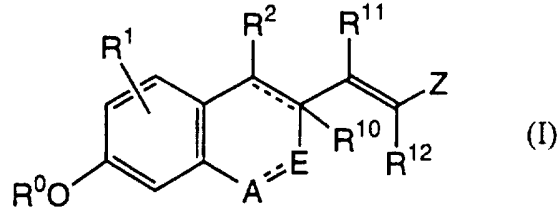




<p>(51) 国際特許分類 C07C 39/38, 59/52, 69/732, 69/734, 235/32, 271/06, 259/06, 317/46, 323/51, C07D 311/58, 217/16, A61K 31/35, 31/47, 31/085, 31/045, 31/095, 31/165, 31/185, 31/235, 31/27</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/32837</p> <p>(43) 国際公開日 1997年9月12日(12.09.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00600</p> <p>(22) 国際出願日 1997年2月27日(27.02.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/79532 1996年3月6日(06.03.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町二丁目2番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山本道博(YAMAMOTO, Michihiro)(JP/JP) 〒631 奈良県奈良市左京1丁目17の23番 Nara, (JP) 中平博之(NAKAHIRA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒567 大阪府茨木市桑田町2丁目1番 住友化学茨木アパート132号室 Osaka, (JP) 渡辺昇治(WATANABE, Shoji)(JP/JP) 〒662 兵庫県西宮市丸橋町4番15号 住友製薬西宮寮418号室 Hyogo, (JP) 勝又 隆(KATSUMATA, Takashi)(JP/JP) 〒669-13 兵庫県三田市あかしあ台1丁目37番の2 Hyogo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554 大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住友製薬株式会社 法務部内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: NONSTEROIDAL ESTROGEN DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 非ステロイド性エストロゲン誘導体</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of general formula (I) exhibiting an estrogenic activity and/or anti-estrogenic activity, geometrical isomers of them, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R⁰ is hydrogen or a hydroxyl-protecting group; R¹ is hydrogen, halogeno, C₁-C₆ alkyl, hydroxyl or protected hydroxyl; R² is hydrogen or -(CH₂)_k-X-R³; the solid lines with short dashes are each a single bond or a double bond; A is (1) methylene, oxygen or a single bond, or (2) methyne; E is (1) -GR⁷- or -CO-, or (2) =CR⁷ - or nitrogen; and Z is carboxyl, carbamoyl, hydroxyaminocarbonyl, hydroxymethyl or a protected functional group derived therefrom.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

(57) 要約

本発明は、エストロゲン活性および／または抗エストロゲン活性を有する一般式 (I)



〔式中、R⁰ は水素原子または水酸基の保護基を表す。R¹ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、水酸基または保護された水酸基を表す。R² は水素原子または式 - (CH₂)_k - X - R³ を表す。破線を伴う実線は単結合または二重結合であることを表す。A は (1) メチレン基、酸素原子もしくは単結合、または (2) メチン基を表す。E は (1) 式 - GR⁷ - もしくは - CO -、または (2) 式 = CR⁷ - もしくは窒素原子を表す。Z はカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドロキシメチル基またはこれらの保護された官能基を表す〕で表される化合物もしくはその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GD	グアドループ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシア	MK	マケドニア	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシア	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モロッコ	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

非ステロイド性エストロゲン誘導体

5 発明の属する技術分野

本発明は、エストロゲン活性および／または抗エストロゲン活性を有する新規な非ステロイド性化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

10 従来技術

エストロゲンは、ステロイド性または非ステロイド性の発情ホルモンであり、天然のみならず合成的にも多数の物質が知られている (Environmental Health Perspectives, 第61巻, 97~110頁 (1985))。ヒトに天然に存在するエストロゲンは、
15 主として卵巣によって生成される17 β -エストラジオールであり、このものは女性の二次性徴の発達、子宮内膜の増殖、性機能の調節、骨代謝の調節、脂質代謝の調節などにおいて重要な役割を果たしている。従って、女性の加齢や卵巣機能の低下に伴って、体内のエストロゲンが欠乏すると、特定の医学症状、たとえば、閉経に関連する自律神経失調症状、脂質代謝異常および血管運動障害、更年期障害、萎縮性膣炎、性機能低下、骨粗鬆症などが惹起されるが、これらに対してはエストロゲンの補充療法が実施される。最近では、閉経後の女性において、冠動脈性心臓疾患や骨粗鬆症による骨折に対するエストロゲンの予防効果が明らかにされている (Annals of Internal Medicine, 第117巻,
20 1038~1041頁 (1992))。エストロゲンはまた、他の女性ホルモンであるプロゲステロンなどのプロゲステロゲンと組合わせて使用され、これらはゴナドトロピン抑制を促進し、経口避妊薬としても用いられ

る。しかし、エストロゲンを長期投与すると、乳房痛、不正性器出血、肥満、子宮内膜の過形成、子宮内膜癌や乳癌、心筋梗塞、血栓塞栓症および脳血管疾患などの副作用が発現することから、治療薬としては、より選択的なエストロゲン様作用を示す薬剤が望まれている。これまでの研究によつて、エストロゲン受容体の拮抗物質である抗エストロゲンは、エストロゲン依存性の乳癌に対して治療効果が高く、副作用も少ないことが知られており、代表的な非ステロイド抗エストロゲンであるタモキシフェンが、広く臨床的に応用されている。さらに、このような抗エストロゲンの中には、組織特異的にエストロゲン作用（アゴニスト作用）を発現する化合物が存在することが知られるようになった。例えば、ラロキシフェンは、エストロゲンと同様に閉経後の骨量減少を抑制するが、子宮刺激作用は非常に少ないことが報告されている（内科，第76巻，939～942頁（1995））。一方、これまでに知られているエストロゲンおよび抗エストロゲンは、化学構造上からは、 17β -エストラジオールに近似した位置にフェノール性またはアルコール性の水酸基を有する化合物が殆どであるが、わずかにドイシノール酸（*doisynolic acid*）やメタレノール酸（*methallenolic acid*）など、ある種のカルボン酸誘導体がエストロゲン活性を持つことが記載されている（*J. Steroid Biochem.*，第31巻，393～404頁（1988）および*Bull. Soc. Chim. Fr.*，711～718頁（1960））。

発明が解決しようとする課題

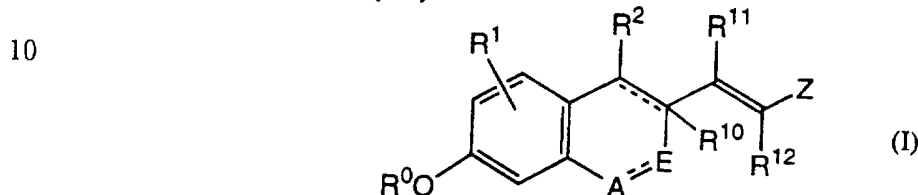
本発明は、エストロゲン活性および/または抗エストロゲン活性を有し、エストロゲン依存性の種々の疾患に対して組織選択的なアゴニスト作用またはアンタゴニスト作用を示す治療上有用で新規な非ステロイド性エストロゲン誘導体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

本発明者らは、上記課題を解決するために、エストロゲン活性を有する新規なカルボン酸誘導体を探索すべく、鋭意研究を重ねた結果、驚くべきことに後記一般式(1)で表される新規な化合物群が、強いエストロゲン活性のみならず強い抗エストロゲン活性を示し、卵巣摘出ラットの骨塩密度の減少を顕著に回復させることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1]. 一般式(1)



[式中、 R^0 は水素原子または水酸基の保護基を表す。

15 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基または保護された水酸基を表す。

20 R^2 は水素原子または式 $-(CH_2)_k-X-R^3$ (式中、 k は0～10の整数を表し、 X は単結合、式 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ または式 $-CONR^4-$ (式中、 R^4 は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す)を表し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表す)

を表す。

25 破線を伴う実線は、単結合または二重結合であることを表し、 R^2 および R^{10} の各結合炭素-炭素間が二重結合であるときは R^{10} は存在しない。

AおよびEは、

(1) A-E間が単結合であるときは、Aがメチレン基、酸素原子または

単結合を表し、Eが式 $-GR^7-$ （式中、Gはメチン基または窒素原子を、 R^7 は前記の R^2 と同じ意味を表す）、式 $-CR^8R^9-$ （式中、 R^8 および R^9 は同一または異なっているもよい炭素数1~6のアルキル基を表す）または $-CO-$ を表すが、Aが単結合であって R^2 が水素原子でない場合には、Eは酸素原子または硫黄原子を表してもよく、

(2) A-E間が二重結合であるときは、Aはメチン基を表し、Eは式 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同じ意味を表す）または窒素原子を表す。

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して水素原子、炭素数1~6のアルキル基または炭素数1~6のハロアルキル基を表すが、 R^{11} および R^{12} が同時に水素原子となることはない。

Zはカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドロキシメチル基またはこれらの保護された官能基を表す。ただし、

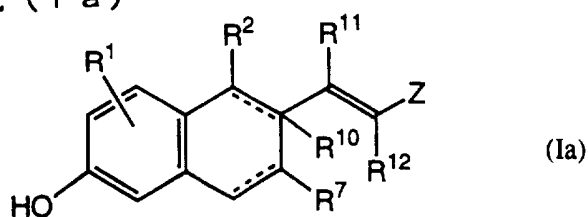
(E)-3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ヘキセン酸およびそのカルボキシル基が保護された誘導体を除く。]

で表される化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[2]. R^2 および R^7 が同時に水素原子ではない [1] 記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[3]. A-E間が単結合でAがメチレン基または酸素原子であるか、A-E間が二重結合でAがメチン基であり、 R^0 が水素原子である [2] 記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[4]. 一般式 (I a)

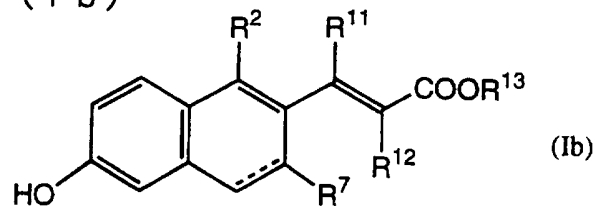


(Ia)

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および Z は請求項1と同じ意味を表す〕で表される〔3〕記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

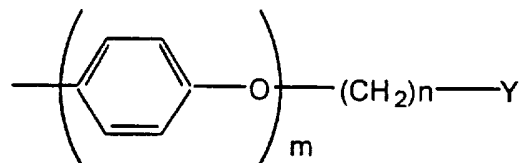
〔5〕. Z がカルボキシル基または炭素数2～7のアルコキシカルボニル基である〔2〕から〔4〕のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

〔6〕. 一般式 (1b)



〔式中、 R^2 、 R^7 、 R^{11} および R^{12} は〔1〕と同じ意味を表し、 R^{13} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す〕で表される〔2〕から〔5〕のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

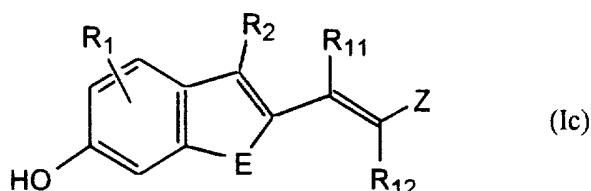
〔7〕. X が単結合、 $-O-$ または $-CO-$ であり、 R^3 が炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または式



〔式中、 m は0または1を、 n は1～10の整数を、 Y はカルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基または式 $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は同一または異なっているがよい炭素数1～6のアルキル基を表すが、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員の複素環基を形成することができる)で表される基である〕〔2〕から〔6〕のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[8]. Yが式 $-NR^{5a}R^{6a}$ （式中、 R^{5a} および R^{6a} は同一または異な
 ってもよい炭素数1~6のアルキル基を表す）、ピロリジノ基、ピペ
 リジノ基またはモルホリノ基である[7]記載の化合物もしくは二重結合
 に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

5 [9]. 一般式(Ic)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、EおよびZは請求項1と同じ意味を表
 す]で表される[2]記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異
 性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

10 [10]. Eが式 $-NR^7-$ （式中、 R^7 は[1]と同じ意味を表す）
 で表される基である[9]記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾
 何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[11]. Eが $-O-$ または $-S-$ であり、 R^2 が式 $-(CH_2)_k-$
 $X-R^3$ （式中、k、X、および R^3 は[1]と同じ意味を表す）で表さ
 15 れる基である[9]記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性
 体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

[12]. [1]記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性
 体、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬、

[13]. エストロゲン欠乏に起因する疾患の治療剤である[12]記
 20 載の医薬、

[14]. エストロゲン依存性疾患の治療剤である[12]記載の医薬
 、および

[15]. 閉経後骨粗鬆症の治療剤である[12]記載の医薬に関する

。

以下に、本発明の内容について詳細に説明する。

本発明において炭素数1～6のアルキル基としては、直鎖または分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、4-メチルペンチル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子または沃素原子が挙げられる。

10 R^3 における炭素数1～10のアルキル基としては、直鎖または分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、前記炭素数1～6のアルキル基の具体例のほかに、ヘプチル、1-エチルペンチル、1-メチルヘプチル、オクチル、1, 5-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル等が挙げられる。

15 R^3 における炭素数3～10のアルケニル基としては、直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、具体的には2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-ヘキセニル、3-ヘプテニル、1-エチル-3-ペンテニル、1-メチル-2-ヘプテニル、4-オクテニル、1, 5-ジメチルヘキセニル、2-エチルヘキセニル、7-ノネニル、5-デセニル等が挙げられる。

R^3 における炭素数3～7のシクロアルキル基としては、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

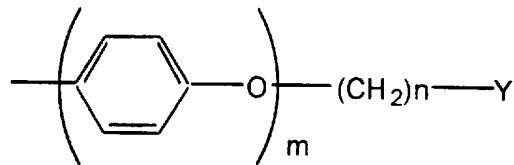
25 炭素数1～6のハロアルキル基としては、同一または異なってもよい1～5個のハロゲン原子（具体例は前記と同じ）で置換された直鎖または分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、フルオロメチル、2-ク

5 ロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、3-ブロモプロピル、4-クロロブチル、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル等が挙げられる。

R^3 におけるアリール基としては例えばフェニル、ナフチル等の炭素数10以下のアリール基が挙げられる。

R^3 におけるアルキル基またはアリール基が置換基を有する場合の置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ等の炭素数1~6のアルキルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等の炭素数2~12のジアルキルアミノ、アミノメチル、アミノエチル等の炭素数1~6のアミノアルキル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル等の炭素数3~18のジアルキルアミノアルキル、ジメチルアミノエトキシ等の炭素数3~18のジアルキルアミノアルコキシ、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の炭素数1~6のアルコキシ、アセトキシ等の炭素数1~6のアシルオキシ、メトキシカルボニルオキシ等の炭素数2~7のアルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル等の炭素数2~7のアルコキシカルボニル、カルバモイル、アシル、オキソ、ホルミル、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素数1~6のアルキル、エチニル等の炭素数2~6のアルケニル、エチニル等の炭素数2~6のアルキニル、フェニル等の炭素数6~10のアリール、ピリジル、フリル、チエニル等の複素環基、アリール、ベンジル、フェネチル等の炭素数7~11のアラルキル等が挙げられるが、この中から1つ以上の任意の基が選択される。

 置換基を有するアルキル基およびアリール基としては、例えば一般式



(式中、 m は0または1を、 n は1～10の整数を、 Y はカルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基または式 $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は同一または異なっているもよい炭素数1～6のアルキル基を表すが、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員の複素環基を形成することができる) で表される基を挙げることができる。

Y における炭素数2～7のアルコキシカルボニル基としては、直鎖または分岐鎖のアルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、2-メチルプロポキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

R^0 が水酸基の保護基を表す場合における水酸基の保護基としては、メチル、 t -ブチル、アリル、3-メチル-2-ブテニル、ベンジル、トリフェニルメチル等のエーテル型の保護基、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル等のアセタール型の保護基、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル等のシリルエーテル型の保護基、アセチル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、ベンゾイル等のエステル型の保護基および t -ブトキシカルボニル、2, 2, 2-ジクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル等の炭酸エステル型の保護基等が挙げられる。

R^1 が保護された水酸基である場合における保護基としても上記と同様の例が挙げられる。

R⁵ および R⁶ が、それらの結合している窒素原子と一緒にあって5～6員の飽和複素環基を形成する場合における5～6員の複素環基としては、総原子数5～6個からなり、窒素原子1個の他、さらに0または1個の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子が環を構成する複素環基が挙げられ、具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ等が挙げらる。なお、本複素環基はメチル、エチル等の低級アルキル等で置換されていてもよく、例えば4-メチルピペラジノ等であってもよい。

Zが保護されたカルボキシ基を表す場合における保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチルのような直鎖状もしくは分枝鎖状で炭素数1～6のアルキル基、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチルのような炭素数1～6のハロアルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような炭素数1～6のアルコキシメチル基、例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルのような炭素数3～7の脂肪族アシルオキシメチル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-(C₁～C₆)アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルのようなアラルキル基、例えばアリル、2-メチルアリル、3-メチルアリルのような炭素数3～7のアルケニル基、ベンズヒドリル基、またはフタリジル基が挙げられる。

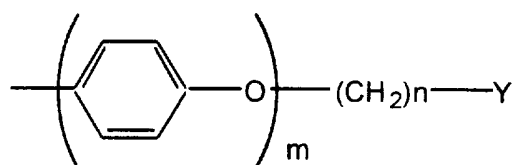
Zが保護されたヒドロキシアミノカルボニル基あるいはヒドロキシメチル基を表す場合における水酸基の保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、*t*-ブチル、アリル、3-メチル-2-ブテニル、ベンジル、トリフェニルメチル等のエーテル型の保護基、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル等のアセタール型の保護

基、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル等のシリルエーテル型の保護基、アセチル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、ベンゾイル等のエステル型の保護基および*t*-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-ジクロロエトキシカルボニル、

5 アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル等の炭酸エステル型の保護基等が挙げられる。

前記一般式(1)において、好ましくは、A-E間が単結合のときはAはメチレン基または単結合であり、A-E間が二重結合のときはAはメチン基である。Aがメチレン基(A-E間は単結合)またはメチン基(A-E間は二重結合)である場合には、Eは好ましくは式 $-GR^7-$ (式中、Gおよび R^7 は前記と同じ意味を表す)で表される基である。 R^2 もしくは R^7 におけるXは、好ましくは単結合、 $-O-$ または $-CO-$ であり、

10 また、 R^2 もしくは R^7 における R^3 は、好ましくは炭素数1~10のアルキル基、炭素数3~10のアルケニル基、炭素数3~7のシクロアルキル基または式



(式中、 m 、 n およびYは前記と同じ意味を表す)で表される基である。さらに、Yは、好ましくは式 $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は前記と同じ意味を表す)で表される基であり、特に好ましくはピロリジノ基、

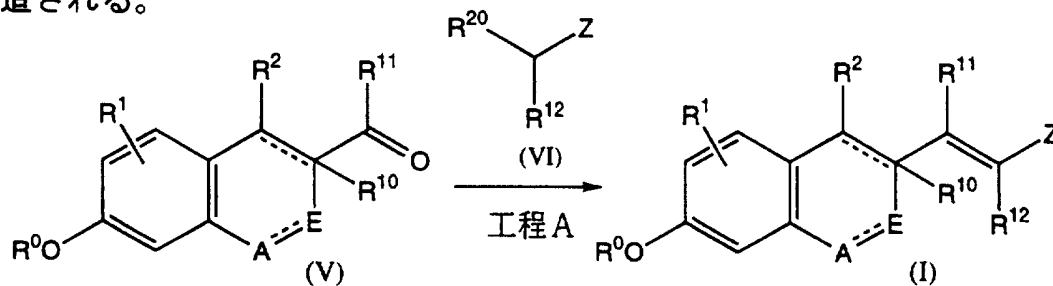
20 ピペリジノ基またはモルホリノ基である。

本発明化合物(1)の薬学的に許容し得る塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム

25

塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。また、分子内にアミノ基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、および酢酸塩、プロピオン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、くえん酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、
 5 メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩等も挙げられる。また、本発明化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩は水和物等の溶媒和物であり得る。

10 一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば以下の方法に従って製造される。



15 [式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、A、E、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} およびZは前記と同じ意味を表し、 R^{20} はジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、トリフェニルホスホニウムブロマイド等のリン置換基、またはトリメチルシリル等のケイ素置換基を表す。]

工程A

20 一般式(VI)で表される既知であるか既知の方法により調製できる化合物を適当な溶媒中で強塩基(例えば水酸化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ジメチルシリルナトリウム等)で処理してカルバニオンを生成し、次いで式(V)で表されるカルボニル化合物と反応させることにより、式(1)で表されるオレフィン化合物を得ることができる。適当な溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよいが、好ましくはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド
 25

、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒を挙げる事ができる。
式(VI)で表される化合物に対して1当量かやや過剰の強塩基を、反応
温度は特に限定されないが、通常 $-78^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度において加えて
対応するカルバニオンとし、次いで0.5~1当量の式(V)で表される
5 カルボニル化合物を加え、反応温度は特に限定されないが通常 $-78^{\circ}\text{C}\sim$
 80°C の温度において反応させるのが望ましい。新たに生成する二重結合
のまわりの異性体((E)-異性体および(Z)-異性体)は、周囲の置
換基の種類にもよるが一般的には、 R^{20} がリン置換基の場合には通常、前
記式(I)で示される異性体が選択的に得られる。また一般的には、 R^{20}
10 がケイ素置換基の場合には後記の式(I')で示される異性体の生成が有
利となり、ある場合には異性体(I')が選択的に得られる。所望であら
ば異性体(I')は、高圧水銀灯等を用いて光異性化反応を行うことによ
り、異性体(I)の含有率を高めることができる。またこれらは必要に応
じて通常の方法、例えばクロマトグラフィー等により(E)-および(Z)
15)-異性体に分割することができる。

式(I)で表される化合物および式(V)で表される化合物において、
 R^0 が水酸基の保護基である場合または R^1 が保護された水酸基である場
合には、所望により脱保護、または保護基の変換を行う。この脱保護およ
び保護基の変換は一般的な方法に従って行うことができ、例えばプロテク
20 ティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(
Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition, T. W. Greene
and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc.) 145 ~162 (1991)
に記載の方法が挙げられる。その後、式(I)においてZが保護されたカ
ルボキシル基である化合物を得る場合には脱保護を行う。この脱保護も一
25 般的な方法に従って行うことができ、例えば前出のプロテクティブ・グル
ープス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(Protective Groups in
Organic Synthesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts,

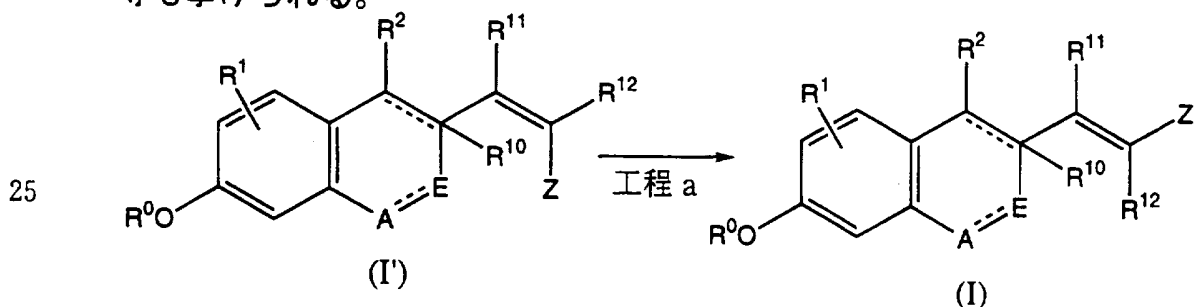
John Wiley and Sons, Inc.) 227 ~276 (1991) に記載の方法が用いられる。

式 (V) で表される原料カルボニル化合物は、既知であるか、もしくは既知の方法により製造することができる。例えば、式 (V) において R¹¹ が水素原子であるホルミル体の場合、既知の技術と同様の方法により製造される。即ち、(1) 欧州特許第298466号明細書またはジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第33巻、2856~2864 (1990) に記載の方法によるナフタレン、ジヒドロナフタレン、インデン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンおよびインドール骨格を持つ化合物の製造、(2) 対応するカルボン酸もしくはその誘導体 (場合により保護されていてもよい) を適当な還元剤、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元してホルミル体とする方法、あるいは、(3) 対応する置換メタノール (例えば前出のカルボン酸を水素化リチウムアルミニウム等で還元して製造できる) を適当な酸化方法、例えばピリジニウムクロロクロマートを用いる方法またはスワーン酸化 (Swern Oxidation) などにより酸化してホルミル体とする方法により製造できる。また式 (V) において R¹¹ が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表すアシル体の場合、例えば前出の技術により製造したホルミル体に適当な有機金属試剤、例えばエチルマグネシウムブロマイド、メチルリチウム、ペンタフルオロエチルリチウム等を用いて作用させアルコールとし、続いて通常行われるアルコールのケトンへの酸化反応、例えばルテニウム触媒と N-オキシドを用いる方法、クロム酸塩を用いる方法等を行うことにより製造するか、または対応するアリール化合物へ、フリーデル・クラフツ反応でアシル基を導入することにより製造することができ、また式 (V) で表される化合物がナフタレン骨格を有し、かつ R² が置換されていてもよい 2-フェニルエチル基である化合物は、既知の技術 [例えば、特開平7-82205 号公報明細書に記載の方法] により、対応する R² が水素原子である化合物 (これも式 (V) で表される

化合物に相当する) とスチレン化合物とを反応させることにより製造することができる。また対応するアリール化合物もしくはアリールハロゲン化合物をアリールアニオンに導き、続いて、例えばジメチルホルムアミドもしくはハロゲン化アシル等と反応させる方法で R^{11} CO基を導入することにより、ホルミル体およびアシル体を製造することもできる。

式(V)および式(I)において、 R^2 が反応性の基、例えばハロゲン、水酸基、カルボニル基、カルボキシ基、第一または第二アミン、メルカプト基等を1つまたはそれ以上含有するとき、所望により、または必要に応じて、既知の方法に従って、例えば官能基の保護および脱保護、酸化反応および還元反応、アミノ化、ハロゲン化アルキルを用いるアルキル化等による置換基の導入反応、主鎖の延長等の、反応性基の変換反応の1つまたはそれ以上を任意の順序で行うことができる。変換反応の際は、 R^2 以外の部分、例えば R^0 、 R^1 、式(V)におけるカルボニル基、式(I)において遊離のカルボキシ基であるZ等は適当な保護基により保護されていてもよい。また、Eが式 GR^7 を表しかつ R^7 が上記のような反応性基の1つまたはそれ以上を含有するとき、所望により、上記と同様の変換反応を行うことができる。

その他、上記工程Aと同様に化合物(V)から化合物(I)を合成する方法として、式(VI)において R^{20} が水素原子である化合物を用いてアルドール反応を行う方法、式(VI)において R^{20} が臭素等のハロゲン原子である化合物を用いてリフォーマツキー(Reformatsky)反応を行う方法等も挙げられる。



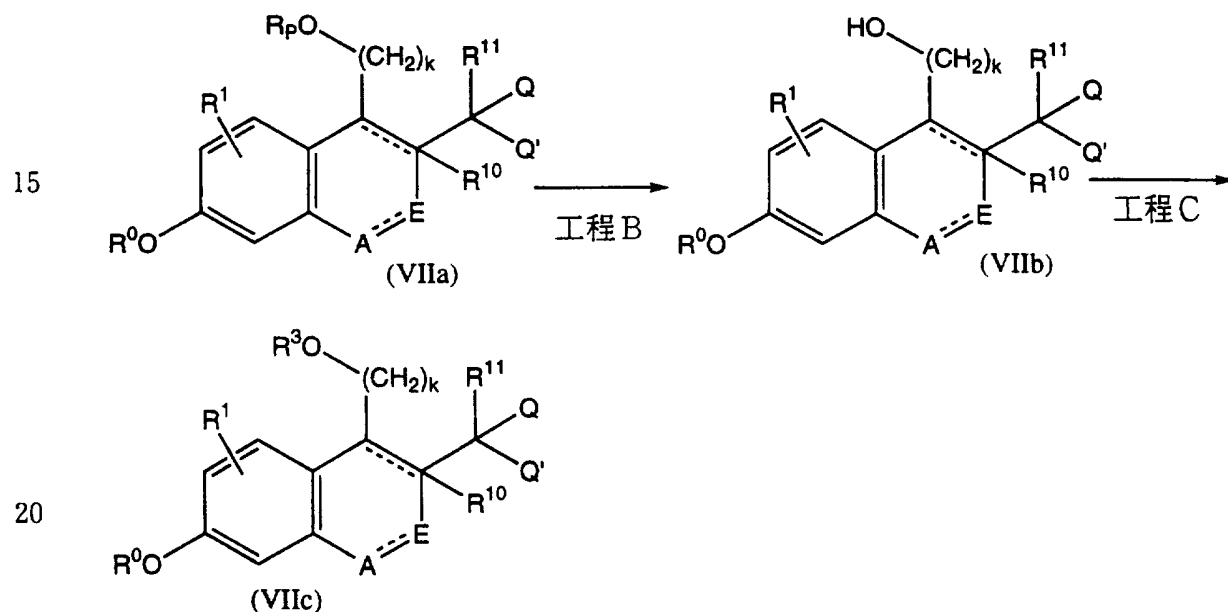
(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、A、E、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} およびZは前記と

同じ意味を表す。)

工程 a

式(1')で表される幾何異性体(式(1)で表される異性体を30%程度まで含む混合物であってもよい)を適当な溶媒中、例えばアセトン中に溶解し、窒素ガスを吹き込み攪拌しながら、室温において高圧水銀灯で1~3時間照射することにより、異性体(1)を40~60%もしくはそれ以上含有する異性体混合物とすることができる。得られた幾何異性体混合物を通常の方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理することにより異性体(1)と異性体(1')を分離することができる。

10 分離した異性体(1')を再び照射して異性化させれば、さらに異性体(1)を得ることができる。また、逆に、異性体(1)に照射して異性化させることも可能である。



[式中、 R^0 、 R^1 、A、E、 R^{10} 、 R^{11} 、kおよび R^3 は前記と同じ意味を表し、 R_p は水酸基の保護基を表す。QおよびQ'はそれぞれがアルコキシ基を表して鎖状のアセタール構造を表すか、あるいは一緒になって5~6員の環状アセタールを表すか、あるいはQが水素原子を表しかつQ'がメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の保護基で保護された水酸基を表すか、あるいはQとQ'が一緒になって式=C(R^{12})-

25

Z (R^{12} および Z は前記と同じ意味を表す。) を表す。]

工程 B

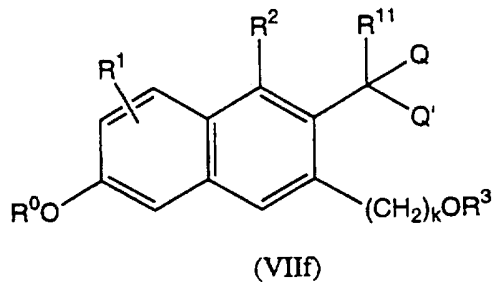
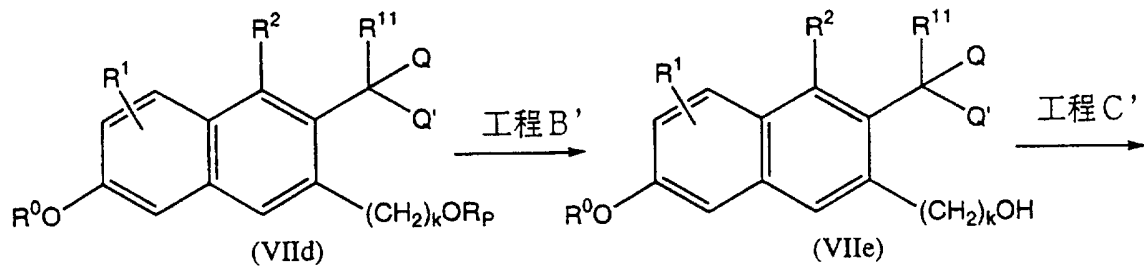
式 (V I I a) で表される化合物の水酸基の保護基 R_p を一般的な方法、例えば R^0 、 R^1 における場合と同様の方法により、除去する。

5 工程 C

式 (V I I b) で表される化合物の水酸基に一般的な方法で、例えば式 $H a I - R^3$ ($H a I$ はハロゲンを表し、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表されるようなハロゲン化物を適当な塩基、例えばトリエチルアミン、あるいは水素化ナトリウム等の存在下で、適当な溶媒中、例えばジメチル
10 ホルムアミド中、反応温度 $0^\circ C \sim 100^\circ C$ で反応させる。

式 (V I I c) で表される化合物において、所望なら R^0 の保護基を除去する。また化合物 (V I I c) が式 (I) の化合物に相当する場合には、所望により Z の保護基を除去する。Q および Q' が環状または鎖状のアセタール構造を表す場合、希硫酸中、好ましくは希塩酸中で、 $-40^\circ C \sim$
15 室温の温度において処理するか、あるいは Q が水素原子を表しかつ Q' がメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリル基等で保護された水酸基を表す場合、通常の方法により脱保護を行い、続いてピリジニウムクロロクロマトを用いる方法あるいはスワーン酸化 (Swern Oxidation) 等によりアルコールの酸化反応を行い前記式 (V) で表される化合物に相当する
20 カルボニル体に転化する。

なお、上記式 (V I I a)、(V I I b)、(V I I c) において、 R_p が前記 R^3 に相当し、Q と Q' が一緒になって前記式 $= C (R^{12}) - Z$ に相当する場合には、これらの化合物は前記式 (I) の本発明化合物に相当する。以下の式 (V I I b')、(V I I d)、(V I I e)、(V I I f)、(V I I g)、(V I I I a)、(V I I I b)、(V I I I c)、(X)、(X a)、(X I I)、(X I I a)、(X I I I)、(X I I I a) においても同様である。
25



(式中、R⁰、R¹、R²、R¹¹、k、R³、R_p、QおよびQ' は前記と同じ意味を表す。)

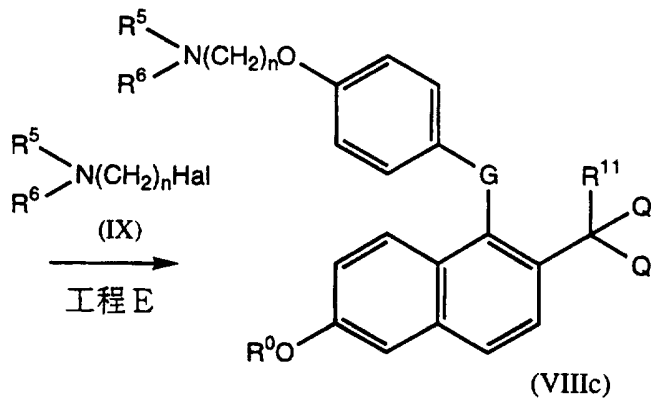
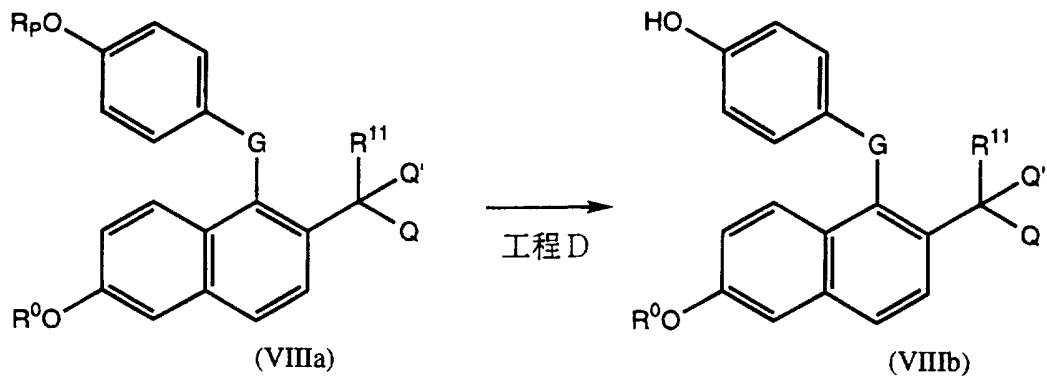
工程 B'

- 5 式 (VII d) で表される化合物の水酸基の保護基 R_p を一般的な方法で除去する。

工程 C'

式 (VII e) で表される化合物の水酸基に前述の工程 C と同様の方法で置換基を導入する。

- 10 式 (VII f) で表される化合物において、所望なら R⁰ の保護基を除去する。また、化合物 (VII f) が式 (I) の化合物に相当する場合には、所望により Z の保護基を除去する。Q および Q' が環状または鎖状のアセタール構造を表す場合あるいは Q が水素原子を表しかつ Q' が保護された水酸基を表す場合、前記工程 C に記述と同様の方法により前記式 (V)
- 15) で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



- (R^0 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 Q 、 Q' 、 Hal 、 n および R_p は前記と同じ意味を表し、 G は単結合、式 $-(CH_2)_g-$ (g は1~10の整数)、式 $-(CH_2)_h-O-(CH_2)_g-$ (h は0または1~10の整数、 g は前記と同じ意味を表す)、または $-CO-$ を表す。)

工程 D

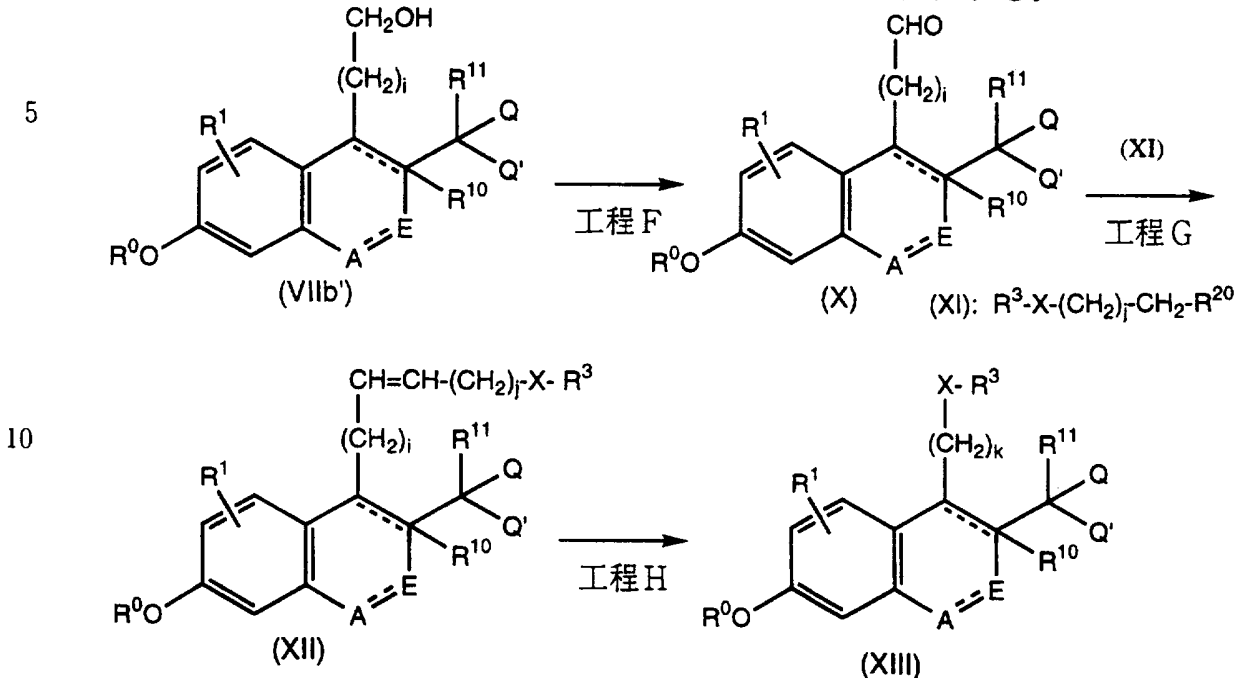
式(VIIIa)で表される化合物の水酸基の保護基 R_p を一般的な方法で除去する。

工程 E

- 式(VIIIb)で表される化合物に、式(IX)で表される化合物を適当な塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下に、適当な溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中で、反応温度 0°C ~ 80°C において反応させる。

- 式(VIIIc)で表される化合物において、所望なら R^0 の保護基を除去する。また、化合物(VIIIc)が式(1)の化合物に相当する場合には、所望により Z の保護基を除去する。 Q および Q' が環状または鎖

状のアセタール構造を表す場合あるいはQが水素原子を表しかつQ'が保護された水酸基を表す場合、前記工程Cに記述と同様の方法により前記式(V)で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



15 (R⁰、R¹、R³、R¹⁰、R¹¹、R²⁰、k、A、E、X、QおよびQ'は前記と同じ意味を表し、iおよびjは各々0または1~8の整数を表すが、i + j + 2 = kである。)

工程F

式(VIIb')で表される化合物(前記式(VIIb)の化合物と同様にして得ることができる)の水酸基を通常の方法、例えば、ピリジニウムクロクロマトを用いる方法、あるいはスワーン酸化(Swern Oxidation)等により水酸基の酸化反応を行いホルミル体(X)に転化する。

工程G

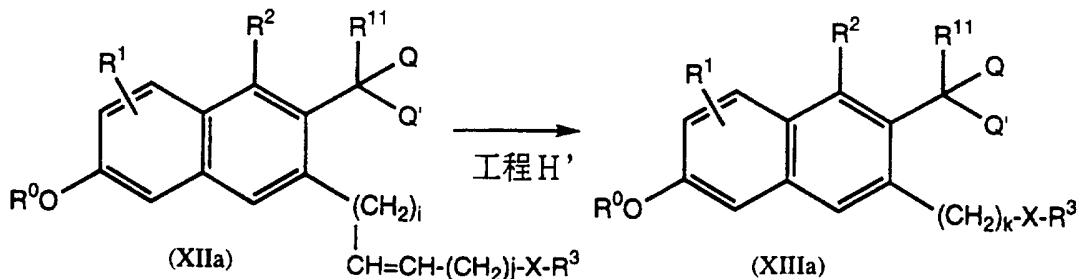
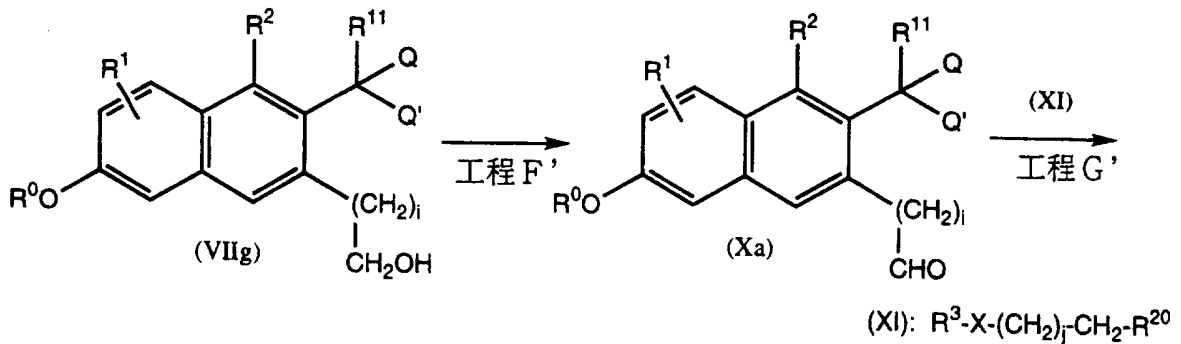
25 一般式(XI)で表される化合物を適当な溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中で強塩基(例えば水酸化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ジメチルシリケート等)で処理し

てカルバニオンを生成し、式(X)で表されるホルミル化合物と反応させることにより、式(XII)で表されるオレフィン化合物を得ることができる。

工程H

- 5 式(XII)で表される化合物を不活性溶媒、例えばメタノール中、適当な触媒、例えばパラジウム炭素触媒存在下、1~5気圧の水素雰囲気下において、好ましくは室温で水素化還元することにより、式(XIII)で表される化合物を得ることができる。

- 10 式(XIII)で表される化合物において、所望なら R^0 の保護基を除去する。また、化合物(XIII)が式(I)の化合物に相当する場合には、所望によりZの保護基を除去する。QおよびQ'が環状または鎖状のアセタール構造を表す場合あるいはQが水素原子を表しかつQ'が保護された水酸基を表す場合、前記工程Cに記述と同様の方法により前記式(V)で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



(R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{20} 、 i 、 j 、 k 、 X 、 Q および Q' は前記と同じ意味を表す。)

工程F'

式 (V I I g) で表される化合物の水酸基を前述の工程 F と同様の方法でホルミル体 (X a) に転化する。

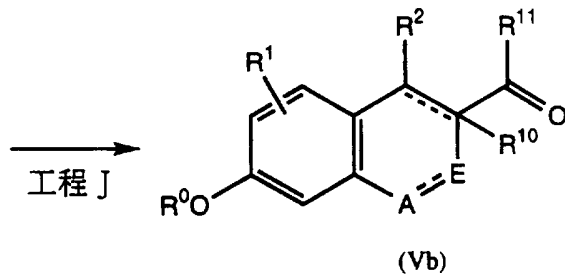
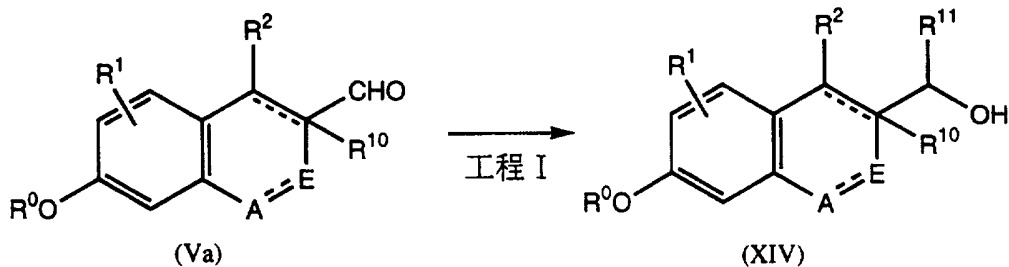
工程 G'

一般式 (X a) で表される化合物と一般式 (X I) で表される化合物を前述の工程 G と同様の方法で反応させることによりオレフィン化合物 (X I I a) に転化する。

工程 H'

式 (X I I a) で表される化合物を前述の工程 H と同様の方法で水素化還元することにより化合物 (X I I I a) とする。

式 (X I I I a) で表される化合物において、所望なら R^0 の保護基を除去する。また、(X I I I a) が式 (I) の化合物に相当する場合には、所望により Z の保護基を除去する。Q および Q' が環状または鎖状のアセタール構造を表す場合あるいは Q が水素原子を表しかつ Q' が保護された水酸基を表す場合、前記工程 C に記述と同様の方法により前記式 (V) で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



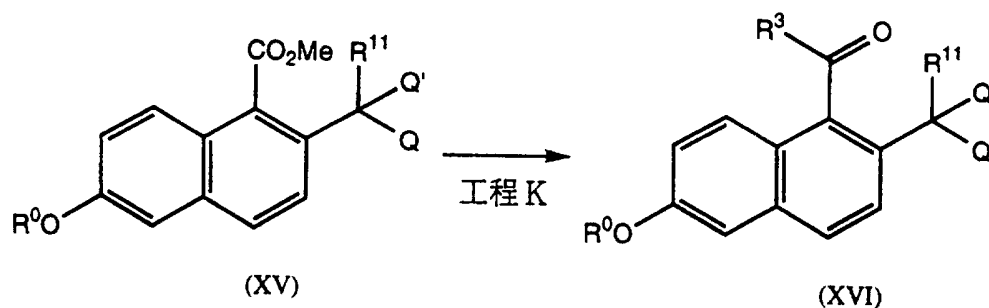
25 [式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、A、E、 R^{10} および R^{11} は前記と同じ意味を表す (ただし R^{11} は水素原子以外)。]

工程 I

式 (V a) で表される化合物と有機金属試薬、例えばメチルリチウム、エチルマグネシウムブロマイド、ペンタフルオロエチルリチウム等を適当な溶媒中例えばテトラヒドロフラン中、反応温度 $-78^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ において反応させる。

5 工程 J

式 (X I V) で表される化合物を、アルコールのケトンへの酸化反応、例えばルテニウム触媒と N-オキシドを用いる方法、クロム酸塩を用いる方法等により式 (V b) のケトン体に転化する。

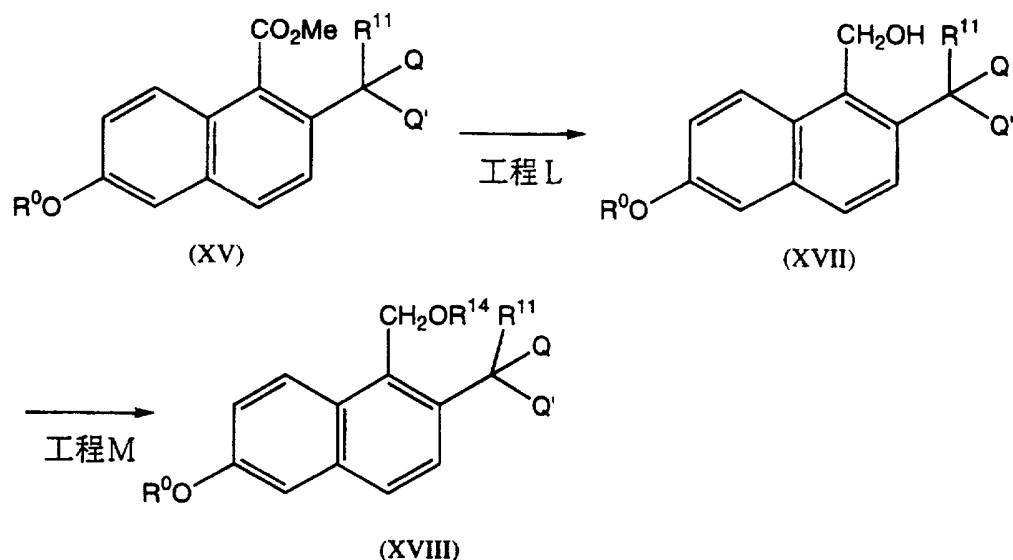


- 10 (R^0 、 R^3 、 R^{11} 、 Q および Q' は前記と同じ意味を表すが、ただし Q と Q' はこれらが一緒になって式 $=C(R^{12})-Z$ (R^{12} および Z は前記と同じ)を表す場合を除く。)

工程 K

- 15 式 (X V) で表される化合物に 1 当量の有機リチウム試薬、例えばメチルリチウム、フェニルリチウム、p-メトキシメトキシフェニルリチウム (通常の方法で p-メトキシメトキシブロモベンゼンと n-ブチルリチウムから調製できる) を適当な溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中、反応温度 $-78^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ において反応させることにより式 (X V I) の化合物を得る。

- 20 式 (X V I) で表される化合物を、前記工程 C に記述と同様の方法により前記式 (V) で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



(R^0 、 R^{11} 、 Q および Q' は前記と同じ意味を表すが、ただし Q と Q' はこれらが一緒になって式 $=C(R^{12})-Z$ (R^{12} および Z は前記と同じ)を表す場合を除く。 R^{14} は水酸基の保護基、あるいは前記式 R^3 と同じ意味を表す。)

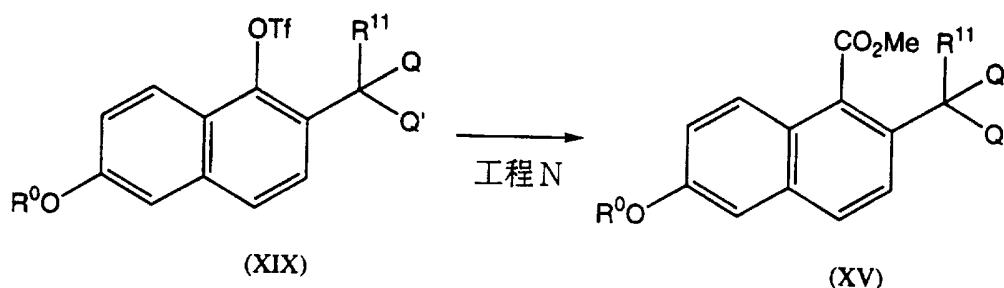
工程L

式(XV)で表される化合物を、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等と、適当な溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中で、反応温度 $-78^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で反応させる。

工程M

式(XVII)で表される化合物の水酸基を通常の方法により適当な保護基で保護するか、または適当な塩基、例えばトリエチルアミン、水素化ナトリウム存在下、式 $\text{Hal}-R^3$ (R^3 および Hal は前記と同じ意味を表す)で表される様な適当なアルキル化剤、例えばプロピルブロマイド、プロモ酢酸エチル、6-ブロモヘキサン酸エチル等と適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、反応温度 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより式(XVIII)の化合物を得る。

式(XVIII)で表される化合物を、前記工程Cに記述と同様の方法により前記式(V)で表される化合物に相当するカルボニル体に転化する。



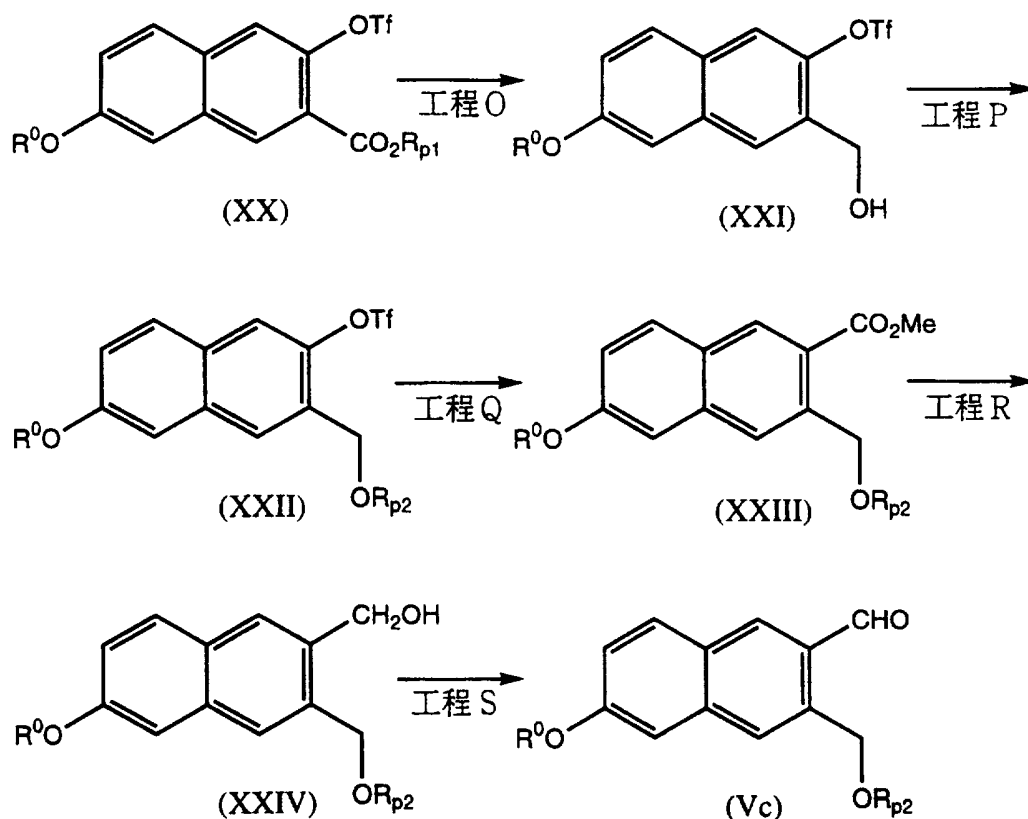
(式中、 R^0 、 R^{11} 、 Q および Q' は前記と同じ意味を表し、 Tf はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。)

5 工程 N

式 (XIX) で表されるトリフラートをホスフィン、例えばトリフェニルホスフィンまたは 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンと酢酸パラジウムから系中で生成するパラジウム錯体触媒存在下、メタノールおよびトリエチルアミンを含む適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド
10 中、一酸化炭素雰囲気下、反応温度 $50 \sim 120^\circ\text{C}$ において反応させることにより式 (XV) の化合物を得る。

式 (XIX) で表される化合物は例えば 6-メトキシテトラロンを出発物質として製造できる 1-ヒドロキシ-6-メトキシ-2-カルバルデヒド [ヨーロッパアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.) 第22巻、363-365 (1987) に記載] の 1位ヒドロキシル基を通常の方法によりトリフラートで保護し、所望ならホルミル基を一般的条件でアセタールとして保護して製造するか、または上記トリフラートのホルミル基を通常の方法により、例えば水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元してアルコール体とした後、水酸基を一般的条件で保護して
15 製造するか、または上記カルバルデヒド (必要なら水酸基を保護しておいてもよい) のホルミル基に前記工程 I、工程 J と同様の反応を行いケトン体に転化し、しかる後に 1位水酸基をトリフラートとし、所望ならカルボニル基の保護を行い製造する方法等が挙げられる。

20



(R^0 および Tf は前記と同じ意味を表し、 R_{p1} 、 R_{p2} は水酸基の保護基を表す。)

工程O

- 5 式 (XX) で表される化合物を、適当な還元剤、例えば水素化ジイソブチルアルミニウム等と、適当な溶媒中、例えば塩化メチレン中で、反応温度 $-78^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ で反応させる。

- 10 式 (XX) で表される化合物は例えば 3-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-ナフトエ酸のカルボキシル基を通常の方法によりトリフラートで保護し、次に 3 位ヒドロキシ基を通常の方法によりトリフラートで保護して製造する方法等により得ることができる。

工程P

式 (XXI) で表される化合物の水酸基を通常の方法により適当な保護基で保護する。

- 15 工程Q

式 (X X I I) で表される化合物を、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィンまたはジフェニルホスフィノプロパンと酢酸パラジウムから系中で生成するパラジウム錯体触媒存在下、メタノールおよびトリエチルアミンを含む適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、一酸化炭素雰囲気下、反応温度 50 ~ 120 °C において反応させる。

工程 R

式 (X X I I I) で表される化合物を、適当な還元剤、例えば水素化ジイソブチルアルミニウム等と、適当な溶媒中、例えば塩化メチレン中で、反応温度 -78 °C ~ 80 °C で反応させる。

10 工程 S

式 (X X I V) で表される化合物において、ピリジニウムクロクロマーを用いる方法あるいはスワーン酸化 (Swern Oxidation) 等によりアルコールの酸化反応を行い式 (V c) で表されるホルミル体に転化する。

上記の製造方法は、本発明における一般式 (I) で表される化合物の製造工程を例示的に詳述したものであり、これによって、出発物質、製造過程、反応条件あるいは処理条件等の製造方法が限定されるものではない。

本発明化合物 (I) の一部には不斉炭素に基づく光学異性体が存在し得、これらの異性体が便宜上すべて単一の式で示されているが、これによって本発明の範囲が限定されるものではなく、本発明はこれらのすべての異性体および異性体混合物を含むものである。

本発明化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的 (例えば、静脈内、皮下もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的) に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、

軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

5 用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人に対して本発明の有効成分量として、0.05～500mg、好ましくは5～500mgの1日投与量で、1日に1～3回毎日連続投与するか、断続投与もしくは間欠投与法を実施することもできる。

10 本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみ限定されるものではない。

(E) - 3 - (1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

15 (E) - 3 - (6-ヒドロキシ-1-プロピルナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (6-ヒドロキシ-1-イソプロピルナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

20 (E) - 3 - (1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (1-ブチル-5-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (1-ブチル-6-ヒドロキシ-8-メチルナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

25 (E) - 3 - (1-ブチル-5-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (1-ブチル-6, 7-ジヒドロキシナフタレン-2-イル

) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - イソブチルナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) ナフタレン -
2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ペンチルナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルペンチル) ナフタレン
- 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - (1 - ブチル - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 -
メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - (1 - ヘプチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オクチルナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ノニルナフタレン - 2 - イル) - 2
- メチル - 2 - ペンテン酸

20 (E) - 3 - (1 - デシル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2
- メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ウンデシルナフタレン - 2 - イル)
- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

25 (E) - 3 - (1 - ドデシル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) -
2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - トリデシルナフタレン - 2 - イル)
- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - テトラデシルナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ペンタデシルナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- 5 (E) - 3 - (1 - ヘキサデシル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (1 - ヘプタデシル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オクタデシルナフタレン - 2 - イル)
10) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ノナデシルナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (1 - エイコサニル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- 15 (E) - 3 - [1 - (6 - ヒドロキシヘキシル) - 6 - ヒドロキシナフタ
レン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [1 - (1 - ブテニル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 -
イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - (1 - ペンテニル) ナフタレン - 2
20 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [1 - (1 - ヘキセニル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2
- イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) ナフ
タレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- 25 (E) - 3 - [1 - (1 - ヘプテニル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2
- イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (5, 5, 6, 6, 6 - ペンタフル

オロー1-ヘキセニル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペン
テン酸

(E)-3-(1-シクロペンチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イ
ル)-2-メチル-2-ペンテン酸

5 (E)-3-(1-シクロヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イ
ル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(1-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシナフタレン-
2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

10 (E)-3-[1-(2-シクロプロピルエチル)-6-ヒドロキシナフ
タレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(1-シクロヘキシルメチル-6-ヒドロキシナフタレン-
2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルナフタレン-2
-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

15 (E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル
)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[1-(2-フルオロエチル)-6-ヒドロキシナフタレン
-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

20 (E)-3-[1-(2-クロロエチル)-6-ヒドロキシナフタレン-
2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4, 4, 5, 5, 5-ペンタフル
オロペンチル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-ヘキセン酸

25 (E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-メチル-2-ヘキセン酸

(E)-3-(1-ペンチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-

2-メチル-2-ヘプテン酸

(E)-3-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-
メチル-2-オクテン酸

(E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-メチル-2-ブテン酸

(E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-エチル-2-ブテン酸

(E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-プロピル-2-プロペン酸

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル)-
2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(1-ベンジル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-
2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)ナフタレ
ン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-ヒドロキシナ
フタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-
6-ヒドロキシナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピロリジノエトキシ)
フェニル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)
フェニル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)
フェニル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸

(E)-3-[1-(4-クロロベンジル)-6-ヒドロキシナフタレン
-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピロリジノエトキシ)ベンジル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)ベンジル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - プロペン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - フェネチルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (3 - フェニルプロピル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - フェニルブチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (5 - フェニルペンチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (6 - フェニルヘキシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヒドロキシフェネチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

20 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルフェネチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェネチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [1 - (4 - エトキシフェネチル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

25 (E) - 3 - [1 - (4 - カルボキシメトキシフェネチル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)

フェネチル) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)

フェネチル) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ヘキセン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピロリジノエトキシ)

5 フェネチル) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェネチル)

-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [1-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ) フェネチル)

-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

10 (E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(4-(4, 4, 5, 5, 5

-ペンタフルオロペンチルスルホニル) ブトキシ) フェネチル) ナフタレ
ン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(5-(4, 4, 5, 5, 5

-ペンタフルオロペンチルスルホニル) ペンチルオキシ) ベンジル) ナフ
15 タレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(5-ピロリジノペンチル) ナフタ
レン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(6-ピロリジノヘキシル) ナフタ
レン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

20 (E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(6-ピペリジノヘキシル) ナフタ
レン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(7-ピペリジノヘプチル) ナフタ
レン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

25 (E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(8-ピペリジノオクチル) ナフタ
レン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(9-ピペリジノニル) ナフタレ
ン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (10 - ピペリジノデシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (11 - ピペリジンウンデシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - [1 - (N - ブチルカルバモイル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [1 - (N - ペンチルカルバモイル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - [1 - (N - (5 - カルボキシペンチル) カルバモイル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (N - メチル - N - ペンチルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (N - ヘキシル - N - メチルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (N - ヘプチル - N - メチルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

20 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (6 - (N, N - ジメチルカルバモイル) ヘキシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (7 - (N, N - ジメチルカルバモイル) ヘプチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (10 - N, N - ジエチルカルバモイル) デシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

25 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (10 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) デシル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (7 - (N - ヘプチル - N - メチルカルバモイル) ヘプチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (7 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) ヘプチルオキシ) ベンジル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (6 - (N - メチル - N - ブチルカルバモイル) ヘキシルオキシ) フェネチル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - プロペン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルホニル) ノニル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

20 (E) - 3 - [1 - (4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンゾイル) - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピロリジノエトキシ) ベンゾイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンゾイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

25 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンゾイル) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - プロペン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)

- ベンゾイル) ナフタレン-2-イル] -2-エチル-2-プロペン酸
(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)
ベンゾイル) ナフタレン-2-イル] -2-プロピル-2-プロペン酸
(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピロリジノエトキシ)
5 ベンゾイル) ナフタレン-2-イル] -2-ブチル-2-プロペン酸
(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)
ベンゾイル) ナフタレン-2-イル] -2-ペンテン酸
(E) -3- (1-エトキシ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) -
2-メチル-2-ペンテン酸
10 (E) -3- (6-ヒドロキシ-1-プロポキシナフタレン-2-イル)
-2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (1-ブトキシ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) -
2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (6-ヒドロキシ-1-イソブトキシナフタレン-2-イル
15) -2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (6-ヒドロキシ-1-ペンチルオキシナフタレン-2-イ
ル) -2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (6-メトキシ-1-ペンチルオキシナフタレン-2-イル
) -2-メチル-2-ペンテン酸
20 (E) -3- (6-ヒドロキシ-1-(3-メチルブトキシ) ナフタレン
-2-イル) -2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (1-ヘキシルオキシ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イ
ル) -2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (1-ヘプチルオキシ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イ
25 ル) -2-メチル-2-ペンテン酸
(E) -3- (6-ヒドロキシ-1-オクチルオキシナフタレン-2-イ
ル) -2-メチル-2-ペンテン酸

- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ノニルオキシナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (1 - デシルオキシ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)
)- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- 5 (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ウンデシルオキシナフタレン - 2 -
イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (1 - ドデシルオキシ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イ
ル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ペンチルオキシナフタレン - 2 - イル
10) - 2 - ヘキセン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルオキシナフタレン - 2 - イ
ル) - 2 - メチル - 2 - ヘキセン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - フェノキシナフタレン - 2 - イル)
- 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- 15 (E) - 3 - (1 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イ
ル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - フェネチルオキシナフタレン - 2 -
イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (3 - フェニルプロポキシ) ナフタ
20 レン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフル
オロペンチルオキシ) ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテ
ン酸
- (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (8 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペン
25 タフルオロペンチルスルフィニル) オクチルオキシ) ナフタレン - 2 - イ
ル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸
- (E) - 3 - [1 - (2 - ブテニルオキシ) - 6 - ヒドロキシナフタレン

−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (3−メチル−2−ブテニルオキシ)
ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

5 (E) −3− (1−シクロプロピルメトキシ−6−ヒドロキシナフタレン
−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [1− (2−シクロプロピルエトキシ) −6−ヒドロキシナ
フタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− (1−シクロペンチルメトキシ−6−ヒドロキシナフタレン
−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

10 (E) −3− (1−シクロヘキシルメトキシ−6−ヒドロキシナフタレン
−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [1− (9− (N−ブチル−N−メチルカルバモイル) ノニ
ルオキシ) −6−ヒドロキシナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−
ペンテン酸

15 (E) −3− [1− (3−ジメチルアミノプロポキシ) メチル−6−ヒド
ロキシナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (2−ピペリジノエトキシ) エチル
ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

20 (E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (3− (2−ピロリジノエトキシ)
プロピル) ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (4− (2−ピペリジノエトキシ)
ブチル) ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (5− (2−ピペリジノエトキシ)
ペンチル) ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

25 (E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (4− (2−ピロリジノエトキシ)
フェノキシ) ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3− [6−ヒドロキシ−1− (4− (2−ピペリジノエトキシ)

フェノキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェノキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

5 (E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ) フェノキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(3-(1-ピペリジノ) プロポキシ) フェノキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

10

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(3-(1-モルホリノ) プロポキシ) フェノキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

15

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピロリジノエトキシ) ベンジルオキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ) ベンジルオキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ) ベンジルオキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

20

(E) -3- [1-(3-カルボキシプロポキシ) -6-ヒドロキシナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [1-(4-カルボキシブトキシ) -6-ヒドロキシナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

25

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(2-ピコリルオキシ) ナフタレン-2-イル] -2-メチル-2-ペンテン酸

(E) -3- [6-ヒドロキシ-1-(3-ピコリルオキシ) ナフタレン

−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − [6−ヒドロキシ−1−(4−ピコリルオキシ)ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

5 (E) −3 − [1−フルフリルオキシ−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − (6−ヒドロキシ−1−プロピルチオナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − (1−ブチルチオ−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

10 (E) −3 − (6−ヒドロキシ−1−ペンチルチオナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − (1−ヘキシルチオ−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

15 (E) −3 − [6−ヒドロキシ−1−(4, 4, 5, 5, 5−ペンタフルオロペンチルチオ)ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − (1−ヘキシルスルフィニル−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

20 (E) −3 − [6−ヒドロキシ−1−(4, 4, 5, 5, 5−ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − [6−ヒドロキシ−1−(4, 4, 5, 5, 5−ペンタフルオロペンチルスルホニル)ナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

25 (E) −3 − (3−ブチル−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル) −2−メチル−2−ペンテン酸

(E) −3 − (1−ブチル−6−ヒドロキシ−3−メチルナフタレン−2

—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— (1—ヘキシル—6—ヒドロキシ—3—メチルナフタレン—
2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— (1—ブトキシ—6—ヒドロキシ—3—メチルナフタレン—
2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

5

(E) —3— (1—ペンチルオキシ—6—ヒドロキシ—3—メチルナフタ
レン—2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— (1—ヘキシルオキシ—6—ヒドロキシ—3—メチルナフタ
レン—2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

10

(E) —3— (3—エチル—6—ヒドロキシ—1—フェネチルナフタレン
—2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— [1— (4—ジメチルアミノフェネチル) —3—エチル—6
—ヒドロキシナフタレン—2—イル] —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— [3—エチル—6—ヒドロキシ—1— (5—ピペリジノペン
チルオキシ) ナフタレン—2—イル] —2—メチル—2—ペンテン酸

15

(E) —3— (1—ブトキシ—3—エチル—6—ヒドロキシナフタレン—
2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— (3—エチル—6—ヒドロキシ—1—ペンチルオキシナフタ
レン—2—イル) —2—メチル—2—ペンテン酸

20

(E) —3— [3— (2—フルオロエチル) —6—ヒドロキシ—1—ペン
チルオキシナフタレン—2—イル] —2—メチル—2—ペンテン酸

(E) —3— [3— (10—N—ブチル—N—メチルカルバモイル) デシ
ル) —6—ヒドロキシ—1—メトキシナフタレン—2—イル] —2—メチ
ル—2—ペンテン酸

25

(E) —3— (1—ブチル—6—ヒドロキシナフタレン—2—イル) —2
—メチル—2—ペンテン酸エチル

(E) —3— (6—ヒドロキシ—1—ペンチルナフタレン—2—イル) —

2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル

(E)-N-エチル-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸アミド

5 (E)-N-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-1-オクチルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸アミド

(E)-1-アセトキシ-3-(6-アセトキシ-1-ペンチルオキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン

(E)-1-アセトキシ-3-(1-ヘキシル-6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン

10 (E)-3-(1-ブチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-ペンチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

15 (E)-3-(1-ヘキシル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-オクチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

20 (E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピロリジノエトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸

25 (E)-3-(6-ヒドロキシ-1-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E)-3-(1-ヘキシルオキシ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフル
オロペンチルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 -
メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - (1 - ブチル - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - オクチル - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オクチル - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)
フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2
- メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)
ベンジル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2
- メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [1 - (10 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) デ
シル) - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2
20 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [1 - (9 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) ノニ
ルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (9 - (4, 4, 5,
25 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル) - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペン

タフルオロペンチルスルフィニル)ノニル)−1, 2, 3, 4−テトラヒドロナフタレン−2−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

(E)−3−(4−ヘキシル−7−ヒドロキシ−2−メチル−1, 2−ジヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

5 (E)−3−(2−エチル−7−ヒドロキシ−4−オクチル−1, 2−ジヒドロイソキノリン−3−イル)−2−メチル−2−ペンテン酸

(E)−3−[7−ヒドロキシ−4−(4−(2−ピペリジノエトキシ)フェニル)−2−メチル−1, 2−ジヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

10 (E)−3−[7−ヒドロキシ−4−(4−(2−ピペリジノエトキシ)ベンジル)−2−メチル−1, 2−ジヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

(E)−3−[2−(10−(N−ブチル−N−メチルカルバモイル)デシル)−7−ヒドロキシ−1, 2−ジヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

15 (E)−3−(4−ヘキシル−7−ヒドロキシ−2−メチル−1, 2, 3, 4−テトラヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

(E)−3−[2−エチル−7−ヒドロキシ−4−(4−(2−ピペリジノエトキシ)フェニル)−1, 2, 3, 4−テトラヒドロイソキノリン−3−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸

20 (E)−3−(4−エチル−7−ヒドロキシ−2−メチル−2H−クロメン−3−イル)−2−メチル−2−ペンテン酸

(E)−3−(4−ブチル−7−ヒドロキシ−2−メチル−2H−クロメン−3−イル)−2−メチル−2−ペンテン酸

25 (E)−3−(4−ヘキシル−7−ヒドロキシ−2−メチル−2H−クロメン−3−イル)−2−メチル−2−ペンテン酸

(E) - 3 - (7-ヒドロキシ-2-メチル-4-オクチル-2H-クロ
メン-3-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (7-ヒドロキシ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イ
ル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

5 (E) - 3 - (7-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-(2-ピロリジ
ノエトキシ)フェニル)-2H-クロメン-3-イル) - 2-メチル-2
-ペンテン酸

(E) - 3 - (7-ヒドロキシ-4-ペンチルオキシ-2H-クロメン-
3-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

10 (E) - 3 - (4-ブチル-7-ヒドロキシクマリン-3-イル) - 2-
メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (4-ヘキシル-7-ヒドロキシクマリン-3-イル) - 2
-メチル-2-ペンテン酸

15 (E) - 3 - (4-ヘキシルオキシ-7-ヒドロキシクマリン-3-イル
) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - [7-ヒドロキシ-4-(4-(2-ピペリジノエトキシ)
フェニル)クロマン-3-イル] - 2-メチル-2-ペンテン酸

20 (E) - 3 - [2, 2-ジメチル-7-ヒドロキシ-4-(4-(2-ピ
ロリジノエトキシ)フェニル)クロマン-3-イル] - 2-メチル-2-
ペンテン酸

(E) - 3 - [2, 2-ジメチル-7-メトキシ-4-(4-(2-ピペ
リジノエトキシ)フェニル)クロマン-3-イル] - 2-メチル-2-ペ
ンテン酸

25 (E) - 3 - (2, 2-ジメチル-7-ヒドロキシ-4-オクチルクロマ
ン-3-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (3-ブチル-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インデ
ン-2-イル) - 2-メチル-2-ペンテン酸

(E) - 3 - (3 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - イン
デン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)
フェニル) - 1 H - インデン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5 (E) - 3 - (3 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 1 - メチルインダン - 2
- イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)
ベンジル) インダン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10 (E) - 3 - (3 - ブチル - 1 - エチル - 6 - ヒドロキシインドール - 2
- イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - エチル - 3 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシインドール -
2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - オクチルインドール -
2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15 (E) - 3 - (3 - デシル - 6 - ヒドロキシ - 1 - メチルインドール - 2
- イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (3 - エチル - 1 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシインドール -
2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

20 (E) - 3 - [3 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 1 - (6 - ピペリジノヘキ
シル) インドール - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピロリジ
ノエトキシ) フェニル) インドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペン
テン酸

25 (E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジ
ノエトキシ) フェニル) インドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペン
テン酸

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ)

ベンジル) - 3 - フェニルインドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンゾイル) インドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

5

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - ペンチルオキシインドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - アセトキシ - 3 - プロポキシ - 1 - (10 - (N - ブチル - N - メチルカルバモイル) デシル) インドール - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

10

(E) - 3 - [3 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル) インドール - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (9 - (4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル) - 3 - フェニルインドール - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

15

(E) - 3 - (3 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ピペリジノヘキシル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

20

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンゾイル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンゾイル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ヘキサ酸

25

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - ピペリジンエトキシ)

ベンゾイル) ベンゾフラン-2-イル] 2-メチル-2-ヘキセン酸

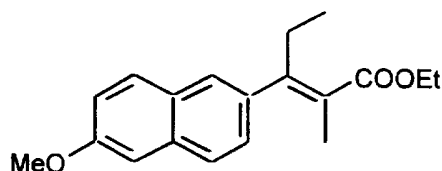
さらに、上記の各化合物に対応するZ-異性体を例示することができる。

5 実施例

以下に実施例、参考例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

実施例 1

10 (E)-3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸エチル

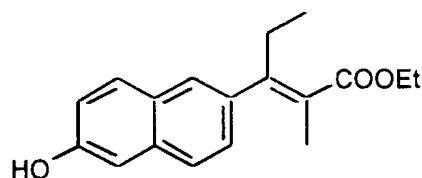


15 窒素下、60%水素化ナトリウム(0.36g)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液にトリエチルホスホノアセテート(2.2g)を加え攪拌した。ここに参考例1で得られたケトン(2.0g)のジメチルホルムアミド中の懸濁液を加え80~90℃にて7.5時間攪拌した。氷冷し水を加えエーテルで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル50:1)で精製して目的化合物(0.47g)を油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.76 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.14~7.26 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.70~7.74 (2H, m).

実施例 2

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸エチル

5 氷冷下、塩化アルミニウム (0.30g)、オクタンチオール (0.33g) のジクロロメタン (10mL) 溶液に実施例 1 で得られたエステル (0.34g) のジクロロメタン (1mL) 溶液を滴下し、同温度で 2 時間攪拌後室温で 1 夜攪拌した。反応液を氷片を含む 3 規定塩酸中に入れジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を 1 規定塩酸、水、飽和食塩水の順に洗

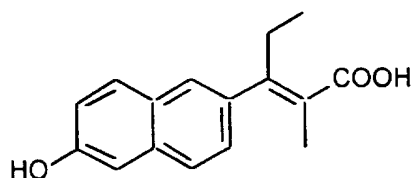
10 淨し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 50 : 1) で精製し目的化合物 (0.079g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.76 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.08~7.25 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.62~7.74 (2H, m).

15

実施例 3

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸

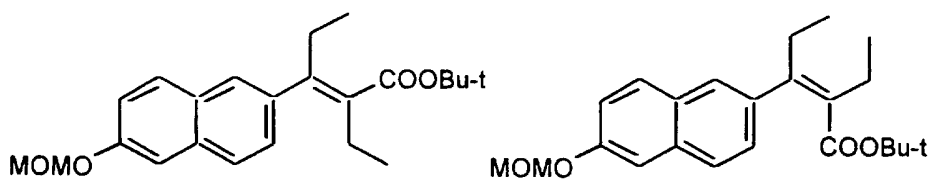
20 窒素下、実施例 2 で得られたエステル (0.079g) のメタノール (5mL) 溶液に 10% 炭酸カリウム溶液 (5mL) を加え 14 時間還流した。

氷冷後濃塩酸を加え酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製し目的物（0.039g）を得た。融点114~116°C。

5 ¹H-NMR (ジメチルスルホキシド-d₆) δ : ppm
 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.68 (3H, s), 2.67 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=1.6と8.3 Hz), 7.55 (1H, s),
 10 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.76 (1H, br.), 12.48 (1H, br.).

実施例4

(E)-および(Z)-2-エチル-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



15 -70°C下、ジイソプロピルアミン（9.4mL）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液に、1.63規定のn-ブチルリチウムヘキサン溶液（33.2mL）を加え、リチウムジイソプロピルアミドを調製した。ここに参考例5で得られたエステル（10.6g）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液を滴下し1時間攪拌した。さらに、同温下、参考例3で得られた
 20 ケトン（10.0g）のテトラヒドロフラン（50mL）溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後7.5時間攪拌した。飽和食塩水（300mL）を加え酢酸エチル（80mL x 3）で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル30:1）で処理して（E）体（0.3
 25 9g）および（Z）体（2.41g）を単離した。

(E) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

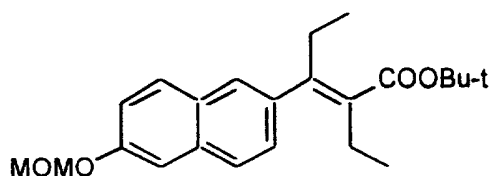
0.95 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.47 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.57 (9H, s), 2.10 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.56 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.52 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, br.), 7.73 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.91 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.00 (9H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.42-2.55 (4H, m), 3.53 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, $J=1.9$ と 8.2 Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.50 (1H, br.), 7.66-7.70 (2H, m).

実施例 5

(E)-2-エチル-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル

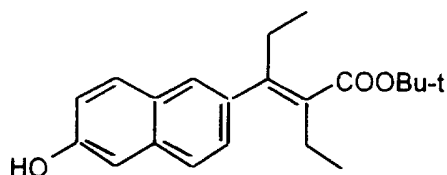


実施例 4 で得られた (Z)-ナフチルエステル (1.7g) のアセトン (250mL) 溶液に窒素気流下 20°C で高圧水銀灯で 1 時間光照射した。溶媒を除き混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 30:1) で精製し目的物 (0.38g) を得た。

(NMR スペクトルは実施例 4 に記載。)

実施例 6

(E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2

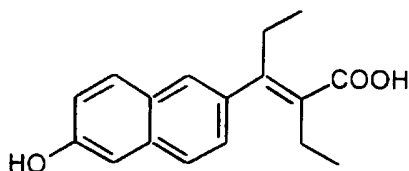
ーペンテン酸 t-ブチル

氷冷下、実施例5で得られたエステル(0.38g)のメタノール(5 mL)溶液に、アセチルクロライド(0.3 mL)をゆっくり滴下し、30分
 5 間攪拌した。さらに、アセチルクロライド(1.5 mL)を反応混合物に加
 えた後、10分間攪拌した。飽和食塩水(100 mL)を加え酢酸エチル(30 mL x 3)で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶
 媒を除去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル2:1)で精製し目的物(0.30g)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.90-0.99 (6H, m), 1.57 (9H, s), 2.12 (2
 H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.55 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7
 .12 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.9 Hz), 7.16 (1H, d,
 $J=2.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=1.6$ と 8.6 Hz),
 15 7.49 (1H, br.), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7
 .71 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例7

(E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸

20 ぎ酸(5 mL)を実施例6で得られたエステル(0.3g)に加え、20
 $^{\circ}\text{C}$ で3日間攪拌した。反応混合物にメタノール(5 mL)および2規定水酸化
 ナトリウム溶液(5 mL)を加え5分間攪拌した後、飽和食塩水(50 mL

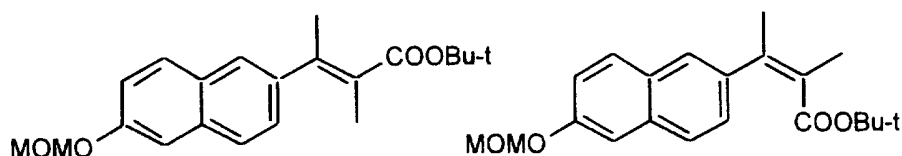
5) を加えエーテル (20 mL × 3) で抽出した。水層を 2M-HCl で pH4 とし、エーテル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を集め、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた混合物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶し目的物 (0.15 g) を

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6) δ : ppm

0.95 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.15 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.68 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.6 Hz),
 10 , 7.20–7.24 (2H, m), 7.57 (1H, br.), 7.73 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz)

実施例 8

15 (E)-および(Z)-3-(6-メトキシメタナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ブテン酸 t-ブチル



20 出発物質に参考例 8 で得られたケトン (2.57 g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステル (2.82 g) を使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた。(E) 体 2.04 g、(Z) 体 1.38 g。

(E) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.56 (9H, s), 1.76 (3H, q, $J=1.5$ Hz), 2.28 (3H, q, $J=1.5$ Hz), 3.52 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.9 Hz), 7.26
 25 (1H, dd, $J=2.0$ と 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, $J=2$

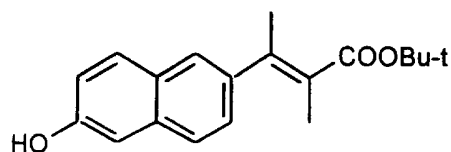
. 6 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.9 Hz).

(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.03 (9H, s), 2.04 (3H, q, J=0.9 Hz), 2.1
 5 2 (3H, q, J=0.9 Hz), 3.53 (3H, s), 5.29 (2
 H, s), 7.19 (1H, dd, J=2.6と8.9 Hz), 7.28
 (1H, dd, J=1.9と8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J=2
 .6 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.68 (1H,
 d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz).

10 実施例9

(E)-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ブテン酸 t-ブチル



15 出発物質に実施例8で得られた(E)-エステル(2.04g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(1.82g)。

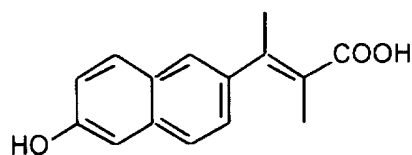
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.57 (9H, s), 1.77 (3H, q, J=1.7 Hz), 2.2
 7 (3H, q, J=1.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.4と
 8.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.24 (1H
 20 , dd, J=1.7と8.6 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.7 Hz),
 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J
 =8.9 Hz).

実施例10

(E)-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ブテン酸

25



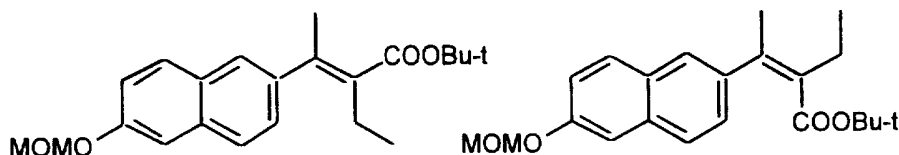
出発物質に実施例9で得られたエステル(1.82g)を使用し実施例7に記載の方法と同様の方法で得られた(0.90g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.83 (3H, q, $J=1.4\text{ Hz}$), 2.39 (3H, q, $J=1.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.6 Hz), 7.14 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=1.7$ と 8.6 Hz), 7.52 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

10 実施例11

(E)-および(Z)-2-エチル-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-ブテン酸 t-ブチル



15 出発物質に参考例8で得られたケトン(3.41g)を使用し実施例4に記載の方法と同様の方法で得られた。(E)体0.53g、(Z)体0.61g。

(E)体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.57 (9H, s), 2.15 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.21 (3H, s), 3.52 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.22 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.9 Hz), 7.26 (1H, dd, $J=1.7$ と 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, J

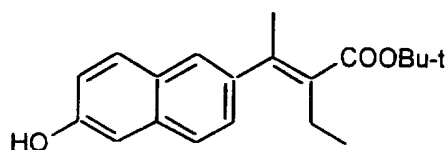
= 8.9 Hz).

(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.04 (9H, s), 1.14 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.48 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.53 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.9 Hz), 7.29 (1H, dd, $J=1.7$ と 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

10 実施例 12

(E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-ブテン酸 t-ブチル



出発物質に実施例 11 で得られた (E)-エステル (0.53g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.45g)。

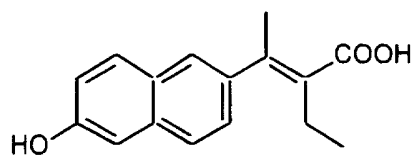
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.95 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.58 (9H, s), 2.16 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.21 (3H, s), 7.12 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=1.7$ と 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

実施例 13

(E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-ブテン酸

25



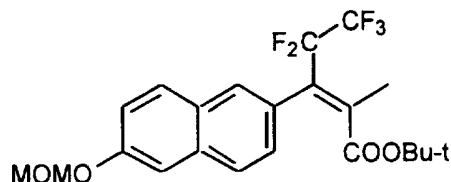
出発物質に実施例 12 で得られたエステル (0.45g) を使用し実施例 7 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.35g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.25 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 7.13 (1H, dd, $J=2.6$ と
8.9 Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=1.7$ と8.6 Hz), 7.54 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$),
10 7.69 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例 14

(Z)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



15 出発物質に参考例 11 で得られたケトン (1.0g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステル (0.72g) を使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (1.15g)。

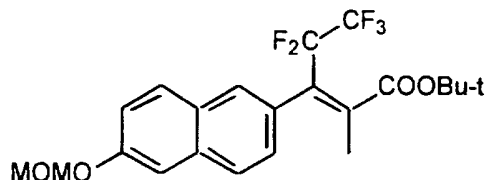
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 0.94 (9H, s), 2.23 (3H, t, $J_{\text{H-F}}=2.8\text{ Hz}$), 3.52 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.22 (1H, dd, $J=2.6$ と9.1 Hz), 7.30 (1H, br. dd), 7.37 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.59 (1H, br.), 7.67-7.

7.3 (2H, m).

実施例 15

(E)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



5

出発物質に実施例 14 で得られたエステル (1.0g) を使用し実施例 5 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.24g)。

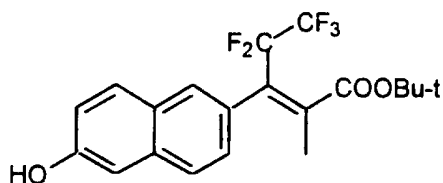
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.55 (9H, s), 1.78 (3H, t, $J_{\text{H-F}} = 2.4 \text{ Hz}$), 3.51 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 2.6$ と 8.9 Hz), 7.26 (1H, br. dd), 7.42 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, br.), 7.76 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$).

10

実施例 16

(E)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



出発物質に実施例 15 で得られたエステル (0.48g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

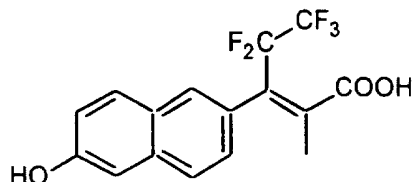
1.55 (9H, s), 1.79 (3H, t, $J_{\text{H-F}} = 2.5 \text{ Hz}$), 7.12-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, br. d), 7.62 (1H, br.), 7.68 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.74 (

20

1 H, d, J=8.6 Hz).

実施例 17

(E)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



5

出発物質に実施例 16 で得られたエステル (0.2 g) を使用し実施例 7 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.15 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

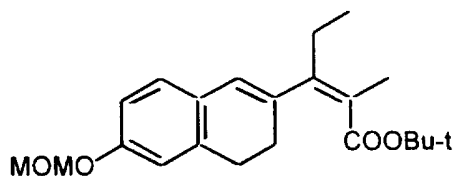
1.90 (3H, t, $J_{\text{H-F}} = 2.3$ Hz), 7.11-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, br. d), 7.66 (1H, br.), 7.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3 Hz).

10

実施例 18

3-(6-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル

15



出発物質に参考例 17 で得られたケトン (3.0 g) を使用し、2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (4.69 g)。これは (E) 体と (Z) 体の 2:98 の混合物である。

20

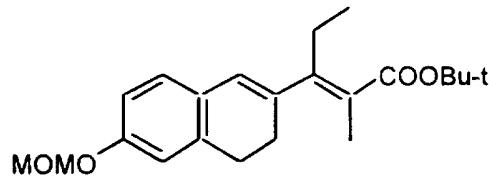
(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.31 (9H, s), 1.90 (3H, s), 2.23 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.34 (2

H, br. t), 2. 83 (2H, br. t), 3. 48 (3H, s),
5. 15 (2H, s), 6. 15 (1H, s), 6. 65–6. 81 (2
H, m), 6. 89 (1H, d, J=8. 6 Hz).

実施例 19

5 (E)–3–(6–メトキシメトキシ–3, 4–ジヒドロナフタレン–2–
–イル)–2–メチル–2–ペンテン酸 t–ブチル



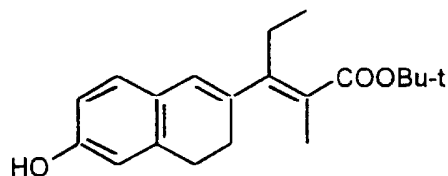
出発物質に実施例 18 で得られたエステル (4. 69 g) を使用し実施
例 5 に記載の方法と同様の方法で得られた (1. 83 g)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 01 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 52 (9H, s), 1. 8
9 (3H, s), 2. 27–2. 35 (2H, m), 2. 39 (2H, q
, J=7. 2 Hz), 2. 83 (2H, br. t), 3. 47 (3H, s
) , 5. 16 (2H, s), 6. 19 (1H, s), 6. 80–6. 89
15 (2H, m), 6. 97 (1H, d, J=8. 9 Hz).

実施例 20

(E)–3–(6–ヒドロキシ–3, 4–ジヒドロナフタレン–2–イル
)–2–メチル–2–ペンテン酸 t–ブチル



20 出発物質に実施例 19 で得られたエステル (0. 5 g) を使用し実施例
6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0. 42 g)。

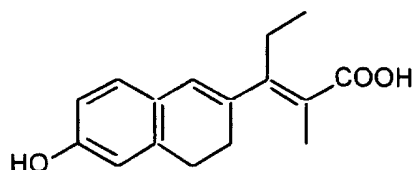
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 01 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 54 (9H, s), 1. 9

0 (3H, s), 2.26 (2H, br. t), 2.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.78 (2H, br. t), 6.16 (1H, s), 6.24 (1H, br.), 6.61–6.68 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.9 Hz).

5 実施例 21

(E)-3-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



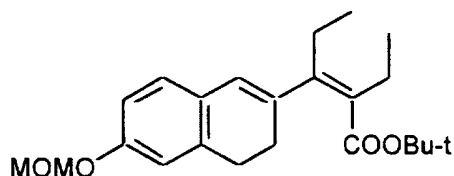
10 出発物質に実施例 20 で得られたエステルを使用し実施例 7 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.10g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

15 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.97 (3H, s), 2.30 (2H, br. t), 2.58 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.83 (2H, br. t), 6.18 (1H, s), 6.61–6.66 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.9 Hz).

実施例 22

(Z)-2-エチル-3-(6-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



20 出発物質に参考例 17 で得られたケトン (4.47g) を使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (1.49g)。

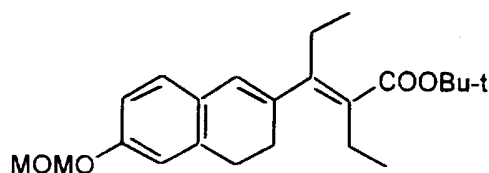
(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.

6 Hz), 1.32 (9H, s), 2.22 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.33 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.35 (2H, br. t), 2.83 (2H, br. t), 3.48 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.70-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.6 Hz).

実施例 23

(E)-2-エチル-3-(6-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



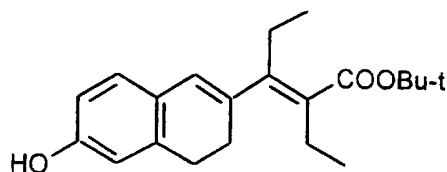
10 出発物質に実施例 22 で得られたエステル (1.19g) を使用し実施例 5 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.45g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.99 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.53 (9H, s), 2.29 (2H, br. t), 2.31 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.33 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.83 (2H, br. t), 3.48 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.2 Hz).

実施例 24

20 (E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



出発物質に実施例 23 で得られた (E)-エステル (0.45g) を使

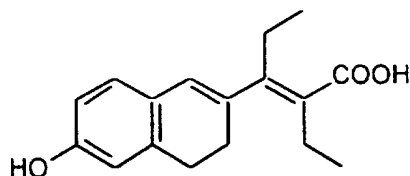
用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.40g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.98 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.53 (9H, s), 2.28-2.34 (6H, m), 2.80 (2H, br. t), 6.17 (1H, s), 6.62-6.65 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例25

(E)-2-エチル-3-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸



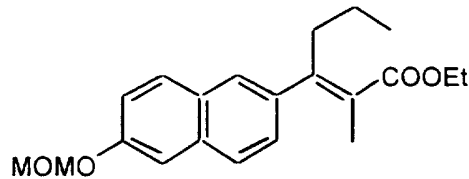
実施例24で得られたエステル(0.40g)のジクロロメタン(10 mL)溶液に 0°C で四塩化チタン(0.13 mL)を加え3分搅拌した。反応液を氷水中に注ぎエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、炭酸カリウム水溶液で抽出した。水層を6規定塩酸で酸性にしエーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。残渣をジクロロメタン/ヘキサンから再結晶して目的物(0.10g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.04 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.28-2.53 (6H, m), 2.83 (2H, br. t), 6.18 (1H, s), 6.60-6.67 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例26

(E)-3-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ヘキセン酸エチル



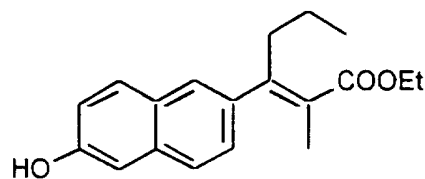
カリウムヘキサメチルジシラジド (10.22g) のジメチルホルムアミド (22.1mL) 溶液に2-ホスホノプロパン酸トリエチル (12.2g) のジメチルホルムアミド (22.1mL) 溶液を加え180度で30分攪拌した。参考例20で得られたケトン (8.82g) のジメチルホルムアミド (35mL) 溶液を加え180°Cで6時間攪拌した。放冷後反応混合物を飽和食塩水 (500mL) 中に注ぎエーテル (150mL x 3) で抽出した。有機層を集め飽和食塩水 (100mL x 3) で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル50:1) にかけて目的物 (2.14g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.85 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.33-1.39 (2H, m), 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.75 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.53 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.31 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J=1.6$ と 8.0 Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.9 Hz), 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例27

(E)-3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ヘキセン酸エチル



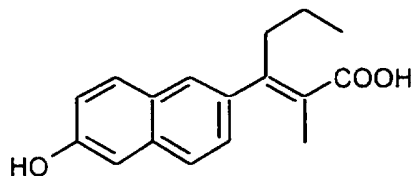
出発物質に実施例26で得られたエステル(2.14g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(1.59g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.86 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.26–1.43 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.76 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.15 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=1.8$ と 8.3 Hz), 7.50 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例28

(E)–3–(6–ヒドロキシナフタレン–2–イル)–2–メチル–2–ヘキセン酸



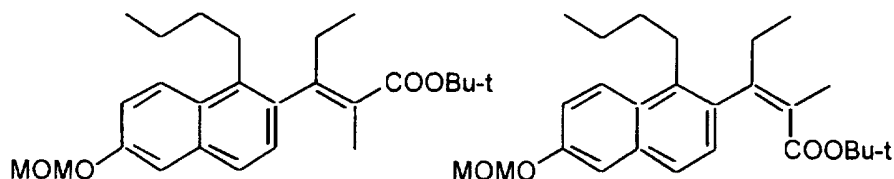
出発物質に実施例27で得られたエステル(1.59g)を使用し実施例3に記載の方法と同様の方法で得られた(1.04g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.20–1.43 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.11–7.25 (3H, m), 7.58 (1H, br.), 7.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例29

(E)–および(Z)–3–(1–ブチル–6–メトキシメトキシナフタレン–2–イル)–2–メチル–2–ペンテン酸 t–ブチル



出発物質に参考例 27 で得られたケトン (2.4 g) を使用し 2-トリ
 メチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエ
 ステル (2.1 g) を使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られ
 5 た。(E) 体 0.25 g、(Z) 体 0.79 g。

(E) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.43–1.62 (4H, m), 1.56 (9H, s), 1.
 .57 (3H, s), 2.21–2.34 (1H, m), 2.78–3.
 10 01 (3H, m), 3.53 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.
 06 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.6$
 と 9.2 Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.58 (1
 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

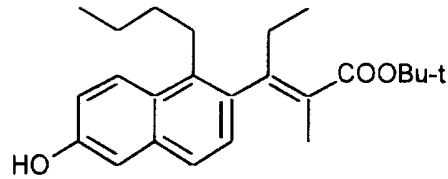
(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

15 0.92 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.9
 8 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.42–1.76 (4H, m), 2
 .05 (3H, s), 2.11–2.25 (1H, m), 2.64–3.
 00 (3H, m), 3.53 (3H, s), 5.27–5.32 (2H,
 m), 7.06 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (1H, dd,
 20 $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7
 .51 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.2$
 Hz).

実施例 30

(E)-3-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2
-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル

25



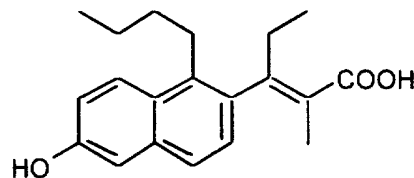
出発物質に実施例 29 で得られた (E) - エステル (0.50g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.43g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.47-1.64 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.57 (9H, s), 2.21-2.34 (1H, m), 2.78-3.00 (3H, m), 5.12 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.3$ と 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)
 10), 7.95 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 31

(E) - 3 - (1 - ブチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸



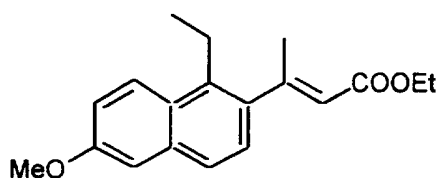
15 0°C下、実施例 30 で得られた (E) - エステル (0.43g) のジクロロメタン (10mL) 溶液に四塩化チタン (0.13mL) を加え 10 分間攪拌した。水 (100mL) を加え、エーテル (30mL x 4) で抽出した。有機層を集め溶媒を除去し 6 規定水酸化ナトリウム溶液 (30mL) を加え
 20 3 分間攪拌した。エーテル (30mL x 4) で抽出し、水層を 6 規定塩酸で pH=4 の溶液とし、エーテル (30mL x 4) で抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。得られた残渣を再結晶 (ヘキサン/ジクロロメタン) し目的物 (0.30g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 97 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 05 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1. 42–1. 67 (4H, m), 1. 67 (3H, s) 2. 33–2. 46 (1H, m), 2. 77–3. 01 (2H, m), 3. 18–3. 32 (1H, m), 7. 02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 14 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.9 Hz), 7. 15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 52 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 96 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$).

実施例 3 2

10 (E)–3–(1–エチル–6–メトキシナフタレン–2–イル)–2–ブテン酸エチル



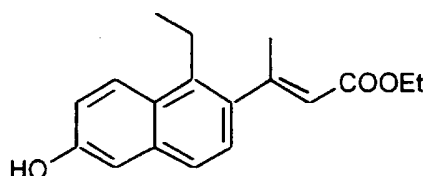
参考例 2 9 で得られたケトン (3. 05 g) を使用し 2-ホスホノプロパン酸トリエチルの代わりにホスホノ酢酸トリエチルを使用して実施例 2 6 に記載の方法で目的物 (0. 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 28 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1. 32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2. 52 (3H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 3. 02 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3. 92 (3H, s), 4. 23 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5. 82 (1H, q, $J=1.5\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 19 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7. 57 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 96 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例 3 3

25 (E)–3–(1–エチル–6–ヒドロキシナフタレン–2–イル)–2

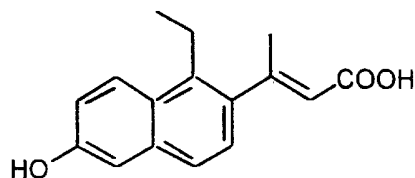
ーブテン酸エチル

ー78℃下、実施例32で得られたエステル(1.73g)のジクロロメタン(17mL)溶液に三臭化ホウ素(2.17g)を滴下し、20℃で
 5 1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を集め飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル10:1)で精製し目的物(1.18g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: ppm

10 1.28(3H, t, J=7.6Hz), 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 2.53(3H, d, J=1.2Hz), 3.01(2H, q, J=7.6Hz), 4.25(2H, q, J=7.3Hz), 5.75(1H, br.), 5.84(1H, q, J=1.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.6Hz),
 15 7.17(1H, dd, J=2.6と6.9Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(1H, d, J=6.9Hz).

実施例34

(E)-3-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-ブテン酸

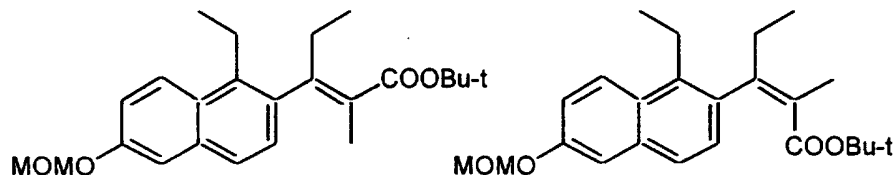
20 実施例33で得られたエステル(1.18g)を出発物質に使用し実施例3に記載の方法と同様の方法を行い粗生成物を得た。2-プロパノール/ヘキサンから再結晶して目的物(0.71g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2. 47 (3H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 3. 02 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 5. 77 (1H, q, $J=1.3\text{ Hz}$), 7. 08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 10 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 11 (1H, dd, $J=2.6$ と8. 6 Hz), 7. 49 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 96 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 35

(E) - および (Z) - 3 - (1 - エチル - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



参考例 30 で得られたケトン (6. 25 g) を使用し参考例 2 に記載の方法で 1 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (3. 55 g) が得られた。このようにして得られたナフトール (3. 50 g) およびイミダゾール (2. 60 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に t - ブチルジメチルシリルクロライド (5. 76 g) を加え 10 時間攪拌した。飽和食塩水 (500 mL) を加えエーテル (150 mL x 3) で抽出した。有機層を集め硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) で精製し 1 - (1 - エチル - 6 - t - ブチルジメチルシリルオキシナフタレン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (5. 20 g) が得られた。このようにして得られたケトン (5. 20 g) を使用し 2 - トリメチルシリルブタン酸 t - ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステル (3. 70 g) を使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で 3 - (1 - エチル - 6 - t - ブチルジメチルシリルオキシナフタレン - 2 -

イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチルが得られた。これは (E) 体、(Z) 体の 6 : 4 の混合物である。このようにして得られたエステルのテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 1 規定フッ化テトラ n - ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.9 mL) を加え 10 分撹拌した。飽和食塩水 (100 mL) を加え酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機層を集め硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) で精製して 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル (1.30 g) が得られた。このようにして得られたエステル (1.30 g) を使用し参考例 3 に記載の方法と同様の方法を行い 3 - (1 - エチル - 6 - メトキシメトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチルを得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 : 1) で精製し (E) 体 (0.40 g) と (Z) 体 (0.53 g) を分離した。

(E) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.01 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.56 (3H, s), 1.57 (9H, s), 2.25 - 2.40 (1H, m), 2.83 - 3.11 (3H, m), 3.52 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.41 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

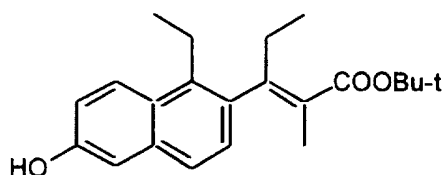
(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.91 (9H, s), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.11 - 2.28 (1H, m), 2.64 - 2.75 (1H, m), 2.80 - 3.11 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.

0.6 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.6
と9.2 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.52 (1
H, d, J=8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=9.2 Hz).

実施例36

5 (E)-3-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-
-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



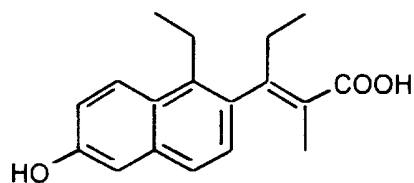
出発物質に実施例35で得られた(E)-エステル(0.4g)を使用
し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.28g)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.01 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.
6 Hz), 1.57 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.23-2
.40 (1H, m), 2.83-3.05 (3H, m), 5.15 (1H
, s), 7.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.15 (
15 2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (1H,
d, J=8.6 Hz).

実施例37

(E)-3-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-
-メチル-2-ペンテン酸



20

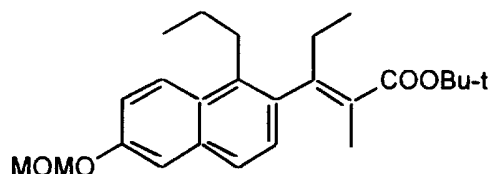
出発物質に実施例36で得られた(E)-エステル(0.25g)を使
用し実施例31に記載の方法と同様の方法で得られた(0.20g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

1. 00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.59 (3H, s), 2.32-2.40 (1H, m), 2.85-3.07 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.6と10.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J=10.0 Hz).

実施例38

(E)-3-(1-プロピル-6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



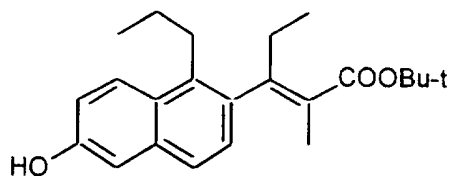
参考例33で得られたケトン(3.1g)を使用し2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例4で得られたシリルエステル(2.83g)を使用し実施例4に記載の方法と同様の方法で得られた(0.30g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.01 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.57 (3H, s), 1.59 (9H, s), 2.23-2.38 (2H, m), 2.76-3.03 (4H, m), 3.52 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J=9.2 Hz).

実施例39

(E)-3-(1-プロピル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



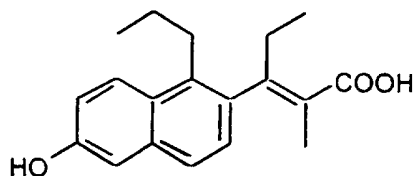
出発物質に実施例38で得られた(E)-エステル(0.30g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.17g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.01 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.50-1.69 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.59 (9H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.77-2.98 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.6 Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$),
 10 7.49 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$).

実施例40

(E)-3-(1-プロピル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



15 実施例39で得られたエステル(0.16g)を使用し実施例31に記載の方法に同様の方法で得られた(0.13g)。

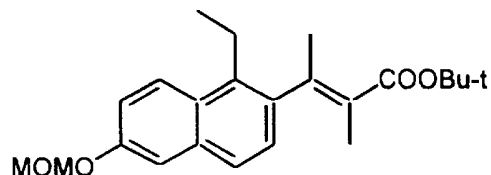
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 1%DMSO- d_6) δ : ppm

20 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.51-1.72 (2H, m), 1.64 (3H, s), 2.27-2.45 (1H, m), 2.76-2.91 (2H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.13-7.17 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)

), 7.88 (1H, d, J=9.9 Hz).

実施例 4 1

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル)
- 2 - メチル - 2 - ブテン酸 t - ブチル



5

参考例 3 4 で得られたケトン (3.36 g) を使用し 2 - トリメチルシリルブタン酸 t - ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

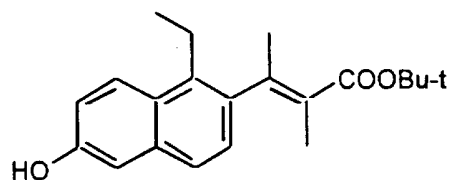
10

1.25 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.56 (3H, s), 1.57 (9H, s), 2.25-2.26 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.6 と 9.2 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2 Hz).

15

実施例 4 2

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)
- 2 - メチル - 2 - ブテン酸 t - ブチル



20

出発物質に実施例 4 1 で得られた (E) - エステル (0.50 g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.45 g)。

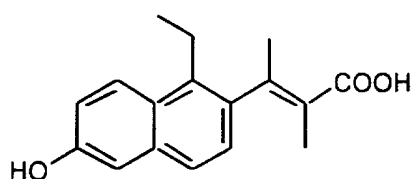
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.25 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.57 (9H, s), 1.5

7 (3H, s), 2.24-2.26 (3H, m), 2.92-2.98
 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H
 , dd, J=2.0と8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.0 Hz
 z), 7.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J
 5 =8.6 Hz).

実施例 4 3

(E) - 3 - (1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2
 -メチル-2-ブテン酸



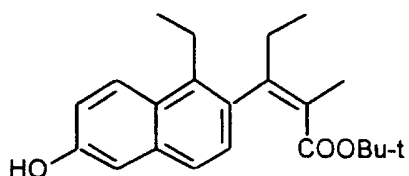
10 実施例 4 2 で得られたエステル (0.45 g) を使用し実施例 3 1 に記
 載の方法と同様の方法で得られた (0.31 g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : ppm

1.26 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.67 (3H, s), 2.4
 0 (3H, s), 2.87-3.03 (2H, m), 7.03 (1H, d
 15 , J=8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16
 (1H, dd, J=2.0と8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=8
 .3 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 4 4

20 (Z) - 3 - (1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) - 2
 -メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



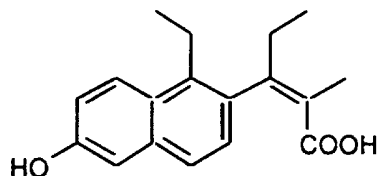
出発物質に実施例 3 5 で得られた (Z) - エステル (1.80 g) を使
 用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (1.09 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.93 (9H, s), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 2.78-3.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.10-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$).

実施例 45

(Z)-3-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



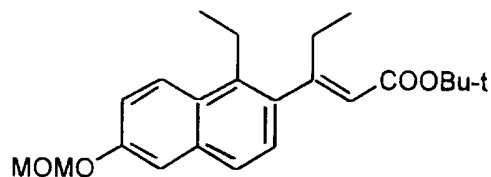
実施例 44 で得られたエステル (1.09g) を使用し実施例 31 に記載の方法に同様の方法で得られた粗生成物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶し目的物 (0.13g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.98 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.16-2.34 (1H, m), 2.66-2.91 (2H, m), 2.92-3.09 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$) 7.13 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.6 Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$).

実施例 46

(E)-3-(1-エチル-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



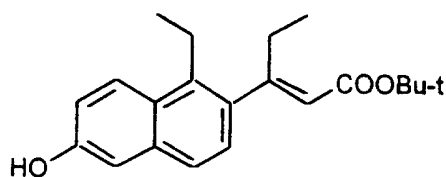
参考例 35 で得られたケトン (1.5 g) を使用し 2-トリメチルシリル
 ルブタン酸 t-ブチルの代わりにトリメチルシリル酢酸 t-ブチル (1.
 35 g) を使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.
 5 52 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.01 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.98 (2H, q, $J=7.6$ Hz),
 3.03 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.52 (3H, s), 5.
 10 30 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.
 39 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=9.2$ Hz)。

実施例 47

15 (E)-3-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-
 -ペンテン酸 t-ブチル



出発物質に実施例 46 で得られた (E)-エステル (0.52 g) を使
 用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.44 g)。

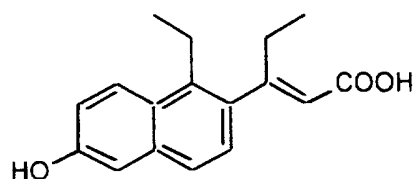
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.02 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.98 (2H, q, $J=7.6$ Hz),
 3.02 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 5.08 (1H, s), 5

. 68 (1H, s), 7. 11 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 15 (1H, dd, J=2. 6と9. 2 Hz), 7. 15 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 98 (1H, d, J=9. 2 Hz).

5 実施例 48

(E) - 3 - (1 - エチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - ペンテン酸



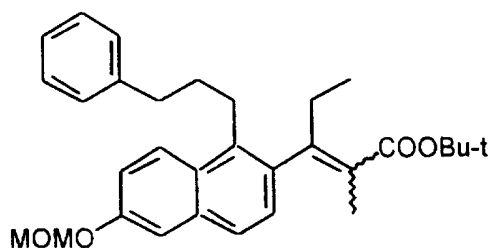
10 実施例 47 で得られたエステル (0. 44 g) を使用し実施例 31 に記載の方法に同様の方法で得られた粗生成物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶し目的物 (0. 32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 05 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 31 (3H, t, J=7. 6 Hz), 3. 03 (2H, q, J=7. 6 Hz), 3. 06 (2H, q, J=7. 6 Hz), 5. 83 (1H, s), 7. 12 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 16 (1H, dd, J=2. 6と9. 9 Hz), 7. 16 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 53 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 99 (1H, d, J=9. 9 Hz).

20 実施例 49

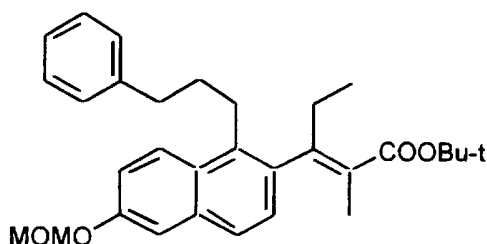
3 - [6 - メトキシメトキシ - 1 - (3 - フェニルプロピル) - ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



参考例 39 で得られたケトン (10.7g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (2.83g)。これは (E) 体と (Z) 体の 1 : 2 の混合物である。

5 実施例 50

(E) - 3 - [6 - メトキシメトキシ - 1 - (3 - フェニルプロピル) - ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



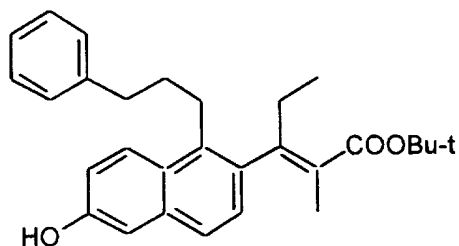
10 出発物質に実施例 49 で得られたエステル (2.83g) を使用し実施例 5 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.71g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.99 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.55 (3H, s), 1.58 (9H, s), 1.86-2.02 (2H, m), 2.21-2.34 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.81-3.05 (3H, m), 3.51 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.19-7.35 (5H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

20 実施例 51

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - (3 - フェニルプロピル) - ナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



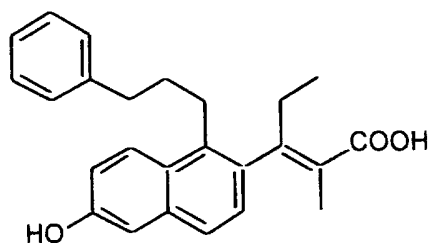
出発物質に実施例50で得られた(E)-エステル(0.70g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.59g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.01 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.57 (3H, s), 1.59 (9H, s), 1.85-2.02 (2H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.80-3.04 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.8$ と 9.1 Hz), 7.15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$),
 10 7.17-7.33 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例52

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)-ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸



15

実施例51で得られたエステル(0.59g)を使用し実施例31に記載の方法に同様の方法で得られた粗生成物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶し目的物(0.46g)を得た。

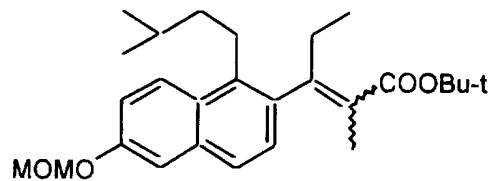
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 0.97 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.59 (3H, s), 1.82-2.01 (2H, m), 2.18-2.34 (1H, m), 2.65

5
 -2.84 (3H, m), 2.85-2.98 (1H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.6と8.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.27 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=9.2 Hz).

実施例53

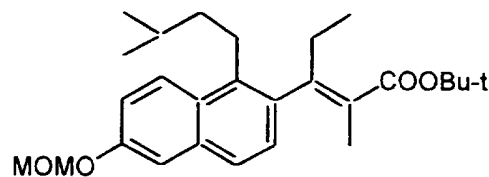
3-[6-メトキシメトキシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



10
 参考例40で得られたケトン(14.0g)を使用し2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例4で得られたシリルエステルを使用して実施例4に記載の方法と同様の方法で得られた(4.01g)。これは(E)体と(Z)体の1:3の混合物である。

実施例54

15
(E)-3-[6-メトキシメトキシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



20
 出発物質に実施例53で得られたエステル(1.0g)を使用し実施例5に記載の方法と同様の方法を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル20:1)で精製し目的物(0.10g)を得た。

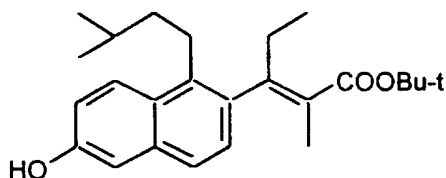
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.03 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, d, J=6.

6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.45-1.70
 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.60 (9H, s), 1.71
 -1.86 (1H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.70-
 3.07 (3H, m), 3.56 (3H, s), 5.34 (2H, s),
 5 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J=2
 .6と9.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.63
 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=9.2 Hz)

実施例55

10 (E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-
2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル

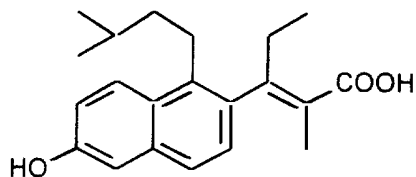


出発物質に実施例54で得られた(E)-エステル(0.25g)を使
 用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.22g)。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm
 0.98 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.
 3 Hz), 1.42-1.78 (3H, m), 1.57 (3H, s), 1
 .57 (9H, s), 2.17-2.36 (1H, m), 2.82-2.
 99 (3H, m), 5.70 (1H, br. s), 7.03 (1H, d,
 20 J=8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.5と7.8 Hz),
 7.16 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.
 3 Hz), 7.94 (1H, d, J=10.2 Hz).

実施例56

25 (E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-
2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸



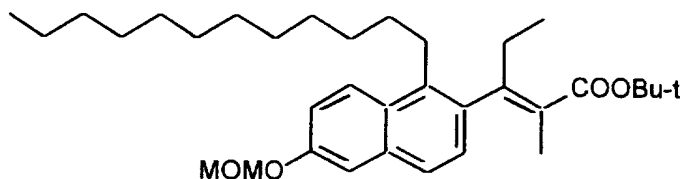
実施例55で得られたエステル(0.22g)を使用し実施例31に記載の方法に同様の方法で目的物(0.15g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

- 5 1.00 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.42-1.60 (1H, m), 1.62-1.83 (1H, m), 1.67 (3H, s),
 10 2.31-2.50 (1H, m), 2.70-3.13 (3H, m), 3.14-3.33 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.16 (1H, dd, $J=2.3$ と 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$).

実施例57

15 (E)-3-(6-メトキシメトキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



参考例41で得られたケトン(10.0g)を使用し2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例4で得られたシリルエステルを使用して実施例4に記載の方法と同様の方法で得られた(0.85g)。

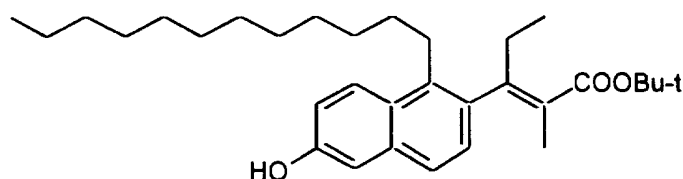
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

- 0.88 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.21-1.37 (16H, m), 1.40-1.62 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.57 (9H, s), 2.21-2

. 32 (1H, m), 2. 77-3. 00 (3H, m), 3. 52 (3H, s), 5. 30 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 25 (1H, dd, J=2. 5と9. 4 Hz), 7. 39 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 96 (1H, d, J=9. 2 Hz).

実施例 58

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - n - ドデシルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



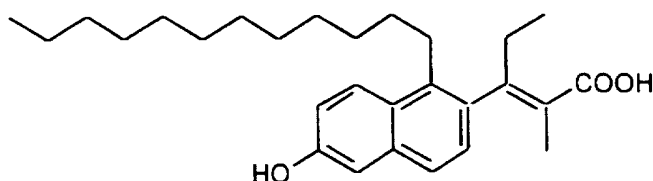
10 出発物質に実施例 57 で得られた (E) - エステル (0. 85 g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0. 75 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 87 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 01 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 24-1. 31 (16H, m), 1. 44-1. 65 (4H, m), 1. 56 (3H, s), 1. 57 (9H, s), 2. 24-2. 34 (1H, m), 2. 77-3. 01 (3H, m), 7. 04 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 10-7. 16 (2H, m), 7. 51 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 9 Hz).

実施例 59

20 (E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - n - ドデシルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸



実施例 58 で得られたエステル (0. 85 g) を使用し実施例 31 に記

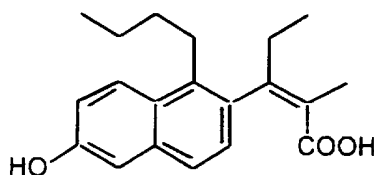
載の方法に同様の方法で目的物 (0.18g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.88 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.20–1.39 (16H, m), 1.41–1.52 (2
 5 H, m), 1.55–1.66 (2H, m), 1.66 (3H, s), 2.
 .32–2.45 (1H, m), 2.73–2.99 (2H, m), 3.
 17–3.30 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 7.12–7.18 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$
), 7.95 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$).

10 実施例60

(Z)-3-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-
 -メチル-2-ペンテン酸



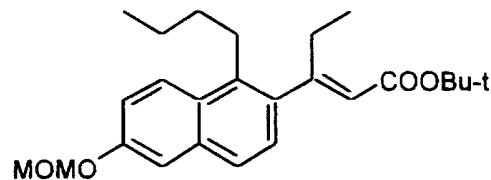
出発物質に実施例29に記載の方法で得られる (Z)-エステル [1.
 15 13g、これは1-(1-ブチル-6-メトキシメトキシナフタレン-2-
 -イル)プロパン-1-オンとの約40%混合物である] を使用し実施例
 6に記載の方法と同様の方法で (Z)-3-(1-ブチル-6-ヒドロキシ
 シナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル [1
 .07g、これは1-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イ
 20 ル)プロパン-1-オンとの約40%混合物である] を得た。(Z)-エ
 ステル [0.82g、これは1-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレ
 ン-2-イル)プロパン-1-オンとの約40%混合物である] を使用し
 実施例31に記載の方法と同様の方法を行い目的物 (0.23g) を得た
 。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 92 (3H, t, J=7. 1 Hz), 0. 98 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 37-1. 61 (4H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 14-2. 30 (1H, m), 2. 66-2. 80 (2H, m), 2. 87-2. 98 (1H, m), 6. 98 (1H, d, J=8. 6 Hz),
 5 7. 03-7. 10 (2H, m), 7. 39 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 9 Hz).

実施例 6 1

(E)-3-(6-メトキシメトキシ-1-n-ブチルナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル



10 出発物質に参考例 27 で得られたケトン (2. 16 g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりにトリメチルシリル酢酸 t-ブチルを使用し実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (0. 42 g)。

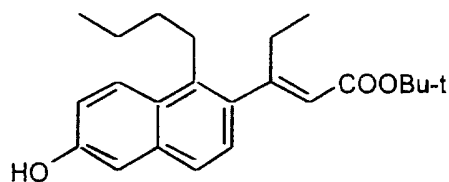
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 97 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 01 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 42-1. 69 (4H, m), 1. 53 (9H, s), 2. 90-3. 02 (4H, m), 3. 52 (3H, s), 5. 30 (2H, s), 5. 67 (1H, s), 7. 12 (1H, d, J=8. 6 Hz)
 20 , 7. 26 (1H, dd, J=2. 6 と 9. 2 Hz), 7. 38 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 97 (1H, d, J=9. 2 Hz).

実施例 6 2

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-n-ブチルナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸 t-ブチル

25



出発物質に実施例61で得られた(E)-エステル(0.42g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.37g)。

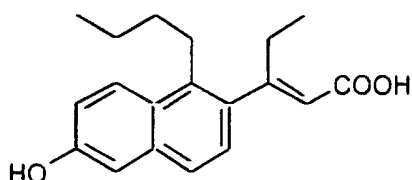
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 0.97 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41-1.56 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.57-1.72 (2H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12-7.16 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

10

実施例63

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-n-ブチルナフタレン-2-イル)-2-ペンテン酸



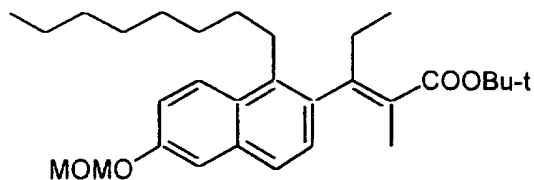
15 実施例62で得られたエステル(0.37g)を使用し実施例31に記載の方法と同様の方法で目的物(0.23g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 0.98 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41-1.56 (2H, m), 1.57-1.72 (2H, m), 2.88-3.10 (2H, m), 5.82 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$).

実施例 6 4

(E) - 3 - (6 - メトキシメトキシ - 1 - n - オクチルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



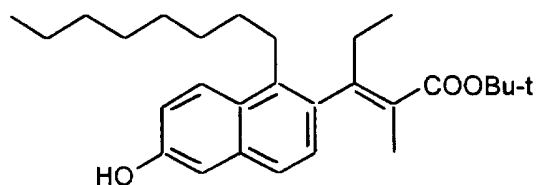
5 参考例 4 2 で得られたケトン (15.0g) を使用し 2 - トリメチルシリルブタン酸 t - ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.50g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23-1.37 (8H, m), 1.38-1.67 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.57 (9H, s), 2.23-2.37 (1H, m), 2.78-3.04 (3H, m), 3.51 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.6Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$).

実施例 6 5

(E) - 3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - n - オクチルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸 t - ブチル



20

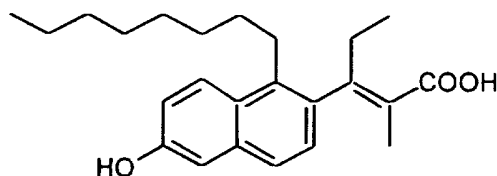
出発物質に実施例 6 4 で得られた (E) - エステル (0.50g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.32g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 88 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 01 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 18-1. 37 (8H, m), 1. 40-1. 67 (4H, m), 1. 57 (3H, s), 1. 58 (9H, s), 2. 18-2. 36 (1H, m), 2. 75-3. 01 (3H, m), 7. 02 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 11-7. 18 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 93 (1H, d, J=10. 2 Hz).

実施例66

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-n-オクチルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



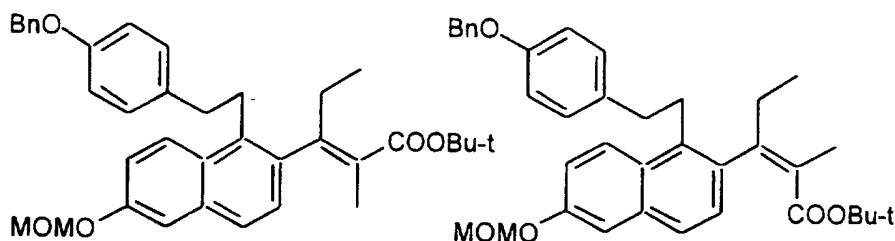
実施例65で得られたエステル(0. 31g)を使用し実施例31に記載の方法に同様の方法で目的物(0. 20g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0. 89 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 05 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 18-1. 37 (8H, m), 1. 38-1. 72 (4H, m), 1. 66 (3H, s), 2. 29-2. 47 (1H, m), 2. 73-3. 02 (2H, m), 3. 15-3. 32 (1H, m), 7. 02 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 11-7. 18 (2H, m), 7. 55 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 95 (1H, d, J=9. 9 Hz).

実施例67

(E)-および(Z)-3-[1-(2-p-ベンジルオキシフェニルエチル)-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



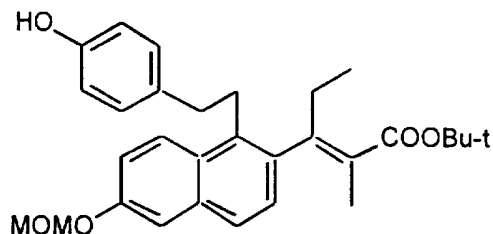
参考例 45 で得られたケトン (16.4g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた。(E) 体 0.88g、(Z) 体 3.88g。

(E) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.05 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.58 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.20-2.37 (1H, m), 2.71-3.47 (5H, m), 3.51 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.21-7.28 (2H, m), 7.28-7.48 (7H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例 68

(E)-3-[1-(2-p-ヒドロキシフェニルエチル)-6-メトキシシメトキシナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



実施例 67 で得られた (E)-エステル (1.0g)、10%パラジウム炭素 (0.10g) のエタノール溶液 (30mL) を水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。セライトで触媒を濾別し溶媒を減圧溜去し目的物 (0.86

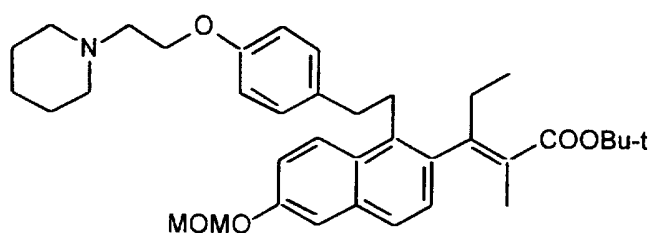
g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 03 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1. 59 (9H, s), 1. 60 (3H, s), 2. 15–2. 36 (1H, m), 2. 71–3. 47 (5H, m), 3. 54 (3H, s), 5. 32 (2H, s), 6. 78–6. 88 (2H, m), 7. 10 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 15–7. 23 (2H, m), 7. 23–7. 35 (1H, m), 7. 41–7. 47 (1H, m), 7. 63 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8. 08 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

10 実施例 69

(E)-3-[6-メトキシメトキシ-1-[2-p-(ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルエチル]ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



15 0°C下、N-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩(0.81g)のジメチルホルムアミド溶液(2mL)に60%水素化ナトリウム(0.26g)を加え1時間攪拌した。別の容器で実施例68で得られたフェノール(0.86g)のジメチルホルムアミド溶液(3mL)に60%水素化ナトリウム(0.11g)を加え1時間攪拌した。ここに先に調製したN-(2-クロロエチル)ピペリジン溶液を加え室温で1時間攪拌した後80°C

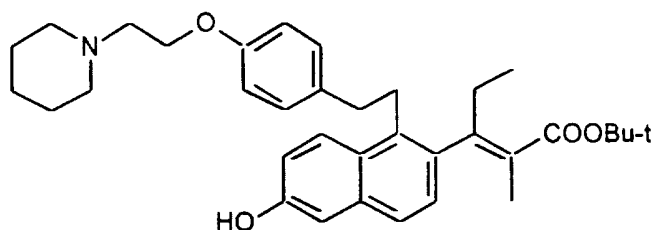
20 で1時間攪拌した。飽和食塩水(100mL)を加えジクロロメタン(20mL×5)で抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール95:5)で精製し目的物(1.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 04 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1. 39–1. 52 (3H, m), 1. 59 (9H, s), 1. 61 (3H, s), 1. 52–1. 69 (3H, m), 2. 20–2. 37 (1H, m), 2. 46–2. 57 (4H, m), 2. 79 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2. 79–3. 33 (5H, m), 3. 53 (3H, s), 4. 12 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 5. 31 (2H, s), 6. 85–6. 95 (2H, m), 7. 11 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 20–7. 27 (2H, m), 7. 31 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7. 44 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8. 09 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例 70

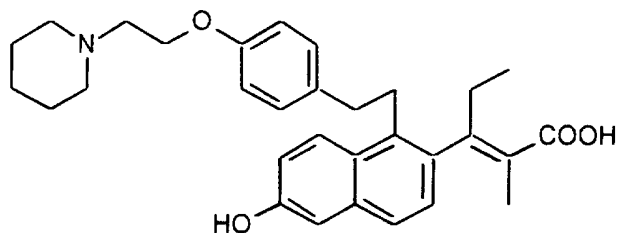
(E)–3–{6–ヒドロキシ–1–[2–p–(ピペリジン–1–イルエトキシ)フェニルエチル]ナフタレン–2–イル}–2–メチル–2–ペンテン酸 t–ブチル



実施例 69 で得られたエステル (0. 23 g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0. 21 g)。

実施例 71

(E)–3–{6–ヒドロキシ–1–[2–p–(ピペリジン–1–イルエトキシ)フェニルエチル]ナフタレン–2–イル}–2–メチル–2–ペンテン酸



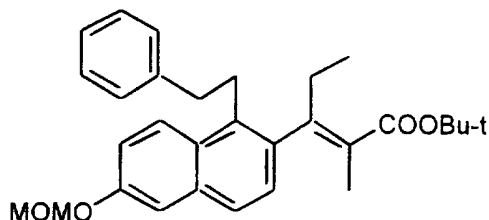
実施例 70 で得られたエステル (0.45g) を使用し実施例 31 に記載の方法に同様の方法で粗生成物を得、分取高速液体クロマトグラフィー (カラム YMC-Pack R-355-20 (50φ)、0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 / 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) で精製し目的物 (0.20g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

1.01 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.61 (3H, s), 1.75-2.00 (5H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.65-2.92 (2H, m), 2.94-3.25 (5H, m), 3.51 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.45-3.69 (2H, m), 4.33 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.89-6.96 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12-7.25 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$).

実施例 72

3-[6-メトキシメトキシ-1-(2-フェニルエチル)ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸 t-ブチル



20 参考例 46 で得られたケトン (3.5g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使

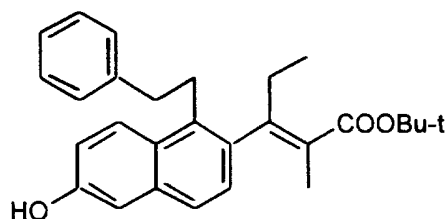
用して実施例4に記載の方法と同様の方法で得られた。(E)体0.37g、(Z)体1.11g。

(E)体： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.04 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.59 (9H, s), 1.6
 5 1 (3H, s), 2.20-2.36 (1H, m), 2.77-3.37
 (5H, m), 3.53 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.12
 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22-7.40 (6H, m), 7.
 44 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 8.10 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

10 実施例73

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)ナフタレン
-2-イル]-2-メチル-2-ペンテン酸t-ブチル



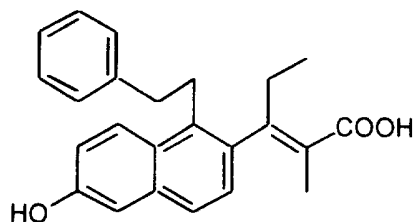
15 実施例72に記載の方法で得られるエステル(0.64g)を使用し実
 施例6に記載の方法と同様の方法で得られた(0.58g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.05 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.62 (9H, s), 1.6
 5 (3H, s), 2.22-2.40 (1H, m), 2.75-3.05
 (3H, m), 3.05-3.21 (1H, m), 3.21-3.37 (
 20 1H, m), 6.67 (1H, br. s), 7.06 (1H, d, $J=8$
 .6 Hz), 7.15-7.38 (7H, m), 7.52 (1H, d, J
 =8.6 Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例74

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)ナフタレン

−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸

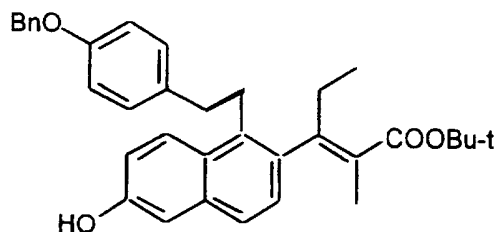
実施例 73 で得られたエステル (0.58g) を使用し実施例 31 に記載の方法に同様の方法で目的物 (0.52g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.99 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.63 (3H, s), 2.2
2-2.46 (1H, m), 2.69-2.91 (2H, m), 2.96
-3.38 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
05-7.25 (7H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
10 7.97 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.76 (1H, br. s).

実施例 75

(E) −3− [1− (2−p−ベンジルオキシフェニルエチル) −6−ヒ
ドロキシナフタレン−2−イル] −2−メチル−2−ペンテン酸 t−ブチ
ル



15

実施例 67 で得られた (E) −エステル (0.88g) を使用し実施例 6 に記載の方法と同様の方法で得られた (0.60g) 。

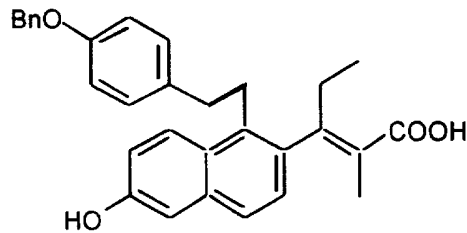
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.61 (9H, s), 1.6
20 4 (3H, s), 2.21-2.38 (1H, m), 2.71-3.33
(5H, m), 5.05 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.91

−6.98 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.16−7.46 (9H, m), 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 76

5 (E)−3−[1−(2−p−ベンジルオキシフェニルエチル)−6−ヒドロキシナフタレン−2−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸



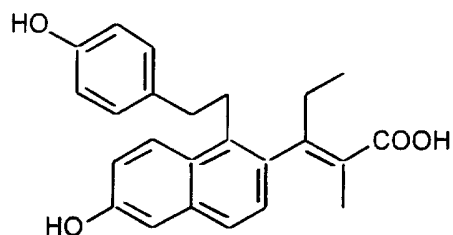
10 実施例 75 で得られたエステル (0.60g) に室温でトリフルオロ酢酸を加え 10 分攪拌した。ジクロロメタン (30mL) を加え減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 20:1) で精製し目的物 (0.30g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

15 1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (3H, s), 2.43 (1H, qd, J=7.0 と 14.4 Hz), 2.76−2.95 (2H, m), 3.04−3.37 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16−7.45 (9H, m), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 77

20 (E)−3−[6−ヒドロキシ−1−(2−p−ヒドロキシフェニルエチル)ナフタレン−2−イル]−2−メチル−2−ペンテン酸



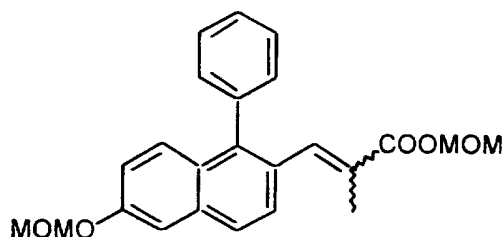
実施例 76 で得られた酸 (0.18g)、10%パラジウム炭素 (0.02g) のメタノール (3mL) 溶液を水素雰囲気下で7時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し溶媒を減圧除去して目的物 (0.15g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

1.03 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.64 (3H, s), 2.24-2.40 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 2.99-3.28 (3H, m), 4.96 (3H, br. s), 6.74-6.81 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.07-7.14 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$).

実施例 78

3-[6-メトキシメトキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸メトキシメチル

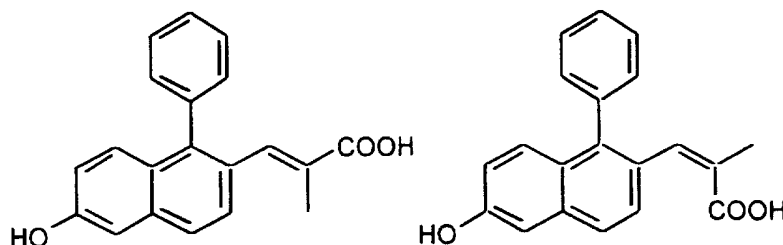


参考例 49 で得られたアルデヒド (1.69g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに参考例 4 で得られたシリルエステルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で 3-[6-ベンジルオキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸 t-ブチル (1.71g) が得られた。これは (E) 体と (Z) 体の混合物である。このようにして得られたエステルを使用し参考例 26 に記載

の方法で3-[6-ベンジルオキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸を得た。このようにして得られた酸(1.37g)をチオアニソールに懸濁し室温でメタクレゾール(10mL)およびトリフルオロ酢酸(100mL)を加え2時間攪拌した。反応液を水(600mL)中に加えジクロロメタン(200mL×3)で抽出した。有機層を集め硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル4:1~ジクロロメタン/メタノール10:1)で精製し3-[6-ヒドロキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸(0.79g)を得た。このようにして得られた酸(0.79g)を使用し参考例39に記載の方法で目的物(0.79g)を得た。これは(E)体と(Z)体の混合物である。

実施例79

(E)-および(Z)-3-[6-ヒドロキシ-1-フェニルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸



実施例78で得られたエステル(0.78g)を使用し実施例6に記載の方法と同様の方法で得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール50:1)で精製し(E)体(0.52g)、(Z)体(0.10g)を得た。

(E)体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 2.05 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=2.5$ と 9.1 Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.19-7.25 (2H, m), 7.37-7.55 (6H, m), 7.67 (

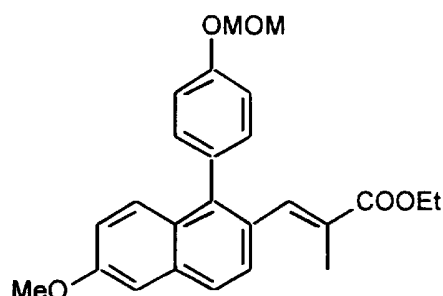
1 H, d, J=8.9 Hz).

(Z) 体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.93 (3H, d, J=1.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.15
 5 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.36-7.42 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 80

(E)-3-(6-メトキシ-1-p-メトキシメトキシフェニルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル



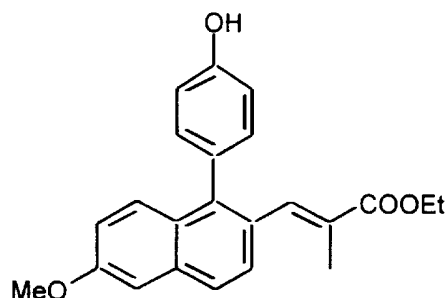
10 参考例 51 で得られたアルデヒド (2.86 g) を使用し実施例 1 に記載の方法と同様の方法で目的物 (3.03 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.07 (3H, d, J=1.3 Hz), 3.55 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.16 (2
 15 H, q, J=7.0 Hz), 5.25 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.09-7.21 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 81

(E)-3-(1-p-ヒドロキシフェニル-6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル



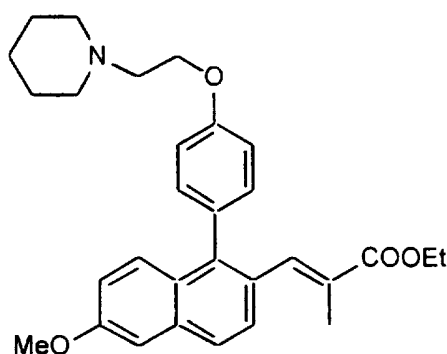
実施例 80 で得られたエステル (2.96 g) を使用し実施例 6 に記載の方法で目的物 (2.83 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.11 (3H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, br. s), 6.91–7.00 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例 82

15 (E)-3-[6-メトキシ-1-[p-(ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸エチル



実施例 81 で得られたフェノール (2.65 g) を使用し実施例 69 に

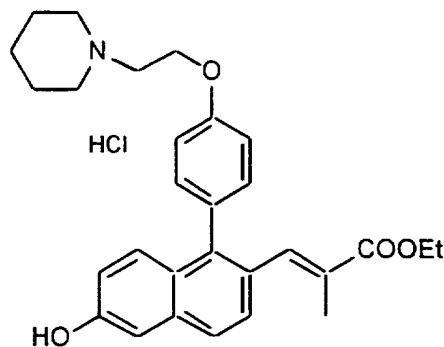
記載の方法で目的物 (3.12g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.23 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.38–1.53 (2H, m),
 1.53–1.69 (4H, m), 2.06 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$),
 5 2.55 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 2.83 (2H, t,
 $J=5.9\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$),
 4.18 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.96–7.02 (2H, m),
 7.04 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.11–7.19 (3H, m),
 7.45 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)
 10 , 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$),
 7.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 83

(E)-3-{6-ヒドロキシ-1-[p-(ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]ナフタレン-2-イル}-2-メチル-2-プロペン酸
 15 エチル塩酸塩



0°C下、塩化アルミニウム (5.63g) の1,2-ジクロロエタン (67mL) 中の懸濁液にn-オクタンチオール (10.4mL) を加えて15
 20 分間攪拌し塩化アルミニウムを溶解した。参考例107で得られたエステル (2.77g) の1,2-ジクロロエタン (3mL) 溶液を加え1時間攪拌した。テトラヒドロフラン (60mL) を加え、さらに濃塩酸 (6mL) を含む水 (300mL) を加えた。有機層を分取しジクロロメタン (100mL)

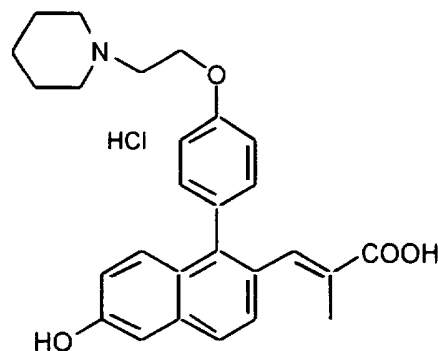
× 2) で抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 9 : 1) で精製し目的物 (2.83g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.61 (2H, br. s),
 1.94 (4H, br. s), 1.98 (3H, d, $J=1.3\text{ Hz}$),
 3.05 (4H, br. s), 3.23 (2H, t, $J=4.5\text{ Hz}$),
 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.61–6.70 (2H, m), 6.86–6.95 (2H,
 10 , m), 7.04 (1H, dd, $J=2.5$ と 9.4 Hz), 7.32 (1H, br. s), 7.36–7.44 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 84

15 (E)-3-[6-ヒドロキシ-1-[p-(ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]ナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸塩酸塩



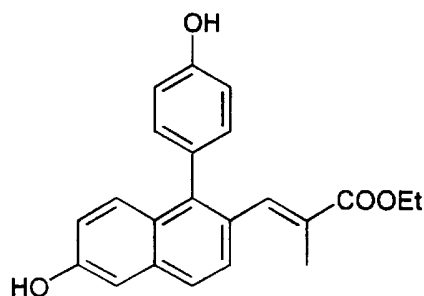
20 実施例 83 で得られたエステル (2.69g) のメタノール (6mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.5mL) を加え 50°C で 3 時間加熱攪拌した。放冷後溶媒を減圧除去し残渣に 2 規定塩酸 (50mL) を加え不溶物を濾取し乾燥して目的物 (2.48g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

1. 50-2. 10 (6H, br. m), 2. 01 (3H, d, J=1.3 Hz), 2. 95-3. 40 (6H, m), 3. 50-3. 80 (2H, m), 3. 62 (2H, t, J=5. 0 Hz), 4. 46 (2H, t, J=5. 0 Hz), 6. 96 (1H, dd, J=2. 5と9. 1 Hz), 5 7. 09-7. 23 (5H, m), 7. 35-7. 43 (2H, m), 7. 46 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 69 (1H, d, J=8. 6 Hz).

実施例 85

10 (E)-3-(6-ヒドロキシ-1-p-ヒドロキシフェニルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル



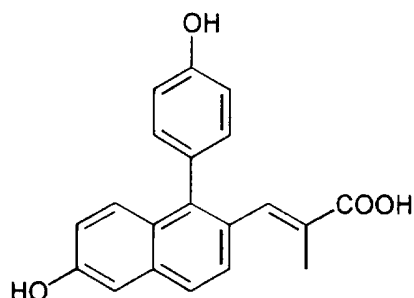
実施例 81 で得られたフェノール (1. 0g) を使用し実施例 83 に記載の方法で目的物 (0. 60g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

15 1. 17 (3H, t, J=7. 1 Hz), 2. 01 (3H, d, J=1.3 Hz), 4. 09 (2H, q, J=7. 2 Hz), 6. 86-7. 06 (7H, m), 7. 19 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 35 (1H, d, J=1. 7 Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 71 (1H, d, J=8. 9 Hz). 20 z).

実施例 86

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-p-ヒドロキシフェニルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸



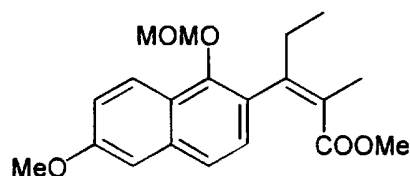
実施例 85 で得られたエステル (0.89g) を使用し実施例 84 に記載の方法で目的物 (0.78g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ : ppm

5 1.96, 3H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 6.84–7.05 (5H, m), 7.17 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 87

10 (Z)-3-(6-メトキシ-1-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸メチル



15 参考例 53 で得られたケトン (8.29g) を用い 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに 2-トリメチルシリルプロパン酸メチルを使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で得られた (9.27g)。

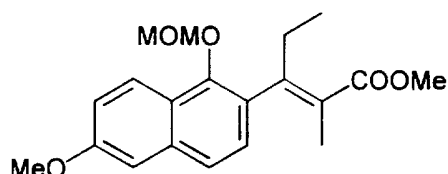
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 0.92 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.46–2.75 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.07–5.20 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$),

7. 16 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 88

5 (E)-3-(6-メトキシ-1-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸メチル

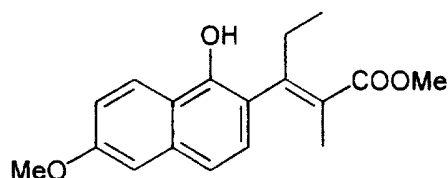


10 実施例 87 で得られた (Z)-エステル (3.14g) を使用し実施例 5 に記載の方法で (E) 体と (Z) 体の混合物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1) で精製し目的物 (0.93g) を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 0.95 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.78 (3H, s), 2.46-2.64 (1H, m), 2.87-3.05 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 89

20 (E)-3-(1-ヒドロキシ-6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸メチル



実施例 88 で得られたエステル (0.90g) を使用し実施例 6 に記載

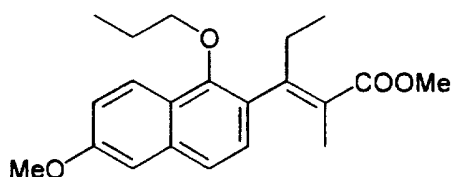
の方法で目的物 (0.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.99 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.3
 9-2.56 (1H, m), 2.75-2.93 (1H, m), 3.83
 5 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.71 (1H, s), 7.06
 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)
 , 7.15 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.32 (1H,
 d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例 90

10 (E)-3-(6-メトキシ-1-プロポキシナフタレン-2-イル)-
2-メチル-2-ペンテン酸メチル



15 実施例 89 で得られたナフトール (0.50 g) のジメチルホルムアミ
 ド (4.5 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.083 g) を加え 5
 分間攪拌した。ここに 1-プロピルブロマイド (0.23 mL) を加え 1.
 5 時間攪拌した。飽和食塩水 (50 mL) を加え酢酸エチル (20 mL x 3)
 で抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し残渣をカラムクロマト
 グラフィー (ヘキサン/塩化メチレン 1:1) で精製し目的物 (0.44
 g) を得た。

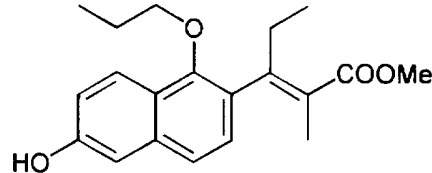
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.95 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.$
 4 Hz), 1.73-1.90 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2
 .51-2.73 (1H, m), 2.84-3.03 (1H, m), 3.
 82 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.92 (
 25 3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.10-7.1

9 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 9 1

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-プロポキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸メチル



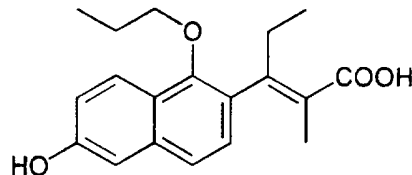
実施例 9 0 で得られたエステル (0.44g) を使用し実施例 8 3 に記載の方法で目的物 (0.15g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.90 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.52-2.71 (1H, m), 2.84-3.04 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.42 (1H, br. s), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 9 2

(E)-3-(6-ヒドロキシ-1-プロポキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



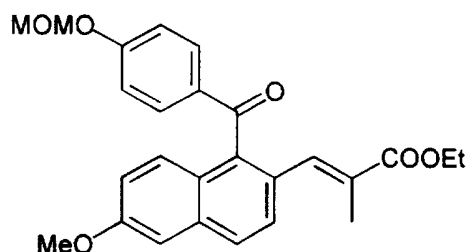
実施例 9 1 で得られたエステル (0.15g) を使用し実施例 8 4 に記載の方法で目的物 (0.10g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.93 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.57-2.77 (1H, m), 3.07-3.27 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 93

(E)-3-(6-メトキシ-1-p-メトキシベンゾイルナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル



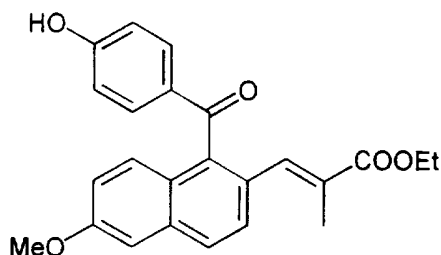
参考例 57 で得られたアルデヒド (1.0g) を使用し実施例 1 に記載の方法と同様の方法で目的物 (1.01g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.01 (3H, d, J=1.3 Hz), 3.47 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.21 (2H, s), 6.97-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.6 と 9.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 94

(E)-3-(1-p-ヒドロキシベンゾイル-6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル



実施例 93 で得られたエステル (0.91g) を使用し実施例 6 に記載の方法で目的物 (0.81g) を得た。

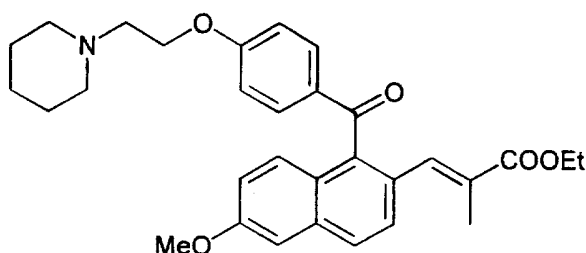
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

- 5 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.99 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.68–6.78 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.5$ と 9.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$),
 10 7.56–7.67 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.32 (1H, br. s).

実施例 95

(E)-3-[6-メトキシ-1-p-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイルナフタレン-2-イル]-2-メチル2-プロペン酸エチル

15 チル



実施例 94 に記載の方法で得られるフェノール (2.49g) を使用し実施例 69 に記載の方法と同様の方法で目的物 (2.40g) を得た。

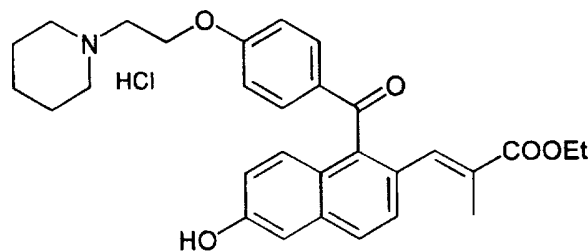
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

- 20 1.26 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.38–1.49 (2H, m), 1.52–1.65 (4H, m), 2.00 (3H, d, $J=1.3$

H z), 2. 49 (2H, t, J=5. 0 Hz), 2. 76 (2H, t, J=6. 1 Hz), 3. 92 (3H, s), 4. 07-4. 17 (4H, m), 6. 86 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 07 (1H, dd, J=2. 5と9. 1 Hz), 7. 18 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 46 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 51 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 56 (1H, d, J=1. 7 Hz), 7. 71 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 6 Hz).

実施例 96

(E)-3-[6-ヒドロキシ-1-p-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイルナフタレン-2-イル]-2-メチル-2-プロペン酸エチル塩酸塩



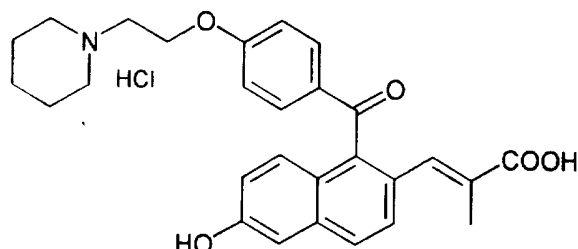
実施例 95 で得られたエステル (2. 35 g) を使用し実施例 83 に記載の方法で目的物 (2. 40 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 21 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 41-1. 56 (2H, br. s), 1. 68-1. 82 (4H, br. m), 1. 97 (3H, d, J=1. 3 Hz), 2. 78 (4H, br. s), 3. 00 (2H, br. t), 4. 12 (2H, q, J=7. 1 Hz), 4. 25 (2H, br. t), 6. 71 (2H, d, J=8. 9 Hz), 6. 97 (1H, dd, J=2. 3と9. 2 Hz), 7. 16 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 35 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 51 (1H, d, J=1. 3 Hz), 7. 55-7. 67 (3H, m).

実施例 97

(E) - 3 - [6 - ヒドロキシ - 1 - p - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンゾイルナフタレン - 2 - イル] - 2 - メチル - 2 - プロペン酸塩酸塩



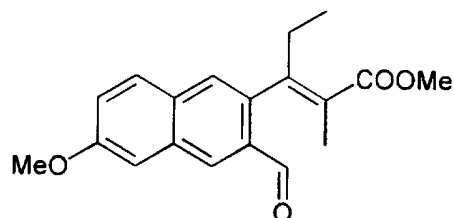
5 実施例 96 で得られたエステル (2.35g) を使用し実施例 84 に記載の方法で目的物 (2.22g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ppm

10 1.43-1.63 (1H, m), 1.72-2.05 (5H, m), 1.96 (3H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 3.06 (2H, br. t), 3.50-3.68 (4H, m), 4.37-4.51 (2H, m), 6.88-7.10 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.69-7.78 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

実施例 98

(E) - 3 - (3 - ホルミル - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸メチル



20 参考例 58 で得られたケトン (1.7g) を使用し 2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチルの代わりに 2-トリメチルシリルプロパン酸メチル

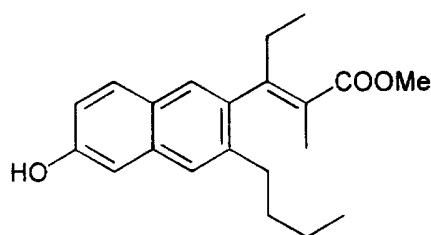
を使用して実施例 4 に記載の方法と同様の方法で (Z) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - メトキシメトキシメチルナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸メチルとし続いて実施例 5 に記載の方法で (E) 体と (Z) 体の混合物としシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 50 : 1) で (E) 体 (0.44g) と (Z) 体 (0.70g) を分離した。このようにして得られた (E) - エステル (0.44g) を使用し実施例 6 に記載の方法で (E) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸メチル (0.28g) とし、このうち 0.23g をクロロクロム酸ピリジニウムで酸化して目的物 (0.17g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.01 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.64 (3H, s), 2.52-2.68 (1H, m), 2.79-2.97 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 10.17 (1H, s).

実施例 99

(E) - 3 - (3 - ブチル - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ペンテン酸メチル



20

0°C下、ベンゼンで共沸し乾燥した *n*-プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド (0.93g) のテトラヒドロフラン (8mL) 溶液に 1.69規定 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.30mL) 溶液を加え 10分攪拌した。ここに実施例 98 で得られたアルデヒド (0.17g) のテ

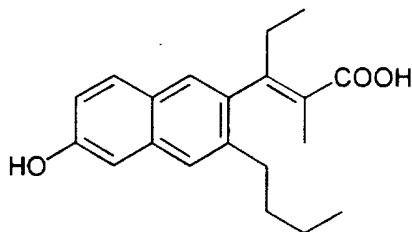
トラヒドロフラン（1 mL）溶液を加え10分攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）を加えジクロロメタン（10 mL x 3）で抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル10：1）にかけ（E）-3-（3-
 5 （1-ブテニル）-6-メトキシナフタレン-2-イル）-2-メチル-2-ペンテン酸メチル（0.19 g）とし、続いてパラジウム-炭素触媒を使用して水素添加反応を行い（E）-3-（3-ブチル-6-メトキシナフタレン-2-イル）-2-メチル-2-ペンテン酸メチル（0.18 g）を得た。このようにして得られたエステル（0.18 g）を用い実施
 10 例83に記載の方法で目的物（0.08 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm

0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.30-1.46 (2H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.64 (3H, s), 2.22-2.39 (1H, m), 2.
 15 59 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91-3.08 (1H, m), 7.04-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例100

20 (E)-3-(3-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-メチル-2-ペンテン酸



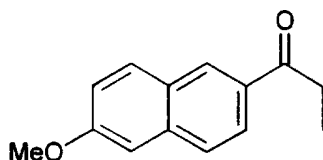
実施例99で得られたエステル（0.08 g）を使用し実施例84に記載の方法で目的物（0.08 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm

0. 95 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 06 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 33-1. 48 (2H, m), 1. 59-1. 73 (2H, m), 1. 68 (3H, s), 2. 29-2. 46 (1H, m), 2. 61 (2H, t, J=7. 9 Hz), 3. 12-3. 26 (1H, m),
 5 7. 06 (1H, dd, J=2. 5と8. 7 Hz), 7. 12 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 33 (1H, s), 7. 57 (1H, s), 7. 69 (1H, d, J=8. 6 Hz).

参考例 1

10 1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



窒素下、三塩化アルミニウム (10. 78g)、2-メトキシナフタレン (10g) のニトロベンゼン (50mL) 溶液に氷冷下で塩化プロピオニル (7. 5g) を20分かけて滴下した。同温度で30分攪拌の後、反応
 15 液を氷片を加えた濃塩酸 (50mL) 中に加えジクロロエタンで3回抽出した。有機層を1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル50:1) で精製し、続いてヘキサンでリパルプ洗浄して目的物 (4. 26g) を融点104~105°Cの無色結晶として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

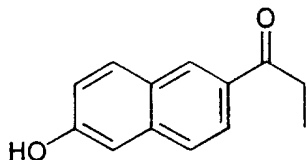
1. 28 (3H, t, J=7. 3 Hz), 3. 12 (2H, q, J=7. 3 Hz), 3. 95 (3H, s), 7. 15 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 20 (1H, dd, J=2. 6と8. 9 Hz), 7. 77 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 9 Hz), 8. 02 (1H, dd, J=1. 6と8. 6 Hz), 8. 40 (1H, br.

25

s) .

参考例 2

1 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン



5 参考例 1 で得られたケトン (4.30g) とピリジン塩酸塩 (23.2g) の混合物を 180°C で 4 時間攪拌した。放冷後飽和食塩水 (200mL) を加え酢酸エチル (50mL x 3) で抽出し、有機層を水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製し目的物 (10 2.2g) を得た。

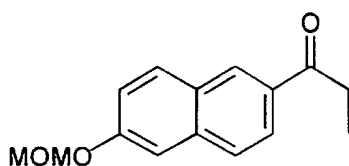
$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6) δ : ppm

1.19 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.13 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.21-7.27 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.94-7.98 (2H, m), 8.52 (1H, br.), 9.04 (1H, s).

15 .)

参考例 3

1 - (6 - メトキシメトキシナフタレン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン



参考例 2 で得られたケトン (2.2g)、炭酸カリウム (7.60g) のアセトン (150mL) 溶液にクロロメチルメチルエーテル (1.77g) のアセトン (10mL) 溶液を加え 2 時間還流した。放冷後不溶物を濾別し飽和食塩水 (500mL) を加え酢酸エチル (200mL x 2) で抽出し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲル

20

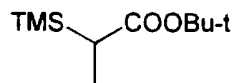
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル5：1）で精製し目的物（2.10g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3. 10 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3. 53 (3H, s), 5. 32 (2H, s), 7. 27 (1H, dd, $J=2.5$ と 8.9 Hz), 7. 41 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7. 77 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 87 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8. 00 (1H, dd, $J=1.7$ と 8.6 Hz), 8. 40 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$).

10 参考例4

2-トリメチルシリルプロパン酸 t-ブチル



−70°C下、ジイソプロピルアミン（113mL）のテトラヒドロフラン（800mL）溶液に、1.6規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液（400mL）を加え、リチウムジイソプロピルアミドを調製した。ここに酢酸 t-ブチル（72.1g）を滴下し、20分間攪拌した。さらに同温下、クロロトリメチルシラン（83mL）をゆっくり滴下し、滴下終了後30分間攪拌した。0°Cに昇温後、1規定塩酸と水（1.5L）を加えn-ヘキサン（500mL×3）で抽出した。有機層を集め、1規定塩酸（1.0L）、水（500mL×3）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた混合物を蒸留しトリメチルシリル酢酸 t-ブチル（85.56g、沸点174~175°C）を得た。このようにして得られたシリル酢酸エステル（20.0g）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液を、−70°C下リチウムジイソプロピルアミド溶液（−70°C下ジイソプロピルアミン（20.3mL）のテトラヒドロフラン（106mL）溶液に、1.6規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液（73mL）を加え調製した）中

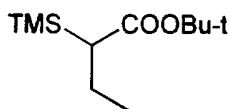
に滴下し1時間攪拌した。さらに、同温下、ヨウ化メチル（6.57mL）をゆっくり滴下し、滴下終了後1時間攪拌した。20°Cに昇温し1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水（300mL）を加え、n-ヘキサン（100mL×3）で抽出した。有機層を集め、水（100mL×3）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた混合物を減圧蒸留し目的物（16.7g、沸点69~71°C/10mmHg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.06 (9H, s), 1.10 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.92 (1H, q, $J=7.2\text{ Hz}$).

10 参考例5

2-トリメチルシリルブタン酸 t-ブチル



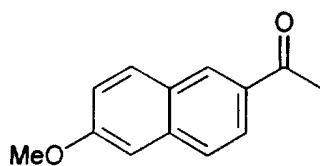
トリメチルシリル酢酸 t-ブチル（20.0g）に反応させるヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチル（8.46mL）を用いることを除き、参考例4に記載の方法と同様の方法により得られた。15.19g、沸点80~81°C/10mmHg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.05 (9H, s), 0.93 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33-1.48 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.73-1.75 (1H, m).

20 参考例6

1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)エタン-1-オン



2-メトキシナフタレン（100g）を用い塩化プロピオニルの代わりに

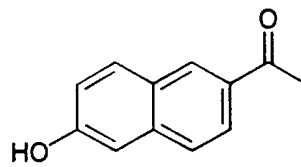
塩化アセチル (59.5g) を使用し、溶媒としてニトロベンゼンの代わりにジクロロメタンを使用することを除き、参考例1に記載の方法と同様の方法で得られた (20.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 2.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.9 Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=1.8$ と 8.7 Hz), 8.38 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

10 参考例7

1-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)エタン-1-オン



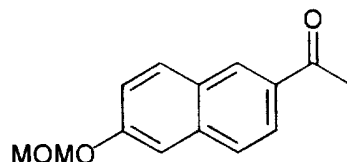
これは出発物質に参考例6で得られたケトン (20.5g) を使用し参考例2に記載の方法と同様の方法で得られた。5.82g。

15 $^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6) δ : ppm

2.65 (3H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.92-8.00 (2H, m), 8.52 (1H, br. s).

参考例8

20 1-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)エタン-1-オン



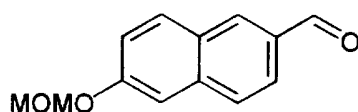
出発物質に参考例7で得られたケトン (5.82g) を使用し参考例3に記載の方法と同様の方法で得られた。5.57g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

2. 71 (3H, s), 3. 54 (3H, s), 5. 33 (2H, s),
7. 28 (1H, dd, $J=2. 1$ と $8. 7$ Hz), 7. 42 (1H, d,
 $J=2. 6$ Hz), 7. 78 (1H, d, $J=8. 9$ Hz), 7. 89
5 (1H, d, $J=8. 9$ Hz), 8. 01 (1H, dd, $J=2. 0$ と 8
. 6 Hz), 8. 41 (1H, br. s).

参考例 9

6-メトキシメトキシナフタレン-2-カルバルデヒド



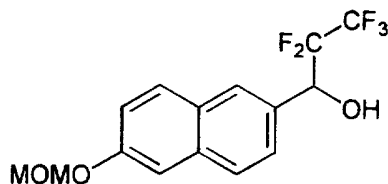
10 出発物質に6-ヒドロキシナフタレン-2-カルバルデヒド (2. 6g)
) を使用し参考例3に記載の方法と同様の方法で得られた。3. 1g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

3. 54 (3H, s), 5. 33 (2H, s), 7. 37 (1H, dd,
 $J=2. 6$ と $8. 9$ Hz), 7. 44 (1H, d, $J=2. 3$ Hz), 7
15 . 81 (1H, d, $J=8. 6$ Hz), 7. 90-7. 94 (2H, m)
, 8. 26 (1H, br.), 10. 10 (1H, s).

参考例 10

2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル) プロパン-1-オール



20

-70°C下、ヨウ化ペンタフルオロエチル、および参考例9で得られた
アルデヒド (3. 0g) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液に1. 15
規定メチルリチウムエーテル溶液 (38mL) を滴下し30分間攪拌した。
飽和食塩水 (300mL) を加えエーテル (50mL x 3) で抽出した。有機

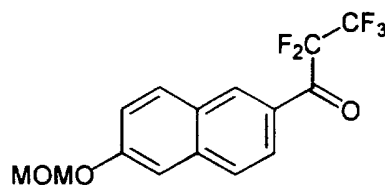
層を集め硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物（1.65g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

2.79 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.51 (3H, s), 5.2
 5 9 (2H, s), 5.18–5.29 (1H, m), 7.24 (1H, d
 d, $J=2.6$ と 8.9 Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)
 , 7.50 (1H, br. d), 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)
 , 7.77 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.83 (1H, br.).

参考例 11

10 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(6-メトキシメトキシナフ
 タレン-2-イル) プロパン-1-オン



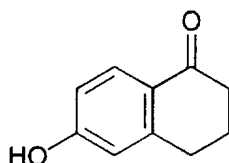
参考例 10 で得られたアルコール（1.65g）、モレキュラーシーブ
 ス 4A（2g）、N-メチルモルホリンN-オキシド（0.86g）、過
 15 ルテニウム酸テトラn-プロピルアンモニウム（0.18g）のジクロロ
 メタン（30mL）溶液を 20°C で30分攪拌した。不溶物を濾別し溶媒を
 減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/
 酢酸エチル 2 : 1）で精製し目的物（1.38g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 3.53 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.31 (1H, dd,
 $J=2.6$ と 8.9 Hz), 7.42 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7
 .79 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.9$
 Hz), 8.02 (1H, br. d), 8.57 (1H, br.).

参考例 12

25 6-ヒドロキシ-1-テトラロン



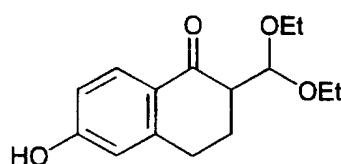
無水塩化アルミニウム (236g) のジクロロメタン (500mL) の溶液を5°Cに冷却し、*n*-オクタンチオール (307mL) を加え、さらに6-メトキシ-1-テトラロン (125g) のジクロロメタン (200mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、さらに5時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル3:1) にかけて目的物 (75g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

2.06–2.19 (2H, m), 2.60–2.65 (2H, m), 2.88–2.93 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

参考例13

2-ジエトキシメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフトレン-1-オン



オルトギ酸トリエチル (190mL) を-30°Cに冷却し、三フッ化ボランエーテル錯体 (168mL) のジクロロメタン (200mL) の溶液を滴下し、滴下終了後0°Cに昇温し、15分間攪拌した。-30°Cに冷却後、参考例12で得られたテトラロン (75g) のジクロロメタン (200mL) 溶液を加えた後、エチルジイソプロピルアミン (300mL) をゆっくり滴下し、滴下後さらに1時間攪拌した。飽和食塩水を加え、ジクロロメタン

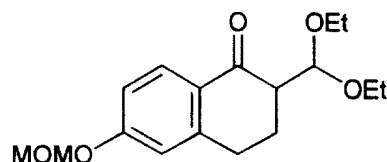
で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 3 : 1 ~ 2 : 1）にかけ目的物（95g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1. 13 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1. 26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2. 02-2. 33 (2H, m), 2. 73 (1H, ddd, $J=3.1, 5.3, \text{と} 8.5$ Hz), 2. 80-3. 05 (2H, m), 3. 51-3. 64 (2H, m), 3. 72-3. 84 (2H, m), 5. 18 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 5. 59 (1H, s), 6. 6
10 5 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6. 74 (1H, dd, $J=2.3$ と 8. 6 Hz), 7. 96 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

参考例 14

2-ジエトキシメチル-6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン



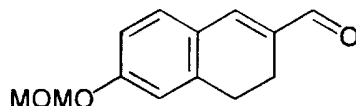
15

出発物質に参考例 13 で得られたケトン（90g）を使用し参考例 3 に記載の方法と同様の方法で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 1. 13 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1. 26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2. 13-2. 38 (2H, m), 2. 68-2. 77 (1H, m), 2. 82-3. 10 (2H, m), 3. 48 (3H, s), 3. 52-3. 62 (2H, m), 3. 73-3. 81 (2H, m), 5. 18 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 5. 22 (2H, s), 6. 85 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6. 93 (1H, dd, $J=2.5$ と 8. 7
25 Hz), 7. 99 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

参考例 15

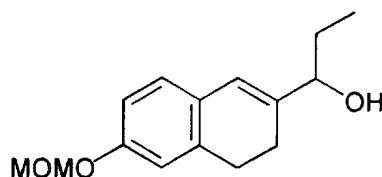
6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド

- 5 5℃下、水素化リチウムアルミニウム (6.45g) のエーテル (200 mL) 懸濁液に、参考例 14 で得られたケトン (105g) のエーテル (300 mL) 溶液を加え、12 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
- 10 /酢酸エチル 10 : 1) にかき 2-ジエトキシメチル-6-メトキシメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール (80g) を得た。このようにして得られたアルコール (75g) のベンゼン (500 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (6.05g) を加え、50℃で 30 分間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した
- 15 。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をアセトニトリル (100 mL) に溶かしアルミナ (3g) を加え、30 分間攪拌した後、アルミナを除去後溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10 : 1) にかき目的物 (19.5g) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 2.55 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.89–6.93 (2H, m), 7.21–7.24 (2H, m), 9.62 (1H, s).

25 参考例 16

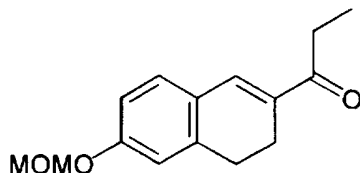
1-(6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)

プロパン-1-オール

5 -78°C下、参考例15で得られたアルデヒド(17.0g)のテトラ
 ヒドロフラン(80mL)溶液に1.04規定エチルマグネシウムブロマイ
 ドテトラヒドロフラン(89mL)を加え、30分間攪拌した。飽和食塩水
 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥
 し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー(ヘキサン/酢酸エチル10:1)にかけ目的物(17.1g)
 を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 0.91 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.59-1.71 (2H, m),
 2.11-2.41 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$),
 3.47 (3H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 5.
 15 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.80-6.83 (2H,
 15 m), 6.95 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

参考例17

1-(6-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)
 プロパン-1-オン


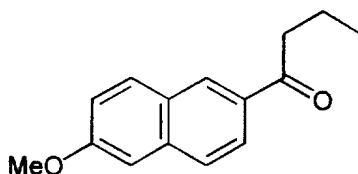
20 出発物質に参考例16で得られたアルコール(17.0g)を使用し参
 考例11に記載の方法と同様の方法により得られた(9.52g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 1.16 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.$

9 Hz), 2. 76-2. 84 (4H, m), 3. 48 (3H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 87-6. 90 (2H, m), 7. 16 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 37 (1H, s).

参考例 18

5 1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ブタン-1-オン



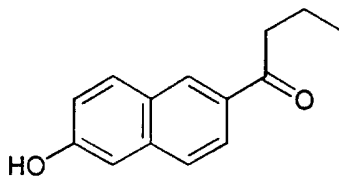
2-メトキシナフタレン (31. 6g) を用い塩化プロピオニルの代わりに塩化ブチリル (25. 6g) を使用し、溶媒としてニトロベンゼンの代わりにニトロメタンを使用することを除き、参考例 1 に記載の方法と同様の方法で得られた (15. 3g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 04 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 76-2. 00 (2H, m), 3. 06 (2H, t, J=7. 3 Hz), 3. 95 (3H, s), 7. 16 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 20 (1H, dd, J=2. 6 と 8. 9 Hz), 7. 77 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 85 (1H, d, J=9. 2 Hz), 8. 01 (1H, dd, J=1. 8 と 8. 7 Hz), 8. 40 (1H, d, J=1. 7 Hz).

参考例 19

10 1-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ブタン-1-オン



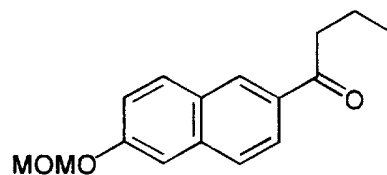
20 出発物質に参考例 18 で得られたケトン (10g) を使用し参考例 2 に記載の方法と同様の方法で得られた (9. 5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.88 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.80 (1H, br. s), 7.17-7.21 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.40 (1H, br. s,).

参考例 20

1-(6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)ブタン-1-オン



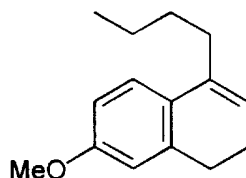
出発物質に参考例 19 で得られたナフトール (9.5g) を使用し参考例 3 に記載の方法と同様の方法で得られた (10.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.53 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J=2.6 と 8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.8 と 8.7 Hz), 8.41 (1H, br. s).

参考例 21

4-ブチル-7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン



-40°C下6-メトキシ-1-テトラロン (60g) のテトラヒドロフラン (1.2L) 溶液に1.63規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (230mL) を加え、30分間攪拌した。3フッ化ボランエーテル錯体 (1

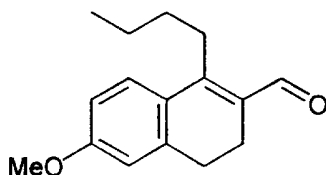
65 mL) を加えさらに30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水 (1.0 L) を加え、酢酸エチル (500 mL x 2) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル5:1) で精製し目的物 (36.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.31-1.53 (m, 4H), 2.18-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 5.71 (1H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.70-6.74 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 22

1-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド



0°C下ジメチルホルムアミド (92.9 g) にオキシ塩化リン (40 g) を加え、20分間攪拌した。参考例 21 で得られたナフタレン (50 g) のジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後16時間攪拌した。反応混合物を氷にあげエーテル (500 mL x 3) で抽出した。有機層を集め、水、飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル20:1) で精製し目的物 (31.3 g) を得た。

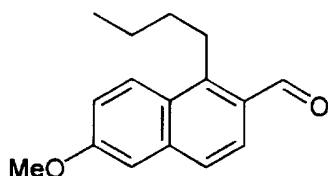
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.37-1.50 (2H, m)

), 1.53–1.65 (2H, m), 2.46–2.52 (2H, m),
 2.68–2.74 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz),
 3.85 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=2.6 Hz),
 6.81 (1H, dd, J=2.6と8.6 Hz), 7.49 (1H, d,
 5 J=8.6 Hz), 10.28 (1H, s).

参考例 23

1-ブチル-6-メトキシナフタレン-2-カルバルデヒド



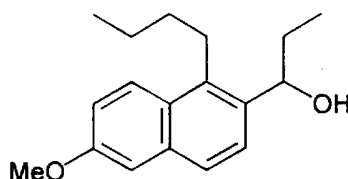
参考例 22 で得られたアルデヒド (31.3g) のベンゼン (500mL)
 10) 溶液にジクロロジシアノベンゾキノン (33.4g) を加え加熱還流下
 7時間攪拌した。不溶物をセライトでろ過し溶媒を除去した。得られた反
 応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
 5:1) で精製し目的物 (25.83g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

15 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46–1.60 (2H, m)
), 1.67–1.78 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=8.1
 Hz), 3.96 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=2.6 Hz)
 , 7.23 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.65 (1H,
 d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.1
 20 3 (1H, d, J=9.2 Hz).

参考例 24

1-(1-ブチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール



出発物質に参考例 23 で得られたアルデヒド (13.0g) を使用し参考例 16 に記載の方法と同様の方法で得られた (14.46g)。

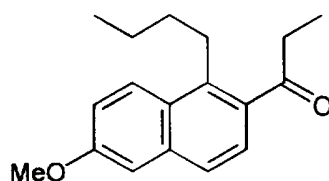
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.44–1.70 (4H, m), 1.77–1.98 (2H, m), 2.97–3.16 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.04–5.15 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

10

参考例 25

1-(1-ブチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



15 出発物質に参考例 24 で得られたアルコール (14.46g) を使用し参考例 11 に記載の方法と同様の方法により得られた (13.87g)。

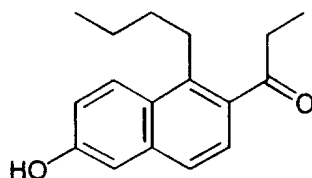
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

20 0.98 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44–1.57 (2H, m), 1.63–1.74 (2H, m), 2.95 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.09–3.15 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.51 (1

H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 26

1-(1-ブチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



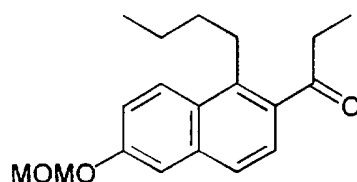
参考例 25 で得られたケトン (13.87g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (23.87g) を加えさらにクロロトリメチルシラン (20 mL) を滴下し、8 時間加熱還流を行った。氷水 (1.5 L) を加えジクロロメタン (200 mL x 3) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) で精製し目的物 (4.66g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43-1.57 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.95 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.09-3.15 (2H, m), 5.90 (1H, br. s), 7.14 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 27

1-(1-ブチル-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン

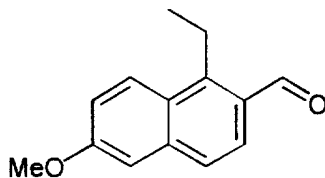


60%水素化ナトリウム (0.73g) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液に参考例26で得られたケトン (4.66g) のテトラヒドロフラン (24mL) 溶液を滴下し、20分間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル (1.4mL) を加え、1時間攪拌した。飽和食塩水 (200mL) を加え、エーテル (50mL x 3) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル10:1) 精製し目的物 (2.4g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm
 0.98 (3H, t, J=7.1Hz), 1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 1.43-1.57 (2H, m), 1.63-1.74 (2H, m), 2.94 (2H, q, J=7.3Hz), 3.09-3.15 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.6と9.2Hz), 7.39 (1H, d, J=2.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=9.2Hz).

参考例28

1-エチル-6-メトキシナフタレン-2-カルバルデヒド



出発物質に6-メトキシ-1-テトラロン (0.88g) を使用し、ブチルリチウムの代わりにエチルマグネシウムブロマイドを使用して参考例21に記載の方法と同様の方法で4-エチル-7-メトキシ-1,2-ジ

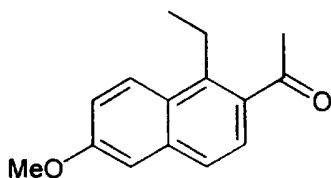
ヒドロナフタレン (0.66g) が得られた。このようにして得られたナ
 フタレン (31.0g) を使用し参考例 22 に記載の方法で 1-エチル-
 6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (15
 .31g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (10g) を
 5 使用し参考例 23 に記載の方法で目的物 (6.64g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.40 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.65 (1H
 10 , d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s).

参考例 29

1-(1-エチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)エタン-1-オ
 ン



15 参考例 28 で得られたアルデヒド (5.25g) を使用しエチルマグネ
 シウムブロマイドの代わりにメチルマグネシウムブロマイドを使用して参
 考例 16 に記載の方法で 1-(1-エチル-6-メトキシナフタレン-2
 -イル)エタン-1-オール (5.93g) が得られた。このようにして
 20 得られたアルコール (5.64g) を使用し参考例 11 に記載の方法で目
 的物 (5.07g) が得られた。

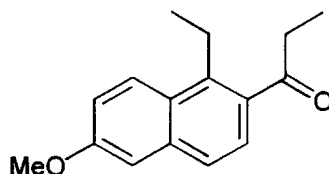
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.64 (3H, s), 3.2
 3 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 7.13 (1
 25 H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8$ と 9.4

Hz), 7.59 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.6 Hz).

参考例 30

5 1-(1-エチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



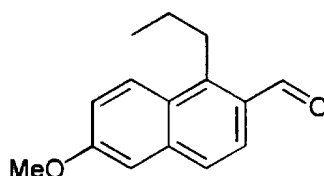
参考例 28 で得られたアルデヒド (2.58g) を使用して参考例 16 に記載の方法で 1-(1-エチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール (2.83g) が得られた。このようにして得られたアルコール (2.83g) を使用し参考例 11 に記載の方法で目的物 (2.39g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.23 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.95 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.16 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8 と 9.4 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.2 Hz).

参考例 31

20 1-プロピル-6-メトキシナフタレン-2-カルバルデヒド



出発物質に 6-メトキシ-1-テトラロン (180g) を使用し、ブチルリチウムの代わりにプロピルマグネシウムブロマイドを使用して参考例

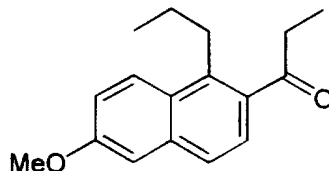
21に記載の方法と同様の方法で4-プロピル-7-メトキシ-1, 2-ジヒドロナフタレン (97.5g) が得られた。このようにして得られたナフタレン (95g) を使用し参考例22に記載の方法で1-プロピル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (49.4g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (49g) を使用し参考例23に記載の方法で目的物 (37.4g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.08 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.71-1.82 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8$ と9.4 Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$).

参考例32

1-(1-プロピル-6-メトキシナフタレン-2-イル) プロパン-1-オン



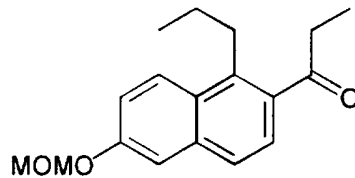
参考例31で得られたアルデヒド (15g) を使用し参考例16に記載の方法で1-(1-プロピル-6-メトキシナフタレン-2-イル) プロパン-1-オール (16.8g) が得られた。このようにして得られたアルコール (18.0g) を使用し参考例11に記載の方法で目的物 (15.8g) が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.07 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.93 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.07-3.13 (2H, m), 3.91 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=$

2. 8と9. 4 Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 60 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 04 (1H, d, J=9. 2 Hz).

参考例 3 3

5 1-(1-プロピル-6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



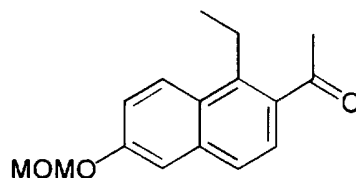
参考例 3 2 で得られたケトン (15. 9g) を使用し参考例 2 6 に記載の方法で 1-(1-プロピル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン (11. 75g) が得られた。このようにして得られたナフトール (11g) を使用し参考例 3 に記載の方法で目的物 (3. 1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 07 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 23 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 67-1. 80 (2H, m), 2. 94 (2H, q, J=7. 3 Hz), 3. 07-3. 13 (2H, m), 3. 52 (3H, s), 5. 31 (2H, s), 7. 28 (1H, dd, J=2. 6と9. 2 Hz), 7. 38 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 62 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 08 (1H, d, J=9. 2 Hz).

参考例 3 4

1-(1-エチル-6-メトキシナフタレン-2-イル)エタン-1-オン



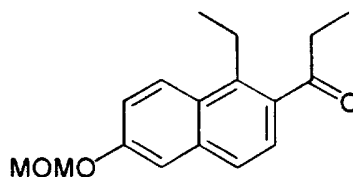
参考例 29 で得られたケトン (28.1g) を使用し参考例 26 に記載の方法で 1-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) エタン-1-オン (19.4g) が得られた。このようにして得られたナフトール (19.4g) を使用し参考例 27 に記載の方法で目的物 (17.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 35 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2. 64 (3H, s), 3. 23 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3. 53 (3H, s), 5. 31 (2H, s), 7. 29 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7. 39 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 58 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 63 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 13 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 35

15 1-(1-エチル-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル) プロパン-1-オン



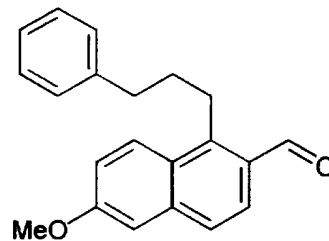
参考例 30 で得られたケトン (45.0g) を使用し参考例 26 に記載の方法で 1-(1-エチル-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル) プロパン-1-オン (35.0g) が得られた。このようにして得られたナフトール (35.0g) を使用し参考例 27 に記載の方法で目的物 (40.5g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.94 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.53 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.6 Hz).

参考例36

6-メトキシ-1-(3-フェニルプロピル)ナフタレン-2-カルバルデヒド



10

15

20

出発物質に6-メトキシ-1-テトラロン(200g)を使用し、ブチリチウムの代わりに3-フェニルプロピルマグネシウムブロマイド[マグネシウム(31g)、3-フェニルプロピルブロマイド(225g)からテトラヒドロフラン(1.0L)中で調製]を使用して参考例21に記載の方法と同様の方法で7-メトキシ-4-(3-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロナフタレン(189.0g)が得られた。このようにして得られたナフタレン(180.0g)を使用し参考例22に記載の方法で6-メトキシ-1-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド(126g)が得られた。このようにして得られたアルデヒド(126g)を使用し参考例23に記載の方法で目的物(94.0g)が得られた。

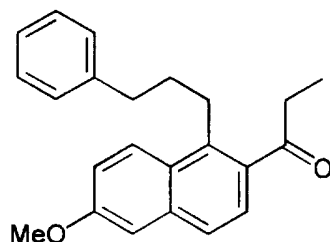
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.98-2.07 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.43-3.49 (2H, m), 3.92 (3H, s), 7.11

(1H, d, J=2.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.19-7.34 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=9.2 Hz), 10.42 (1H, s).

5 参考例37

1-[6-メトキシ-1-(3-フェニルプロピル)ナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



10 参考例36で得られたアルデヒド(94.0g)を使用し参考例16に記載の方法で1-[6-メトキシ-1-(3-フェニルプロピル)ナフタレン-2-イル]プロパン-1-オール(94.0g)が得られた。このようにして得られたアルコール(35.0g)を使用し参考例11に記載の方法で目的物(33.0g)が得られた。

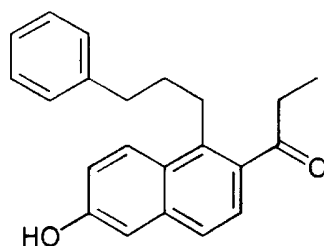
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

15 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.93-2.12 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.93 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.11-3.17 (2H, m), 3.92 (3H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=9.2 Hz).

20

参考例38

1-[6-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)ナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



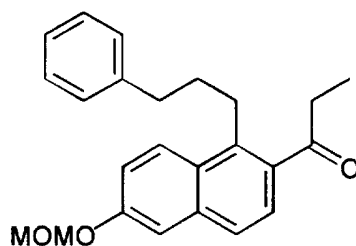
参考例 37 で得られたケトン (33.0g) を使用し参考例 26 に記載の方法で目的物 (19.5g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.97–2.09 (2H, m),
 2.80 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.10–3.16 (2H, m), 6.02 (1H, br.
 .s), 7.09 (1H, dd, $J=2.6$ と 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.15–7.31 (5H, m), 7.4
 10 7 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),
 7.81 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).

参考例 39

1-[6-メトキシメトキシ-1-(3-フェニルプロピル)-ナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



15

参考例 38 で得られたナフトール (19.0g)、ジイソプロピルエチルアミン (44mL) のクロロホルム (130mL) 溶液にクロロメチルメチルエーテル (11.6mL) を滴下し1時間加熱還流した。飽和食塩水 (1.0L) を加えエーテル (300mL x 2) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル5:1) で精製し

20

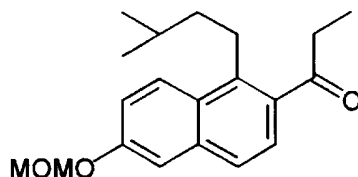
目的物 (21.4g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.91 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.10-3.16
 5 (2H, m), 3.51 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.16
 -7.33 (6H, m), 7.36 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.
 50 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 7.85 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 40

10 1-[6-メトキシメトキシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-2-
 -イル]プロパン-1-オン



出発物質に6-メトキシ-1-テトラロン (200g) を使用し、ブチ
 リチウムの代わりに3-メチルブチルマグネシウムブロマイド [マグネ
 15 シウム (27.4g)、3-メチルブチルブロマイド (170.6g) か
 らテトラヒドロフラン (300mL) 中で調製] を使用して参考例 21 に記
 載の方法と同様の方法で7-メトキシ-4-(3-メチルブチル)-1,
 2-ジヒドロナフタレン (102.0g) が得られた。このようにして得
 られたナフタレン (102.0g) を使用し参考例 22 に記載の方法で6
 20 -メトキシ-1-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロナフタレン-
 2-カルバルデヒド (57.07g) が得られた。このようにして得られ
 たアルデヒド (57.0g) を使用し参考例 23 に記載の方法で6-メト
 キシ-1-(3-メチルブチル)ナフタレン-2-カルバルデヒド (49
 .7g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (49.0g)
 25 を使用し参考例 16 に記載の方法で1-[6-メトキシ-1-(3-メチ

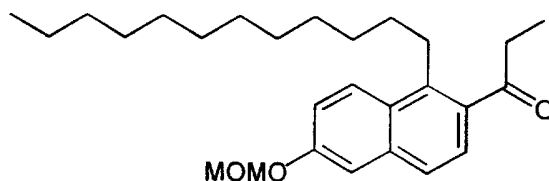
ルブチル) ナフタレン-2-イル] プロパン-1-オール (50.1g) が得られた。このようにして得られたアルコール (50.0g) を使用し参考例 11 に記載の方法で 1-[6-メトキシ-1-(3-メチルブチル) ナフタレン-2-イル] プロパン-1-オン (45.5g) が得られた。
 5 。このようにして得られたケトン (45.0g) を使用し参考例 26 に記載の方法で 1-[6-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル) ナフタレン-2-イル] プロパン-1-オン (13.8g) が得られた。このようにして得られたナフトール (13.8g) を使用し参考例 39 に記載の方法で目的物 (14.2g) が得られた。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.02 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.56-1.64 (2H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.08-3.15 (2H, m), 3.52 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 41

1- (6-メトキシメトキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル) プロパン-1-オン



出発物質に 6-メトキシ-1-テトラロン (200g) を使用し、ブチルリチウムの代わりに n-ドデシルマグネシウムブロマイド [マグネシウム (27.4g)、n-ドデシルブロマイド (283g) からテトラヒドロフラン (650mL) 中で調製] を使用して参考例 21 に記載の方法と同

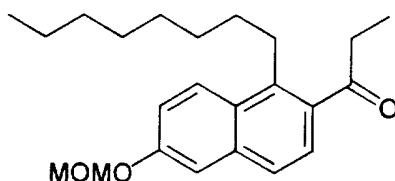
様の方法で7-メトキシ-4-n-ドデシル-1, 2-ジヒドロナフタレン(106g)が得られた。このようにして得られたナフタレン(106g)を使用し参考例22に記載の方法で6-メトキシ-1-n-ドデシル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド(68.5g)が得られた。このようにして得られたアルデヒド(68.5g)を使用し参考例23に記載の方法で6-メトキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-カルバルデヒド(50.7g)が得られた。このようにして得られたアルデヒド(50.7g)を使用し参考例16に記載の方法で1-(6-メトキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール(60.4g)が得られた。このようにして得られたアルコール(60.4g)を使用し参考例11に記載の方法で1-(6-メトキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン(51.8g)が得られた。このようにして得られたケトン(51.8g)を使用し参考例26に記載の方法で1-(6-ヒドロキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン(17.6g)が得られた。このようにして得られたナフトール(17.6g)を使用し参考例39に記載の方法で目的物(18.22g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

0.88 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.20-1.40 (16H, m), 1.43-1.55 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.94 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.08-3.14 (1H, m), 3.53 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.28 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例42

1-(6-メトキシメトキシ-1-n-オクチルナフタレン-2-イル)
プロパン-1-オン



出発物質に6-メトキシ-1-テトラロン(200g)を使用し、ブチルリチウムの代わりにn-オクチルマグネシウムブロマイド[マグネシウム(30.1g)、n-ドデシルブロマイド(239g)からテトラヒドロフラン(400mL)中で調製]を使用して参考例21に記載の方法と同様の方法で7-メトキシ-4-n-オクチル-1,2-ジヒドロナフタレン(94.7g)が得られた。このようにして得られたナフタレン(94.0g)を使用し参考例22に記載の方法で6-メトキシ-1-n-オクチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド(68.2g)が得られた。このようにして得られたアルデヒド(68.0g)を使用し参考例23に記載の方法で6-メトキシ-1-n-オクチルナフタレン-2-カルバルデヒド(42.3g)が得られた。このようにして得られたアルデヒド(42.0g)を使用し参考例16に記載の方法で1-(6-メトキシ-1-n-オクチルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール(43.3g)が得られた。このようにして得られたアルコール(43.0g)を使用し参考例11に記載の方法で1-(6-メトキシ-1-n-オクチルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン(38.7g)が得られた。このようにして得られたケトン(35.0g)のシリジン(100mL)溶液にヨウ化リチウム(51.5g)を加え6時間加熱還流した。放冷後2規定塩酸(1.0L)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を集め硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル5:1)で精製し1-(6-ヒドロキシ-1-n-ドデシルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オ

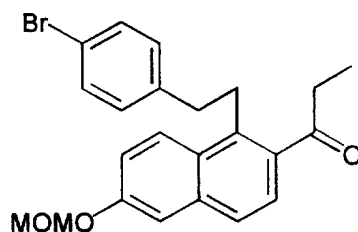
ン (22.0g) が得られた。このようにして得られたナフトール (22.0g) を使用し参考例 39 に記載の方法で目的物 (23.5g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.23-1.40 (8H, m), 1.41-1.53 (2H, m), 1.61-1.74 (2H, m), 2.93 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.08-3.14 (2H, m), 3.52 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.28 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz)
 10), 7.38 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例 43

15 1-[1-(2-p-ブロモフェニルエチル)-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



20 参考例 3 で得られたケトン (44.4g)、p-ブロモスチレン (33.3g) およびカルボニルジヒドリドトリストリフェニルホスフィンルテニウム (11) (9.9g) のトルエン (270mL) 溶液を 4 時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/ジクロロメタン 9:1) で精製し目的物 (10.39g) を得た。

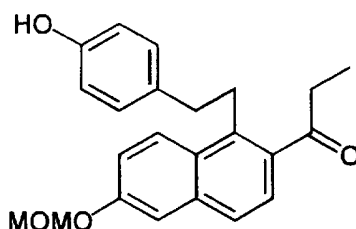
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.19 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.$

3 Hz), 2.92–3.01 (2H, m), 3.38–3.47 (2H, m), 3.54 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.15–7.22 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.38–7.45 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.13 (1H, d, J=9.2 Hz).

参考例 4 4

1-[1-(2-p-ヒドロキシフェニルエチル)-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



−70℃下、ジイソプロピルアミン (4.25 mL) のテトラヒドロフラン (186 mL) 溶液に 1.69 規定 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (17.9 mL) を加え、15 分間攪拌し、リチウムジイソプロピルアミドを調製した。参考例 4 3 で得られたケトン (10.8 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液を加え 20 分攪拌した。さらに 1.69 規定 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (37.4 mL) を加え 10 分攪拌した。ほう酸トリメチル (60 mL) を加え室温で 40 分攪拌した。酢酸 (1.5 mL) を加え、さらに 30% 過酸化水素水を加え 1 時間攪拌した。飽和食塩水 (600 mL) を加え酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1) で精製し目的物 (4.27 g) を得た。

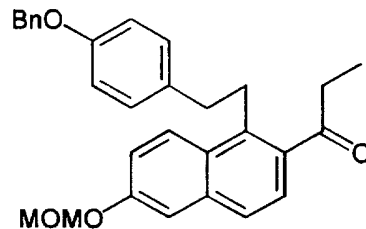
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.

3 Hz), 2.90–2.97 (2H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 3.54 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.75–6.82 (2H, m), 7.10–7.18 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=2.6と9.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=9.2 Hz).

参考例 45

1-[1-(2-p-ベンジルオキシフェニルエチル)-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



10

15

0°C下、水素化ナトリウム (0.35g) のジメチルホルムアミド溶液 (23mL) に参考例 44 で得られたフェノール (4.17g) を加え 3 時間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (2.0mL) を滴下し 2 時間攪拌した。飽和食塩水 (20mL) を加え酢酸エチル (20mL x 4) で抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) で精製し目的物 (4.11g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

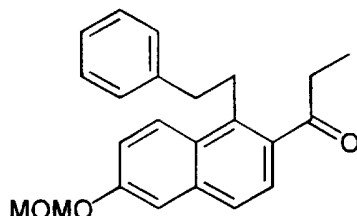
20

1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.90–2.99 (2H, m), 3.37–3.46 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.88–6.97 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.28–7.48 (7H, m), 7.53 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.16 (1H, d

, $J = 9.2 \text{ Hz}$).

参考例 46

1-(6-メトキシメトキシ-1-(2-フェニルエチル)ナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



p-ブロモスチレンの代わりにスチレンを使用して参考例 43 に記載の方法で目的物を得た。

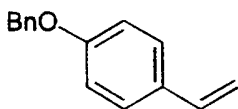
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1. 18 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2. 80 (2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.97-3.06 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.18-7.35 (6H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$).

10

15 参考例 47

p-ベンジルオキシスチレン



水酸化ナトリウム (22g) を水 (100mL) に溶かしさらにパラアセトキシスチレン (38mL) を加えて攪拌する。ここに臭化ベンジル (35mL) を加え 60°C で 1 時間攪拌した。放冷後、ジクロロメタン (100mL x 3) で抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、残渣をヘキサン (100mL x 3) で抽出し濃縮し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し目的物 (10.2g) を得た。

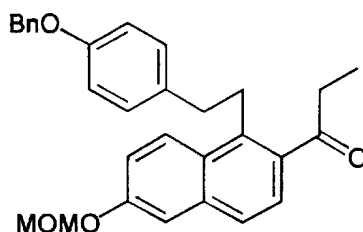
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5.05 (2H, s), 5.12 (1H, dd, $J=1.0$ と 10.9 Hz), 5.60 (1H, dd, $J=1.0$ と 17.5 Hz), 6.65 (1H, dd, $J=10.9$ と 17.8 Hz), 6.88–6.95 (2H, m), 7.27–7.44 (7H, m).

参考例 48 (参考例 45 参照)

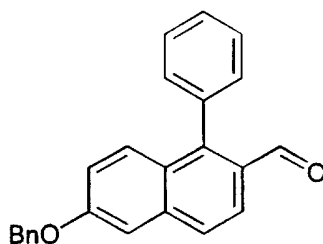
1-[1-(2-p-ベンジルオキシフェニルエチル)-6-メトキシメトキシナフタレン-2-イル]プロパン-1-オン



10 参考例 3 で得られたケトン (10.0g) を使用し p-ブロモスチレンの代わりに参考例 47 で得られたスチレンを使用して参考例 43 に記載の方法で目的物 (16.44g) を得た。

参考例 49

6-ベンジルオキシ-1-フェニルナフタレン-2-カルバルデヒド



15 参考例 12 で得られたテトラロン (324g) を使用し参考例 45 に記載の方法で 6-ベンジルオキシ-1-テトラロン (447.1g) を得た。このようにして得られたテトラロン (33.8g) を使用し、ブチルリチウムの代わりにフェニルリチウムを使用して参考例 21 に記載の方法と同様の方法で 7-ベンジルオキシ-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン (20.4g) が得られた。このようにして得られたナフタレン (

20

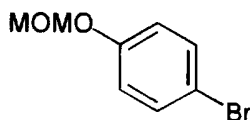
20. 4g) を使用し参考例 22 に記載の方法で 6-ベンジルオキシ-1-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (17.4g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (17.0g) を使用し参考例 23 に記載の方法で目的物 (42.3g) が得られた。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

5.22 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=2.5$ と 9.4 Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.33-7.54 (10H, m), 7.56 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.82 (1H, s).

10 参考例 50

1-ブロモ-4-メトキシメトキシベンゼン



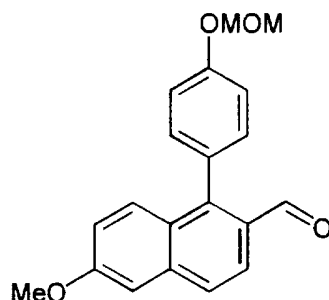
15 p-ブロモフェノール (31.2g) を使用し参考例 39 に記載の方法で得られた粗生成物を蒸留して目的物 (36.43g、沸点 $170^\circ\text{C}/17$ mmHg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

3.45 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.33-7.40 (2H, m).

20 参考例 51

6-メトキシ-1-p-メトキシメトキシフェニルナフタレン-2-カルバルデヒド



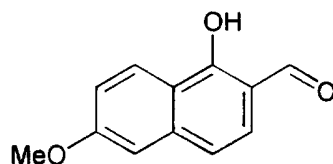
6-メトキシ-1-テトラロン (25.0g) を使用し、ブチルリチウムの代わりにp-メトキシメトキシフェニルリチウム [参考例50で得られたブロマイド (38.3g) と1.63規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (109mL) からエーテル (170mL) 中で-78℃にて調製] を使用して参考例21に記載の方法と同様の方法で7-メトキシ-4-p-メトキシメトキシフェニル-1,2-ジヒドロナフタレン (25.38g) が得られた。このようにして得られたナフタレン (10.0g) を使用し参考例22に記載の方法で1-p-ヒドロキシフェニル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (17.4g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (8.44g) を使用し参考例39に記載の方法で6-メトキシ-1-p-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロフェニルナフタレン-2-カルバルデヒド (6.71g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (3.0g) を使用し参考例23に記載の方法で目的物 (2.78g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

3.56 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.86 (1H, s).

参考例52

1-ヒドロキシ-6-メトキシナフタレン-2-カルバルデヒド



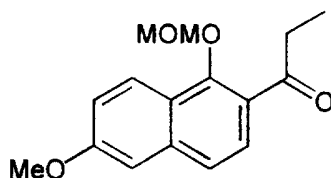
6-メトキシ-1-テトラロン (34.8g) のトルエン (250mL) 溶液にナトリウムメトキシド (11.6g) を加え懸濁した。氷冷下、ギ酸エチル (36.5g) のトルエン (250mL) 溶液を滴下し室温で5時間攪拌した。水 (100mL x 2) および1規定水酸化ナトリウム溶液 (100mL x 2) で抽出し、水層を濃塩酸 (約25mL) でpH3~4にし析出する固体を塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧除去し2-ヒドロキシメチレン-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン (32.89g) を得た。このようにして得られたケトン (32.89g) を使用し参考例23に記載の方法で目的物 (22.67g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

3.94 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.5$ と 9.1 Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.88 (1H, s), 12.68 (1H, s).

参考例53

1-(6-メトキシ-1-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オン



参考例52で得られたアルデヒド (9.92g) を使用し参考例39に記載の方法で6-メトキシ-1-メトキシメトキシナフタレン-2-カル

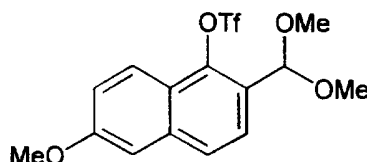
バルデヒド (12.18g) が得られた。このようにして得られたアルデヒド (12.13g) を使用し参考例16に記載の方法で1-(6-メトキシ-1-メトキシメトキシナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール (12.94g) が得られた。このようにして得られたアルコール (12.94g) を用いて参考例11に記載の方法で目的物 (11.18g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.09 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.55 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=2.6$ と 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

参考例54

トリフルオロメタンスルホン酸2-ジメトキシメチル-6-メトキシナフタレン-1-イル



0°C 下、参考例52で得られたアルデヒド (10.1g)、ジメチルアミノピリジン (20.2g) のジクロロメタン (500mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.8mL) を加え3.5時間攪拌した。有機層を1規定塩酸 (200mL x 2)、飽和食塩水 (200mL) で洗い硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製しトリフルオロメタンスルホン酸2-ホルミル-6-メトキシナフタレン-1-イル (15.14g) を得た。このようにして得られたスルホン酸エステル (10.0g) の

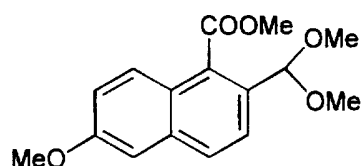
メタノール（60 mL）溶液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（0.23 g）を加え、6時間加熱還流撹拌した。放冷後溶媒を溜去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製し目的物（10.93 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 3.42 (6H, s), 3.93 (3H, s), 5.74 (1H, s),
 7.16 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=2.5$ と9.4 Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78
 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=9.2$ Hz)

10

参考例55

2-ジメトキシメチル-6-メトキシナフタレン-1-イルカルボン酸メチル



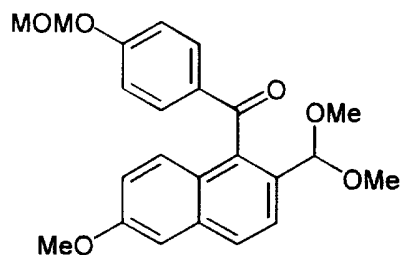
15 参考例54で得られたスルホン酸エステル（1.14 g）、酢酸パラジウム（0.04 g）、ジフェニルホスフィノプロパン（0.74 g）、トリエチルアミン（0.83 mL）、メタノール（3.0 mL）のジメチルホルムアミド（6 mL）溶液を一酸化炭素雰囲気下60°Cで4.5時間撹拌した。
 20 飽和食塩水（100 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL x 3）で抽出した。有機層を1規定塩酸（30 mL x 2）、飽和食塩水（30 mL x 2）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 4:1）で精製し目的物（0.61 g）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm
 3.33 (6H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (3H, s),

5. 70 (1H, s), 7. 09 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 18 (1H, dd, J=2. 6と9. 2 Hz), 7. 66 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 76 (2H, d, J=8. 6 Hz).

参考例 5 6

5 (2-ジメトキシメチル-6-メトキシナフタレン-1-イル) -p-メトキシメトキシフェニルメタノン



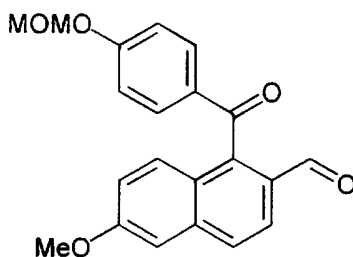
10 -78℃下、参考例50で得られたブロマイド(0.43g)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液に1.63規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.23mL)を加え60分攪拌した。ここに参考例55で得られたエステル(0.58g)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液を加え1時間攪拌した。飽和食塩水(10mL)を加え酢酸エチル(10mL x 3)で抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル20:1~4:1)で精製し目的物(0.34g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm

3. 16 (3H, br.), 3. 26 (3H, br.), 3. 46 (3H, s), 3. 90 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 5. 38 (1H, s), 6. 98-7. 07 (3H, m), 7. 17 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 71 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 75 (2H, br. d, J=8. 1 Hz), 7. 84 (1H, d, J=8. 5 Hz).

参考例 5 7

6-メトキシ-1-p-メトキシメトキシベンゾイルナフタレン-2-カ

ルバルデヒド

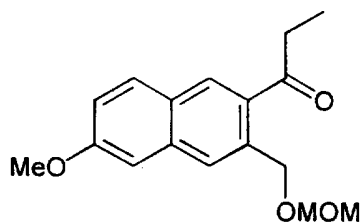
参考例56で得られたアセタール(0.83g)のメタノール/塩化メチレン(6:1、7mL)溶液に水(0.5mL)を加え1時間攪拌後60°C
5 で1時間攪拌した。放冷後濃縮して目的物(0.71g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ppm

3.44 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.19 (2H, s),
6.89–7.08 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=2.6$ と9
.2 Hz), 7.20 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.61 (1H,
10 d, $J=9.2$ Hz), 7.71–7.81 (2H, m), 7.88 (1
H, d, $J=8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 1
0.00 (1H, s).

参考例58

15 1-(6-メトキシ-3-メトキシメトキシメチルナフタレン-2-イル)
プロパン-1-オン



3-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-ナフトエ酸(21.8g)を使用
し参考例39に記載の方法で得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル50:1~10:1)で精製し3-
20 ヒドロキシ-7-メトキシ-2-ナフトエ酸メトキシメチル(6.92g
)を得た。このようにして得られたエステル(5.24g)を使用し参考

例54に記載の方法で7-メトキシ-3-トリフルオロメタンスルホニル
オキシナフタレン-2-カルボン酸メトキシメチル(8.00g)を得た。
このようにして得たエステル(8.00g)をジイソブチルアルミニウム
5 ムヒドライドで還元しトリフルオロメタンスルホン酸3-ヒドロキシメ
チル-6-メトキシナフタレン-2-イル(4.90g)とし続いて参考
例39に記載の方法でトリフルオロメタンスルホン酸6-メトキシ-3-
メトキシメトキシメチルナフタレン-2-イル(5.27g)を得た。こ
のようにして得られるスルホン酸エステル(3.80g)を使用し参考例
10 55に記載の方法で6-メトキシ-3-メトキシメトキシメチルナフタレ
ン-2-カルボン酸メチル(2.78g)とし続いてこのうち2.63g
をジイソブチルアルミニウムヒドライドで還元して6-メトキシ-3-
メトキシメトキシメチルナフタレン-2-イルメタノール(2.47g)
とした。こうして得られたアルコール(2.46g)をクロロクロム酸ピ
リジニウムで酸化し6-メトキシ-3-メトキシメトキシメチルナフタレ
15 ン-2-カルバルデヒド(2.23g)とし、このうち2.17gを使用
し参考例16に記載の方法で1-(6-メトキシ-3-メトキシメトキシ
メチルナフタレン-2-イル)プロパン-1-オール(2.49g)を得
た。このアルコール(2.56g)を使用し参考例11に記載の方法で目
的物(2.42g)を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : ppm

1.24 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.07 (2H, q, J=7.
3 Hz), 3.44 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.79 (2
H, s), 5.05 (2H, d, J=1.0 Hz), 7.12-7.21
(2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H
25 , s), 8.20 (1H, s).

試験例1

ホルモン受容体に対する本発明の化合物の活性

J. -L. ボルグナ (J. -L. Borgna) らの方法に準じた。氷冷した試験管に、ホルモン定量用エタノール (ナカライテスク社製) に溶解したスタンダードとしての適当な濃度の 17β -エストラジオール (シグマ社製) あるいは各試験化合物を $20\mu\text{L}$ 入れる。続いて各試験管にホルモン定量用エタノールに溶解した $[2, 4, 6, 7\text{-}^3\text{H}]$ -エストラジオール (Amersham社製) を $20\mu\text{L}$ (約 10000dpm) 入れ、さらにウシ子宮から調製したエストロゲン受容体 (タンパク質濃度 5.0mg/ml P50緩衝液: 50mM リン酸ナトリウム、 $\text{pH } 7.0$ 、 10% グリセロール、 0.012M モノチオグリセロール) を $200\mu\text{L}$ 加え、攪拌後、 24 時間 4°C でインキュベートした。そして、 4°C 、一晩で均一になるように攪拌した DCC 液 (1% ノーリット A、 0.1% デキストラン (Dextran) T70、P50 緩衝液 $\text{pH} 7.0$) を $250\mu\text{L}$ 加え、攪拌後、 30 分 4°C でインキュベートした。その後、 4°C の P50 緩衝液を $500\mu\text{L}$ 加え、 4°C 、 $1900\times g$ で 20 分遠心した後、上清を $500\mu\text{L}$ とり ACS-II (Amersham 社製) 5ml に混合して液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、エストロゲン受容体に対する試験化合物の結合能を IC_{50} 値で算出した。この結果を表 1 に示す。

【表 1】 エストロゲン受容体結合能

試験化合物	IC_{50} (nM)
17β -エストラジオール	1. 1
実施例 3	1500
実施例 3 1	1. 2
実施例 4 5	85
実施例 5 2	5. 9
実施例 5 6	2. 5
実施例 5 9	3. 5

実施例 6 6	0. 6 7
実施例 9 2	2 3
実施例 9 7	7. 1

- 5 本発明の化合物は、エストロゲン受容体結合能は著しく強く、 17β -エストラジオールに匹敵する親和性を有することが分かった。

試験例 2

卵巣摘出ラットの子宮重量回復率に対する本発明の化合物の活性

10 6週齢のウィスター（Wistar）系雌性ラットを1週間予備飼育後、実験に使用した。動物は室温 23.0 ± 2 °C、湿度 $55 \pm 10\%$ の飼育室で、プラスチックケージに収容し、普通飼料（CE-2、日本クレア）、水道水を自由に摂取させた。

15 エーテル麻酔下で、背部より輸卵管を含めて両側卵巣を摘出し、1週間後、体重により1群5匹に群分けし、薬物の投与を開始した。 17β -エストラジオールは徐放性ペレットとして 0.05mg/Kg を皮下投与した。各試験化合物は少量のエタノールに溶解後、エタノール/中鎖脂肪酸トリグリセリド(5/95、V/V)に希釈し、 1.0mg/Kg の経口投与を行った。

20 最終投与の1日後に動物を剖検し、摘出した子宮の湿重量を測定した。また、摘出した脛骨近位部の骨塩密度を二重エネルギーX線吸収法（Dual Energy X-ray Absorptiometry, DSC-600、アロカ）にて測定した。同時に、卵巣を摘出した非投与群（コントロール群）と無処置の非投与群（偽手術群）についても剖検し、子宮の湿重量および脛骨近位部の骨塩密度を測定した。

25 各群5匹のラットの測定値の平均値を求め、次の式により子宮重量回復率および骨塩密度回復率を各々計算した。

$$\text{回復率 (\%)} = (\text{投薬群の平均値} - \text{コントロール群の平均値}) / (\text{偽手術群の平均値} - \text{コントロール群の平均値}) \times 100$$

この結果を表 2 に示す。

【表 2】 卵巣摘出ラット回復率

試験群	子宮重量回復率 (%)	骨塩密度回復率 (%)
5 偽手術群	100	100
コントロール	0	0
17β-エストラジオール	126	138
実施例 3	89	62
実施例 3 1	94	175
10 実施例 4 5	104	154
実施例 9 2	104	205

17β-エストラジオールが子宮重量および骨塩密度に対してほぼ同等の回復率を示したのに対して、本発明の化合物は、骨塩密度に対して 1.5 ~ 2 倍選択的な、より高い回復率を示すことが認められた。

試験例 3

マウスの子宮重量に対する本発明の化合物の活性

3 週齢のBALB/C系雌性マウスを 1 週間予備飼育後、実験に使用した。動物は室温 23.0 ± 2 °C、湿度 55 ± 10% の飼育室で、プラスチックケージに収容し、普通飼料 (CE-2, 日本クレア社製)、水道水を自由に摂取させた。

体重により 1 群 5 匹に群分けし、各試験化合物および 17β-エストラジオール (和光純薬社製) を、少量のエタノールに溶解後、エタノール/中鎖脂肪酸トリグリセリド (5/95、V/V) で希釈し、1 日 1 回、3 日間皮下投与した。コントロール群にはビークルのみを投与した。最終投与の 1 日後に動物を剖検し、子宮を摘出して湿重量を測定した。子宮重量は体重で補正し、体重 10g 当たりの値として求め、試験化合物のエストラジオールに対する阻害率を次の式で求めた。

阻害率 = 100 - (エストラジオールと試験化合物の投与群の子宮重量 - ビーグル群の子宮重量) / (エストラジオール投与群の子宮重量 - ビーグル群の子宮重量) × 100

この結果を表3に示す。

5 【表3】 マウス子宮重量に対する効果

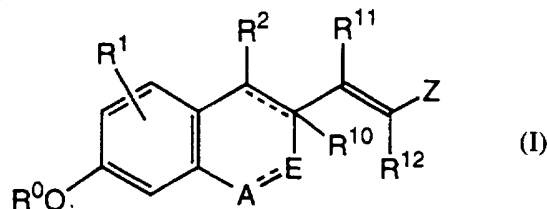
試験群	投与量 (μ g/匹)	阻害率 (%)
17 β -エストラジオール	0.1	0.00
10 17 β -エストラジオール+実施例59	0.1+100	29.24
	0.1+1000	40.10
17 β -エストラジオール	0.5	0.00
15 17 β -エストラジオール+実施例97	0.5+15	26.35
	0.5+150	82.89

本発明の実施例59、97の化合物はエストラジオールによる子宮重量の増加を強く抑制し、抗エストロゲン活性を有することが分かった。

請求の範囲

1. 一般式 (I)

5



〔式中、 R^0 は水素原子または水酸基の保護基を表す。

R^1 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、水酸基または保護された水酸基を表す。

10 R^2 は水素原子または式 $-(CH_2)_k-X-R^3$ (式中、 k は 0 または 1～10 の整数を表し、 X は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ または式 $-CONR^4-$ (式中、 R^4 は水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基を表す) を表し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 3～10 のアルケニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～6 のハロアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表す) を表す。

15

破線を伴う実線は、単結合または二重結合であることを表し、 R^2 および R^{10} の各結合炭素-炭素間が二重結合であるときは R^{10} は存在しない。

A および E は、

20 (1) A-E 間が単結合であるときは、A がメチレン基、酸素原子または単結合を表し、E が式 $-GR^7-$ (式中、G はメチン基または窒素原子を、 R^7 は前記の R^2 と同じ意味を表す)、式 $-CR^8R^9-$ (式中、 R^8 および R^9 は同一または異なってもよい炭素数 1～6 のアルキル基を表す) または $-CO-$ を表すが、A が単結合であって R^2 が水素原子でない場合には、E は酸素原子または硫黄原子を表してもよく、

25

(2) A-E 間が二重結合であるときは、A はメチン基を表し、E は式 CR^7- (式中、 R^7 は前記と同じ意味を表す) または窒素原子を表す。

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基または炭素数 1～6 のハロアルキル基を表すが、 R^{11} および R^{12} が同時に水素原子となることはない。

Z はカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドロキシメチル基またはこれらの保護された官能基を表す。ただし、
 5 (E) - 3 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - ヘキセン酸およびそのカルボキシル基が保護された誘導体を除く。] で表される化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

10

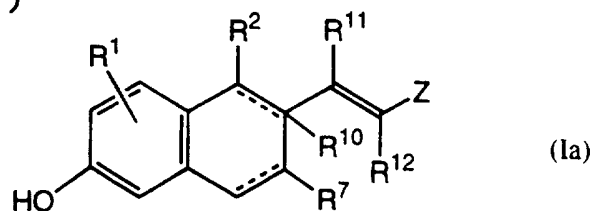
2. R^2 および R^7 が同時に水素原子ではない請求項 1 記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15

3. A - E 間が単結合で A がメチレン基または酸素原子であるか、A - E 間が二重結合で A がメチン基であり、 R^0 が水素原子である請求項 2 記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

20

4. 一般式 (I a)



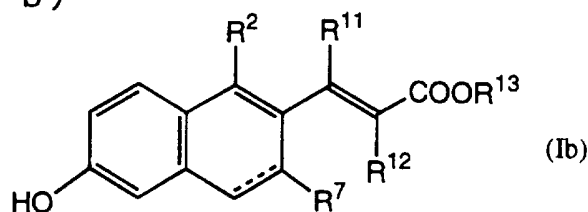
(Ia)

25

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および Z は請求項 1 と同じ意味を表す] で表される請求項 3 記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

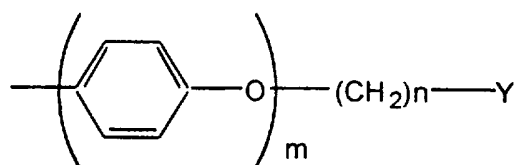
5. Zがカルボキシル基または炭素数2～7のアルコキシカルボニル基である請求項2から4のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

5 6. 一般式 (Ib)



10 [式中、 R^2 、 R^7 、 R^{11} および R^{12} は請求項1と同じ意味を表し、 R^{13} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す] で表される請求項2から5のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15 7. Xが単結合、 $-O-$ または $-CO-$ であり、 R^3 が炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または式

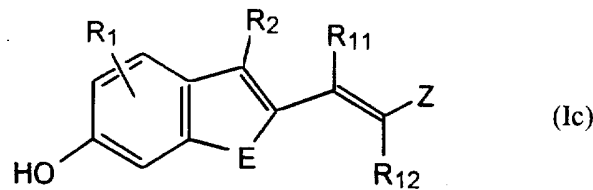


20 (式中、 m は0または1を、 n は1～10の整数を、 Y はカルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基または式 $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は同一または異なってもよい炭素数1～6のアルキル基を表すが、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員の複素環基を形成することができる) で表される基である請求項2から6のいずれか記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

8. Yが式 $-NR^{5a}R^{6a}$ （式中、 R^{5a} および R^{6a} は同一または異なっているいてもよい炭素数1～6のアルキル基を表す）、ピロリジノ基、ピペリジノ基またはモルホリノ基である請求項7記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

5

9. 一般式 (Ic)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、EおよびZは請求項1と同じ意味を表す〕で表される請求項2記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

10

10. Eが式 $-NR^7-$ （式中、 R^7 は請求項1と同じ意味を表す）で表される基である請求項9記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15

11. Eが $-O-$ または $-S-$ であり、 R^2 が式 $-(CH_2)_k-X-R^3$ （式中、 k 、 X 、および R^3 は請求項1と同じ意味を表す）で表される基である請求項9記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

20

12. 請求項1記載の化合物もしくは二重結合に関するその幾何異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬。

13. エストロゲン欠乏に起因する疾患の治療剤である請求項12記載の医薬。

25

14. エストロゲン依存性疾患の治療剤である請求項12記載の医薬。

15. 閉経後骨粗鬆症の治療剤である請求項12記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁶ C07C39/38, C07C59/52, C07C69/732, C07C69/734, C07C235/32, C07C271/06, C07C259/06, C07C317/46, C07C323/51, C07D311/58, C07D217/16, A61K31/35, 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. Cl⁶ C07C39/38, C07C59/52, C07C69/732, C07C69/734, C07C235/32, C07C271/06, C07C259/06, C07C317/46, C07C323/51, C07D311/58, C07D217/16,

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)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5032588, A (DEE W. BROOLS et al.), July 16, 1991 (16. 07. 91) & WO, 91/8744, A2	1
X	YVES L. JANIN et al., "Synthesis and Biological Properties of New Benz(h)isoquinolline Derivatives", Chem. Pharm. Bull., (1994), Vol. 42, No. 4, P. 892-895	1
X	ALEXANDER C. GOUDIE et al., "4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and Related Analogues, a Novel Structural Class of Antiinflammatory Compounds", J. Medicinal Chem., (1978), Vol. 21, No. 12, P. 1260-1264	1
X	R.R. CRENSHAW et al., "Potential Antifertility Agents. 2. Tetrazole Derivatives of Nonsteroidal Estrogens", J. Medicinal Chem., (1972), Vol. 15, No. 11, P. 1179-1180	1
X	JP, 50-53359, A (Beecham Group Ltd.),	1, 12

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 document 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
May 27, 1997 (27. 05. 97)

Date of mailing of the international search report
June 3, 1997 (03. 06. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00600

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	May 12, 1975 (12. 05. 75) & US, 4420639, A & CA, 1049039, A1 RENE MALZIEU, "Nouvelle Synthese en serie estrogene", Bull. Soc. Chim. Fr., (1976) No. 5-6, Part 2, P. 879-882	1 - 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00600

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/47, A61K31/085, A61K31/045, A61K31/095, A61K31/165,
A61K31/185, A61K31/235, A61K31/27

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/35, A61K31/47, A61K31/085, A61K31/045, A61K31/095,
A61K31/165, A61K31/185, A61K31/235, A61K31/27

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁸ C07C39/38, C07C59/52, C07C69/732, C07C69/734, C07C235/32, C07C271/06, C07C259/06, C07C317/46, C07C323/51, C07D311/58, C07D217/16, A61K31/35, A61K31/47, A61K31/085, A61K31/045, A61K31/095, A61K31/165, A61K31/185, A61K31/235, A61K31/27</p>		
<p>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. Cl⁸ C07C39/38, C07C59/52, C07C69/732, C07C69/734, C07C235/32, C07C271/06, C07C259/06, C07C317/46, C07C323/51, C07D311/58, C07D217/16, A61K31/35, A61K31/47, A61K31/085, A61K31/045, A61K31/095, A61K31/165, A61K31/185, A61K31/235, A61K31/27</p>		
<p>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</p>		
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
<p>引用文献の カテゴリー*</p>	<p>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</p>	<p>関連する 請求の範囲の番号</p>
X	US, 5032588, A(DEE W. BROOLS et. al)16.7月. 1991(16.07.91)& WO. 91/8744, A2	1
X	YVES L. JANIN et. al. "Synthesis and Biological Properties of New Benz[h]isoquinoline Derivatives", Chem. Pharm. Bull., (1994)Vol. 42, No. 4, P. 892-895	1
X	ALEXANDER C. GOUDIE et. al. "4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and Related Analogues, a Novel Structural Class of Antiinflammatory Compounds", J. Medicinal Chem., (1978), Vol. 21, No. 12, P. 1260-1264	1
X	R. R. CRENSHAW et. al. "Potential Antifertility Agents. 2. Tetrazole Derivatives of Nonsteroidal Estrogens", J. Medicinal Chem., (1972)Vol. 15, No. 11, P. 1179-1180	1
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 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」先行文献ではあるが、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</p>		
<p>国際調査を完了した日 27.05.97</p>	<p>国際調査報告の発送日 03.06.97</p>	
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 陽子 印</p>	<p>4 H 9 2 7 9</p>
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 50-53359, A (ビーチャム・グループ・リミテッド) 12. 5月. 1975 (12. 05. 75)&US, 4 420639, A & CA, 1049039, A1	1, 12
A	RENE MALZIEU, "Nouvelle Synthese en serie estrogene", Bull. Soc. Chim. Fr., (1976) No. 5-6, Part. 2, P. 879-882	1-15