42、実施例 29 で得られた化合物 45、実施例 30 で得られた化合物 46、および比較対照としてアルブチン（東京化成工業製）を用いて、L-ドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行った。試験方法は試験例 3 に従った。

- 5 本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に 0.031 mg/ml、0.062 mg/ml、および 0.125 mg/ml 用いた場合の結果を表 4 に示した。

<表 4>

検体	チロシナーゼ活性阻害率(%)		
	0.125mg/mL	0.063mg/mL	0.031mg/mL
化合物42	40.6	31.3	20.1
化合物45	27.6	18.2	10.7
化合物46	36.9	23.8	14.9
アルブチン	24.7	17.7	10.7

- 10 試験の結果、本発明の化合物 42、化合物 45、および化合物 46 は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン以上の効果を有することがわかった。

<試験例 5>

- 15 実施例 18 で得られた化合物 34、実施例 31 で得られた化合物 47、および比較対照としてアルブチン（東京化成工業製）を用いて、L-ドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行った。試験方法は試験例 3 に従った。

本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に 1.00 mg/ml 用いた場合の結果を表 5 に示した。

<表 5>

検体	チロシナーゼ活性阻害率(%)
化合物34	60.1
化合物47	57.5
アルブチン	45.6

- 20 試験の結果、本発明の化合物 34、化合物 47 は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン以上の効果を有することがわかった。

<試験例 6>

実施例 3 2 で得られた化合物 4 8、および比較対照としてアルブチン（東京化成工業製）を用いて、L-ドーパを基質としたチロシナーゼ活性阻害試験を行った。試験方法は試験例 3 に従った。

- 5 本発明の化合物およびアルブチンをそれぞれ、酵素反応液中に 0. 2 5 mg / m l、および 0. 5 0 mg / m l 用いた場合の結果を表 6 に示した。

<表 6>

検体	チロシナーゼ活性阻害率(%)	
	0. 5mg/mL	0. 25mg/mL
化合物48	47. 1	38. 2
アルブチン	42. 6	35. 8

- 試験の結果、本発明の化合物 4 8 は、既存のチロシナーゼ活性阻害剤であるアルブチン
10 以上の効果を有することがわかった。

<試験例 7>

実施例 2 で得られた化合物 7、化合物 3 4、および、比較対照としてアスコルビン酸リン酸マグネシウムを用いて、ヒアルロン酸分解酵素活性阻害試験を行った。

- 15 具体的な試験手順は以下のとおりである。

はじめに、下記の A ~ H に示した溶液をそれぞれ調製した。

A : 0. 6 0 g の酢酸を 1 0 0 m l の蒸留水に溶解することで、0. 1 M 酢酸緩衝液を調製した。

- 20 B : 7. 2 m g のヒアルロン酸分解酵素（シグマ社製の牛睾丸由来、タイプ IV-S）を 3. 0 m l の酢酸緩衝液（上記 A で調製）に溶解することで、ヒアルロニダーゼ溶液を調製した。

C : 1. 0 m g の c o m p o u n d 4 8 / 8 0 （シグマ社製のヒアルロニダーゼ活性化剤）を 1 0. 0 m l の酢酸緩衝液（上記 A で調製）に溶解することで、活性化剤溶液を調製した。

- 25 D : 1 2. 0 m g のヒアルロン酸カリウム（和光純薬社製）を 1 5. 0 m l の酢酸緩衝液（上記 A で調製）に溶解することで、ヒアルロン酸溶液を調製した。

E : 1. 60 g の水酸化ナトリウムを 100 ml の蒸留水に溶解することで、0.4 N の水酸化ナトリウム水溶液を調製した。

F : 4.95 g のホウ酸を 50 ml の蒸留水に溶解した後、pH が 9.1 となるまで 1 N の水酸化ナトリウム水溶液を加えた。引き続いて、蒸留水を加えて全量を 100 ml とした。

G : 1.0 g の p-ジメチルアミノベンズアルデヒド、1.25 ml の 10 N 塩酸、および、8.75 ml の酢酸を混合した。本溶液は、使用直前に酢酸を追加し、全量を 100 ml としたものを使用した。

H : 各検体を最終試験濃度が 0.5 mg/ml および 1.0 mg/ml となるように、それぞれ、酢酸緩衝液（上記 A で調製）に溶解した。

つぎに、下記の（1）～（8）に示した手順で実験操作を実施した。

（1）0.2 ml の検体溶液（上記 H で調製）と 0.1 ml のヒアルロン酸分解酵素溶液（上記 B で調製）を混合し、37℃で 20 分間インキュベートした。

（2）上記反応溶液に、0.2 ml の活性化剤溶液（上記 C で調製）を加え、37℃で 20 分間インキュベートした。

（3）上記反応溶液に、0.5 ml のヒアルロン酸溶液（上記 D で調製）を加え、37℃で 40 分間インキュベートした。

（4）上記反応溶液に、0.2 ml の 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液（上記 E で調製）を加え、氷浴にて冷却した。

（5）上記反応溶液に、0.2 ml のホウ酸溶液（上記 F で調製）を加え、100℃で 3 分間加熱した。

（6）上記反応溶液を氷浴にて冷却した。

（7）上記反応溶液に、3.0 ml の p-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液（上記 G で調製）を加え、37℃で 20 分間インキュベートした。

（8）分光光度計を用いて、反応溶液の 585 nm における吸光度を測定した。

上記の操作を 3 回繰り返す、得られた数値を下記の計算式に代入し、その平均値を各検体のヒアルロン酸分解酵素活性の阻害率とした。

$$\text{ヒアルロン酸分解酵素活性阻害率 (\%)} = (A - B) / A \times 100$$

A = 検体未添加で操作を行った際に得られた吸光度

B = 各検体を添加した操作を行った際に得られた吸光度

本発明の化合物およびアスコルビン酸リン酸マグネシウムをそれぞれ、酵素反応液中に 0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、および 0.4 mg/ml 用いた場合の結果を表 7 に示した。(化合物 7 は 0.4 mg/ml の濃度では溶解しなかったため、試験は行っていない。)

<表 7>

	ヒアルロン酸分解酵素活性阻害率(%)		
	0.1mg/ml	0.2mg/ml	0.4mg/ml
化合物7	10.6	41.3	—
化合物34	12.1	31.6	81.3
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.3	4.2	7.6

試験の結果、本発明の化合物は、ヒアルロン酸分解酵素活性の阻害効果を有することがわかった。

<試験例 8>

実施例 2 で得られた化合物 7、および、比較対照として d l - α - トコフェロール (東京化成工業製) および ブチルヒドロキシトルエン (BHT) を用いて、安定ラジカルである DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ラジカルの消去試験を行った。

具体的な試験手順は以下のとおりである。

100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 7.4) 800 μ l と化合物 7 のエタノール溶液 200 μ l (最終濃度 10 μ g/mL) に 200 μ M の DPPH エタノール溶液 1 ml を添加し良く攪拌した。これを室温、暗所にて 20 分間静置した後、517 nm の吸光度を測定した (試料溶液の吸光度)。

本発明の化合物 13、および、公知のラジカル消去剤である d l - α - トコフェロールならびに ブチルヒドロキシトルエンについても同様に試験を行った。

対照として 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 7.4) 800 μ l、エタノール 200 μ l および 200 μ M の DPPH エタノール溶液 1 ml を用いて上記と同様に操作し、吸光度を測定した (対照溶液の吸光度)。

それぞれ化合物について 3 回同様の測定を行い、その平均値を以下の式に代入し、DP

PHラジカル消去率を算出した。結果を表8に示した。

DPPHラジカル消去率 (%) =

$$[1 - (\text{試料溶液の吸光度} / \text{対照溶液の吸光度})] \times 100$$

<表8>

	DPPHラジカル補足率 (%)
化合物7	33.7
化合物13	39.0
トコフェロール	28.4
BHT	63.7

5

本発明の化合物は、BHTには劣るものの、d1- α -トコフェロールと同等以上のラジカル消去活性を有することがわかった。したがって、本発明の化合物は活性酸素、特にヒドロキシラジカルの消去剤として使用できると考えられる。

10 <試験例9>

実施例20で得られた化合物36、実施例21で得られた化合物37、実施例22で得られた化合物38、実施例23で得られた化合物39、実施例24で得られた化合物40、実施例26で得られた化合物42、実施例29で得られた化合物45、実施例30で得られた化合物46、実施例32で得られた化合物48および、比較対照としてd1- α -トコフェロール（東京化成工業製）を用いて、安定ラジカルであるDPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ラジカルの消去試験を行った。

15

具体的な試験手順は以下のとおりである。

100mMトリス-塩酸緩衝液 (pH=7.4) 80 μ lと化合物36のエタノール溶液20 μ l (最終濃度25 μ g/mL) に800 μ MのDPPHエタノール溶液100 μ lを添加し良く攪拌した。これを室温、暗所にて20分間静置した後、540nmの吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した (試料溶液の吸光度)。

20

本発明の化合物37、化合物38、化合物39、化合物40、化合物42、化合物45、化合物46、化合物46、化合物48および、公知のラジカル消去剤であるd1- α -トコフェロールについても同様に試験を行った。

25

対照として100mMトリス-塩酸緩衝液 (pH=7.4) 80 μ l、エタノール20 μ lおよび800 μ MのDPPHエタノール溶液100 μ lを用いて上記と同様に操作し、

吸光度を測定した（対照溶液の吸光度）。

それぞれ化合物について4回同様の測定を行い、その平均値を以下の式に代入し、DPPHラジカル消去率を算出した。結果を表9に示した。

DPPHラジカル消去率（％）＝

$$5 \quad \{1 - (\text{試料溶液の吸光度} / \text{対照溶液の吸光度})\} \times 100$$

<表9>

	DPPHラジカル捕捉率(%)
化合物36	31.7
化合物37	37.6
化合物38	32.5
化合物39	33.8
化合物40	33.9
化合物42	40.7
化合物45	38.4
化合物46	39.4
化合物48	33.5
トコフェロール	14.9

本発明の化合物は、d l- α -トコフェロール以上のラジカル消去活性を有することがわかった。したがって、本発明の化合物は活性酸素、特にヒドロキシラジカルの消去剤として使用できると考えられる。

<試験例10>

実施例2で得られた化合物7、実施例22で得られた化合物38、実施例24で得られた40、実施例26で得られた化合物42、実施例30で得られた化合物46、およびd l- α -トコフェロール（東京化成工業製）を用いて、リノール酸における過酸化脂質生成抑制試験を行った。

具体的な試験手順は以下のとおりである。

(1) 50mlのスクリーバイアルに取ったリノール酸（0.2g、東京化成工業製）、化合物7（0.01g）、および界面活性剤ニッサンOT-221（0.4g、日本油脂（株）製）にエタノール（2.0g）を添加して溶解させた後、蒸留水（17.39g）を加え攪拌し、密栓をして40℃の恒温槽に放置した。これを2個調製した。

化合物38、化合物40、化合物42、化合物46、d l- α -トコフェロールおよび

検体無添加（ブランク）についても同様に行った。

（２）試験開始から１週間後、２週間後、３週間後、および４週間後のリノール酸残量を HPLC により定量した。

HPLC の分析条件は、検出波長：210 nm、移動相：pH 2.6 に調整した McIlvaine 緩衝液とメタノールとの混合溶液（10：90）、流速：1 ml/min、カラム：ODS-80Ts（4.6 φ mm × 150 mm）、カラム温度 40 度の条件にて実施した。

（３）HPLC での定量はそれぞれの試料について 1 回ずつ行い、計 2 回の測定値の平均値からリノール酸残存率を算出した。この結果を表 10 に示した。

10 <表 10>

	リノール酸残存率 (%)			
	1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
ブランク	81.3	60.6	40.6	19.1
化合物7	99.3	95.1	82.0	63.4
化合物38	99.7	95.5	83.9	74.8
化合物40	99.9	97.5	86.2	75.5
化合物42	99.3	95.4	83.3	74.1
化合物46	98.8	94.6	90.5	74.0
トコフェロール	88.7	81.3	69.7	50.0

試験の結果、本発明の化合物 7、化合物 38、化合物 40、化合物 42 および化合物 46 は、既存の過酸化脂質生成抑制剤である $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール以上の効果を有することがわかった。

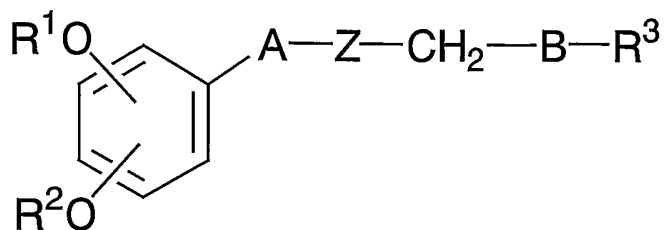
15

<産業上の利用可能性>

本発明品は、工業的に生産することが可能であり、しかも優れたチロシナーゼ活性阻害効果、ヒアルロン酸分解酵素、ヒドロキシラジカル消去作用および過酸化脂質生成抑制作用等の阻害活性を有するという特性がある。このことから、本発明の化合物は、食品、香料、医薬品、医薬部外品、および化粧品等の分野への応用が可能である。具体的な例として、しみ・そばかす、皮膚の老化およびアレルギー等を防止する用途に使用できる。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)で表わされる化合物。



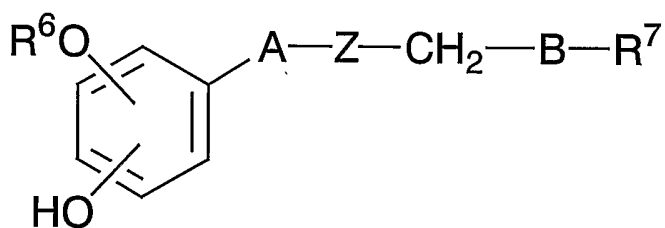
- 5 (式(1)中の R^1 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、 R^2 は水素原子またはフェノール性水酸基の保護基であり、Aは炭素数1~4のアルキレン基であり、Bは炭素数1~12のアルキレン基であり、 R^3 は $-\text{COOR}^4$ (ここで R^4 はカルボキシル基の保護基であり)、カルボキシル基または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^3 が $-\text{COOR}^4$ 基のときのZは $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
- 10 $-\text{CHOH}-1, 2\text{-エポキシ}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体、または $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基であり、 R^3 がカルボキシル基のときのZは $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CHOH}$
- 15 $-1, 2\text{-エポキシ}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体、または $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基であり、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ のときのZは $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CHOH}-1, 2\text{-エポキシ}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、
- 20 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{CHOR}^5-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ のケタール誘導体、または $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のケタール誘導体であり、 R^5 は低級アルキル基である。)

2. 請求の範囲第1項記載の式(1)で表わされる化合物を含有することを特徴とするチロシナーゼ阻害剤。

3. 請求の範囲第1項記載の式(1)で表わされる化合物を含有することを特徴とするヒアルロン酸分解酵素阻害剤。

4. 請求の範囲第1項記載の式(1)で表わされる化合物を含有することを特徴とする
5 抗酸化剤。

5. 下記一般式(2)で表わされる化合物を含有することを特徴とするチロシナーゼ阻害剤。



10 (式(2)中の R^6 は水素原子、低級アルキル基またはフェノール性水酸基の保護基であり、Aは炭素数1~4のアルキレン基であり、Bは炭素数1~12のアルキレン基であり、 R^7 は $-COOR^8$ (ここで R^8 はカルボキシル基の保護基であり)、カルボキシル基または
 $-CH_2OH$ であり、Zは $-CO-CH=CH-$ 、 $-CHOH-CH=CH-$ 、
 $-CHOH-1,2-$ エポキシ、 $-CO-CH_2CH_2-$ 、 $-CHOH-CH_2CH_2-$ 、
15 $-CO-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2CHOH-$ 、 $-CO-CH_2CHOR^9-$ 、
 $-CHOH-CH_2CHOR^9-$ 、 $-CO-CH=CH-$ のケタール誘導体、または
 $-CO-CH_2CH_2-$ のケタール誘導体であり、 R^9 は低級アルキル基である。)

6. 上記一般式(2)で表わされる化合物を含有することを特徴とするヒアルロン酸分
20 解酵素阻害剤。

7. 上記一般式(2)で表わされる化合物を含有することを特徴とする抗酸化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ C07C59/90, 43/23, 49/255, 59/64, 69/773, 69/78, 69/734, 69/738, C07D303/14, 317/30, A61K31/05, 31/336, A61P17/00, 37/08, 43/00, C09K15/08
 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.Cl⁷ C07C59/90, 43/23, 49/255, 59/64, 69/773, 69/78, 69/734, 69/738, C07D303/14, 317/30, A61K31/05, 31/336, A61P17/00, 37/08, 43/00, C09K15/08

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)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAZAWA, Takahiro et al., "Metabolism of [6]-gingerol in rats", Life Sciences, 2002, Vol.70, No.18, pages 2165 to 2175	1-7
A	JP 2001-131033 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), (Family: none)	1-7

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 22 June, 2004 (22.06.04)	Date of mailing of the international search report 13 July, 2004 (13.07.04)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl.⁷ C07C59/90, 43/23, 49/255, 59/64, 69/773, 69/78, 69/734, 69/738,
 C07D303/14, 317/30, A61K31/05, 31/336, A61P17/00, 37/08, 43/00, C09K15/08

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 C07C59/90, 43/23, 49/255, 59/64, 69/773, 69/78, 69/734, 69/738,
 C07D303/14, 317/30, A61K31/05, 31/336, A61P17/00, 37/08, 43/00, C09K15/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NAKAZAWA, Takahiro et al., Metabolism of [6]-gingerol in rats, Life Sciences, 2002, Vol. 70 No. 18, p. 2165-2175	1-7
A	JP 2001-131033 A (株式会社資生堂) 2001. 05. 15 (ファミリーなし)	1-7

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 22. 06. 2004
 国際調査報告の発送日 13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂裕司	4H	9049
電話番号 03-3581-1101		内線 3443	