

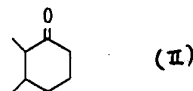
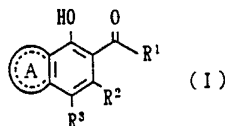


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 69/94, C07D 317/50 C07D 333/54, A61K 31/21 A61K 31/335, 31/38	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/08155 (43) 国際公開日 1993年4月29日 (29.04.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01342 (22) 国際出願日 1992年10月15日 (15. 10. 92) (30) 優先権データ 特願平3/298119 1991年10月17日 (17. 10. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/J] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 森 幸雄 (MORI, Sachio) [JP/J] 〒659 兵庫県芦屋市新浜町2-3-906 Hyogo, (JP) 武智正三 (TAKECHI, Shozo) [JP/J] 〒577 大阪府東大阪市森河内西2-24-22 Osaka, (JP) 木田士郎 (KIDA, Shiro) [JP/J] 〒532 大阪府大阪市淀川区東三国3-9-12-712 Osaka, (JP) 水井卓司 (MIZUI, Takuji) [JP/J] 〒665 兵庫県宝塚市山本台1-5-16 Hyogo, (JP) 市橋輝久 (ICHIHASHI, Teruhisa) [JP/J] 〒654-01 兵庫県神戸市須磨区神の谷4-2-66 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 ツイン21 MIDタワー内 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : LIGNAN ANALOG, PRODUCTION THEREOF, AND HYPOLIPIDEMIC DRUG

(54) 発明の名称 リグナン類縁体及びその製造方法ならびに抗脂血症剤

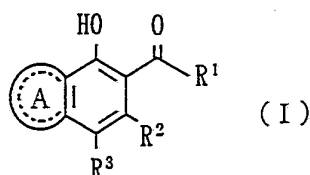


(57) Abstract

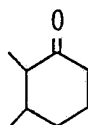
A hypolipidemic drug which has a potent activity of reducing LDL and VLDL cholesterol levels which are thought to be a risk factor causative of arteriosclerosis among total blood cholesterol levels and is excellent in the antioxidant activity on LDL; and a compound represented by general formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ represents optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylated lower alkyl, aryl or aralkyl; R² represents -COOR', lower alkyl or halogenated lower alkyl, or alternatively R¹ and R² form together with the adjacent carbonyl group a cyclohexanone ring represented by formula (II); R³ represents optionally substituted phenyl; and ring A represents an optionally substituted benzene ring or an optionally substituted heterocycle containing either sulfur or oxygen.

(57) 要約

血中の総コレステロール中、動脈硬化の危険因子と考えられるLDL及びVLDLコレステロールに対する低下作用が強く、かつLDLに対して優れた抗酸化作用を有する抗脂血症剤を提供する。また、式(I):



[式中、R¹ は置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基であり、R² は、式: -COOR' で示される基、低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基であるか、又はR¹及びR²は一緒になって隣接するカルボニル基と共に式:



で示されるシクロヘキサノン環を形成するものであり、R³ は置換基を有してもよいフェニル基であり、A環は置換基を有してもよいベンゼン環、又はS又はOのいずれかを含みかつ置換基を有してもよい複素環を表わす]で示される化合物及びその製薬上許容される塩を開示するものである。

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のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ

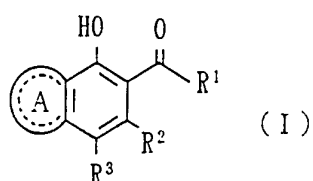
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明 細 書

リグナン類縁体及びその製造方法ならびに抗脂血症剤

産業上の利用分野

本発明は、式(I)：



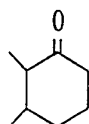
[式中、 R^1 は置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は置換基を有してもよいアラルキル基であり、

R^2 は、式： $-COOR'$

(ここに、 R' は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)

で示される基、低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基であるか、又は

R^1 及び R^2 は一緒になって隣接するカルボニル基と共に式：



で示されるシクロヘキサノン環を形成するものであり、

R^3 は置換基を有してもよいフェニル基であり、

A環は置換基を有してもよいベンゼン環、又はS又はOのいずれかを含みかつ置換基を有してもよい複素環を表わす]

で示される化合物（以下、本発明化合物(I)と言う）及びその製薬上許容される塩に関し、さらに本発明はそれらを含む抗脂血症剤をも提供する。

従来技術

高脂血症は成人病である動脈硬化症の主要原因の一つであると考えられている。高脂血症の中でも、特に高コレステロール血症は、動脈硬化症と深い関係を有する。ところで、コレステロールは、血中において、超低比重リポ蛋白(以下、VLDLと表わす)、低比重リポ蛋白(以下、LDLと表わす)、高比重リポ蛋白(以下、HDLと表わす)のいずれかの形で存在している。このうちVLDL及びLDLはコレステロールの動脈壁への沈着を促進し動脈硬化症をひきおこすが、HDLは、逆にコレステロールの動脈壁への沈着を妨げ、動脈硬化症の治療及び予防効果を奏することが、アナルズ オブ インターナル メディシンの第90巻、第85頁(1979年)(Annals of Internal Medicine, 90, 85, (1979))に報告されている。従って、動脈硬化症の治療、予防の分野では、VLDLコレステロール及びLDLコレステロールのみ選択的に減少させ得る抗脂血症剤の開発が望まれている。

これまでに、このような目的に指向した抗脂血症剤としては、特開平3-72422号、特開平3-157351号、特開平2-72136号、特開平1-135766号等に関示されたものがある。

発明が解決すべき課題

また動脈硬化症のうち、最も重要とされているアテローム性動脈硬化の発症因子の中で特に注目されているのが、血中のLDLコレステロールの

挙動である。殊に、LDLの動脈壁への浸透とそこにおけるマクロファージによる取り込み、その結果生じる内膜における泡沫細胞の生成、コレステロールの蓄積、及び血管障害が重要である。ところで、このマクロファージにより取り込まれるのは、LDLのなかでも、酸化変性を受けたLDLであると考えられている(D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew, J. C. Khoo and J. L. Witztum, N. Engl. J. Med., 320 915(1989))。よって、前述の如くVLDLコレステロール及びLDLコレステロールの選択的低下作用に加えて、LDLに対する抗酸化作用をも有する抗脂血症剤の開発が要望されているが、現在のところそのようなものは報告されていない。

発明の詳しい説明

本発明者らは、上記状況に鑑み鋭意検討した結果、本発明化合物(I)及びその製薬上許容される塩が、VLDLコレステロール及びLDLコレステロールの選択的低下作用に加えてLDLに対する抗酸化作用をも有することを見出し、本発明を完成した。

本発明化合物(I)は、公知の方法により容易に所望の塩として得られる。

本発明化合物(I)の製薬上許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、又はテトラメチルアンモニウム塩等の第4アンモニウム塩等が挙げられる。本明細書中、各用語は以下の通り定義される。

式(I)中、基： R^1 の定義における「置換基を有してもよい低級アルキル基」とは、1個以上の置換基を有してもよい直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキルを意味する。「直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-

ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、s-ペンチル、t-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、ネオヘキシル、i-ヘキシル、s-ヘキシル、t-ヘキシル等が例示される。

該置換基は、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基、又は低級アルコキシ基等から任意に選ばれ、該低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、s-ペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシ、i-ヘキシルオキシ、s-ヘキシルオキシ、t-ヘキシルオキシ等が例示される。

また、「置換基を有してもよいシクロアルキル」とは、1個以上の置換基を有してもよいC₃~C₇シクロアルキルを意味する。C₃~C₇シクロアルキルとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が例示される。該置換基は、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基、又は低級アルコキシ基等から任意に選ばれ、該低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、s-ペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシ、i-ヘキシルオキシ、s-ヘキシルオキシ、t-ヘキシルオキシ等が例示される。

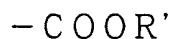
「置換基を有してもよいシクロアルキル低級アルキル」とは、前記低級アルキルに、前記の置換基を有してもよいシクロアルキルが置換したもの

を意味し、シクロプロピルメチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルメチル等が例示される。

また、基： R^1 の定義における「置換基を有してもよいアリール基」とは、1個以上の置換基を有してもよいフェニル又はナフチルを意味する。該置換基は、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、トリフルオロメチルなどのハロアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基等から任意に選ばれる。

「置換基を有してもよいアラルキル基」とは、前記低級アルキル基に、前記の置換基を有してもよいアリール基が置換したものを意味し、ベンジル、p-メトキシベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル等が例示される。

式(I)中、基： R^2 の定義における「式：

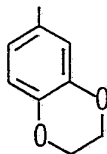


(式中、 R' は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)

で示される基」とは、置換基を有してもよい低級アルキル基もしくは置換基を有してもよいアラルキル基とのカルボン酸エステル残基を意味する。

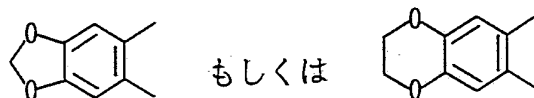
また、基： R^2 における「ハロゲン化低級アルキル基」とは、例えば式： $-CF_3$ で示されるトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、クロロエチルなど、ハロゲンで置換された前記低級アルキル基を意味する。

基： R^3 の定義における「置換基を有してもよいフェニル基」とは、1個以上の置換基を有してもよいフェニル基、又は式：



で示される 3, 4-エチレンジオキシフェニル基などのフェニル基含有縮合環を意味する。該置換基は、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基等から任意に選ばれる。

A環の定義における「置換基を有してもよいベンゼン環」とは、1個以上の置換基を有してもよいベンゼン環、又は式：



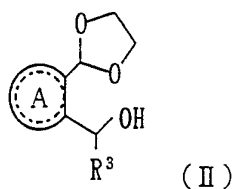
で示されるベンゼン含有縮合環を意味する。該置換基は、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基等から任意に選ばれる。

また、A環の定義における「S又はOのいずれかを含みかつ置換基を有してもよい複素環」とは、1個以上の置換基を有してもよくかつ、S又はOを環内に1個以上含む5～6員の芳香族複素環を意味する。該芳香族複素環としては、フラン、チオフェン等が例示される。該置換基は、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子(F、Cl、Br、I)、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、ヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基、チオール基、又はC₁～C₃アルキレンジオキシ基等

から任意に選ばれる。

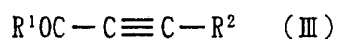
次に、本発明化合物の製造方法を説明する。本発明化合物及びその製薬上許容される塩の代表的な製造方法は、

A) 式(I I):



[式中、A環及びR³は前記と同意義である]

で示される化合物(以下、化合物(I I)と言う)に式(I I I):



[式中、R¹は前記と同意義であり、

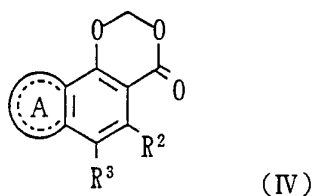
R²は式-COOR'

(ここに、R'は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)

で示される基である]

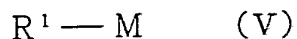
で示される化合物(以下、化合物(I I I)と言う)を付加反応に付すか、又は

B) 式(I V):



[式中、 R^2 、 R^3 及びA環は前記と同意義である]

で示される化合物(以下、化合物(I V)と言う)に式(V):



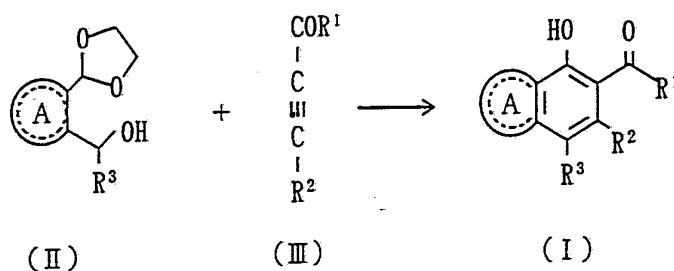
[式中、 R^1 は前記と同意義、Mはリチウム原子又はマグネシウム原子ーハロゲン原子からなる基を表わす]

で示される化合物(以下、化合物(V)と言う)を置換反応に付すことを特徴としている。

より詳細に、本発明化合物の製造方法を以下に説明する。尚、本明細書中、化合物の使用割合はすべてモル比で表わす。

(A法)

工程図



[式中、 R^1 、 R^3 及びA環は前記と同意義であり、 R^2 は置換基を有してもよい低級アルキル基もしくは置換基を有してもよいアラルキル基とのカルボン酸エステル残基である]

ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー ケミカル コミュニケーションの第354頁(1980年)(H. P. Plaumann, J. G. Smith, and R. Rodrigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354(1980))に記載のプラウマンらの方法に準じて、原料である化合物(I I)と化合物(I I I)とを、溶媒中又は無溶媒中、酸触媒存在下、熱環状付加反応に付す。

化合物(I I)と化合物(I I I)の使用割合について特に制限はないが、

通常、1:1である。

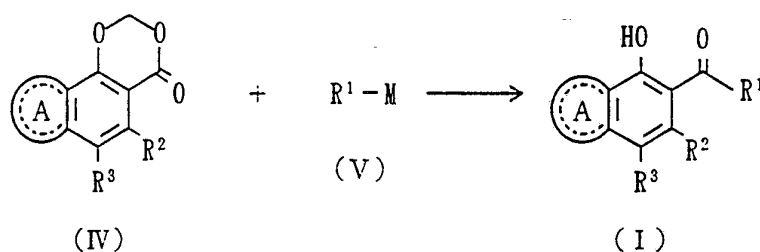
反応溶媒については、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒等が使用される。

酸触媒については、通常の熱環状付加反応に使用可能なものを幅広く使用でき、例えば、塩酸、硫酸、ルイス酸(BF_3)等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、スルホン酸類(メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)等の有機酸が挙げられる。

本反応は、通常、室温から約150℃、好ましくは約50℃から約130℃にて、数十分から数時間加熱することにより完結する。

(B)法

工程図



[式中、 R^1 、 R^3 、A環、及びMは、前記と同意義であり、 R^2 は置換基を有してもよい低級アルキル基もしくは置換基を有してもよいアラルキル基とのカルボン酸エステル残基である]

原料である化合物(I V)と化合物(V)とを、不活性ガス雰囲気下、置換反応に付す。

化合物(I V)と化合物(V)の使用量について特に制限はないが、通常、化合物(I V)に対して、化合物(V)を約1から約10倍当量、好ましくは

約3～約5倍当量である。

反応溶媒は、ジクロロメタンや通常、グリニャール反応に使用される溶媒を使用出来、無水エーテルやジクロロメタン-テトラヒドロフラン混合液等が例示される。

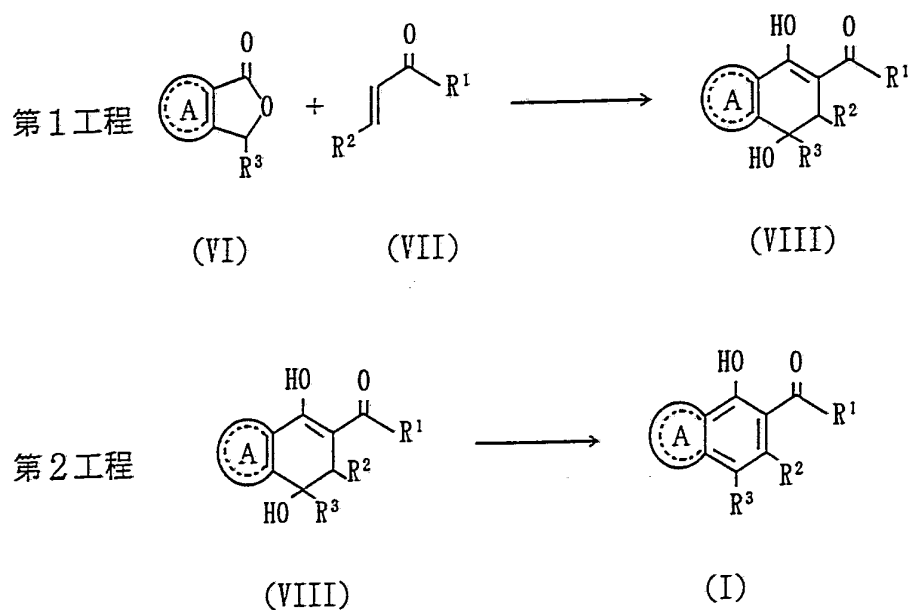
不活性ガスとしては、特に制限はないが、通常、アルゴンガス又は窒素ガスが使用可能である。

本反応は、通常、約-100℃から約100℃、好ましくは、約-50℃から約70℃にて、数分から数時間攪拌することにより完結する。

本発明化合物は上記A法又はB法以外の方法によっても製造することができる。その中のひとつの製法は以下の工程図で示される。

(C法)

[工程図]



第1工程は、ラクトン化合物[V I]と不飽和ケトン化合物[V I I]とのマイケル付加反応、引き続き、分子内縮合反応を(同一反応容器内で)行うことにより化合物(V I I I)を合成する工程である。

化合物[V I] と化合物[V I I]の使用割合については特に制限はないが、通常、V I IをV Iに対して過剰量、好ましくは1:1~1:2で使用する。

反応溶媒については、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族類、n-ヘキサン、n-ペンタン、n-ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等のアミド類を単独でまたは混合物として使用される。好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドである。

塩基としては、ジアルキル金属アミド類、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジシクロヘキシルアミド、カリウムジエチルアミドやビス(トリアルキルシリル)金属アミド類、例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(ジメチルフェニルシリル)アミドやアルコキシド類、例えば、カリウム t-ブトキシド等が使用される。好ましい塩基はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

本反応は、通常、-100℃から100℃、好ましくは-80℃から室温にて、数分から数時間により完結する。

第2工程は、化合物(V I I I)を酸処理により脱水を行い、化合物(I)を合成する工程である。

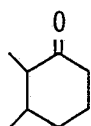
反応溶媒については、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類が使用される。

酸については、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、スルホン酸類(メタン

スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)のプロトン酸、三フッ化ホウ素、四塩化チタン等のルイス酸が使用されるが、特に、三フッ化ホウ素が好ましい。使用量については特に制限はないが、好ましくは1から2当量を使用する。

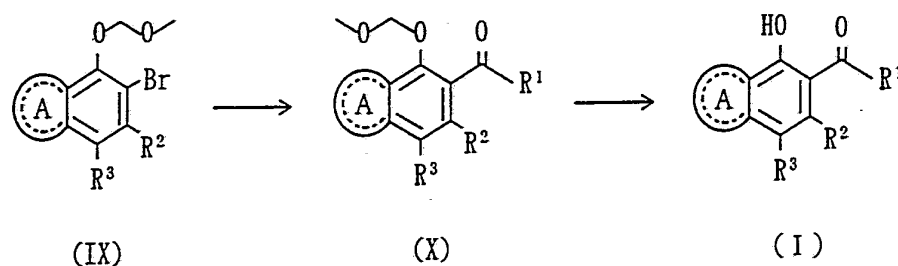
本反応は、通常、 -70°C から 100°C 、好ましくは -20°C から室温にて、数分から数十時間にて完結する。

式(I)で示される本発明化合物のうち、 R^2 が低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基であり、又は R^1 及び R^2 が一緒になって隣接するカルボニル基と共に式：



で示されるシクロヘキサノン環を形成している化合物以外のものは、上記の(A)法又は(B)法のいずれの方法によっても製造可能である。

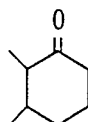
なお、 R^2 が低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基である式(I)で示される化合物を製造する場合は、反応式：



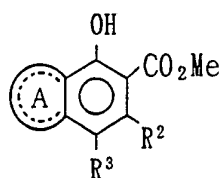
で示されるように、2工程で製造される。すなわち、公知の方法で製造される臭化物 (IX) をアルキルリチウムによりリチウム塩とし、酸塩化物 (R^1COCl) と反応を行い、化合物 (X) を得る。また、前記リチウム

塩をアルデヒド (R^1CHO) と反応を行った後、酸化することによっても化合物 (X) を得ることができる。化合物 (X) を脱保護することにより化合物 (I) を製造する。

さらに、 R^1 及び R^2 が一緒になって隣接するカルボニル基と共に式：



で示されるシクロヘキサノン環を形成している式 (I) で示される化合物を製造する場合は式：



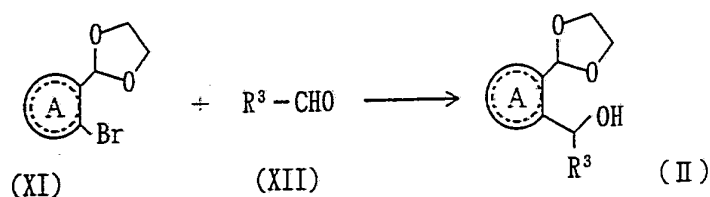
(XV)

で示される化合物 (XV) を原料にして、後述の実施例 80 の方法に準じて製造される。

以下に、本発明化合物の製造に用いられる上記原料化合物の製造法について説明するが、以下の方法以外の製造法により各原料化合物を製造しても何ら不都合はない。

(化合物 (I I) の製造方法)

工程図

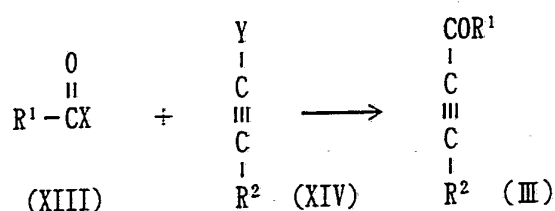


[式中、A環、R³は前記と同意義を表わす]

ジャーナル オブ オーガニック ケミストリーの第51巻、第3490頁(1986年)(J. Org. Chem. 51, 3490(1986))に記載のチャールトンらの方法を参考にして合成することにより得られる化合物(X I)に、公知の方法により得られるか又は市販の化合物(X I I)を、公知の方法に準じて反応させることにより化合物(I I)が得られる。

(化合物(I I I)の製造方法)

工程図



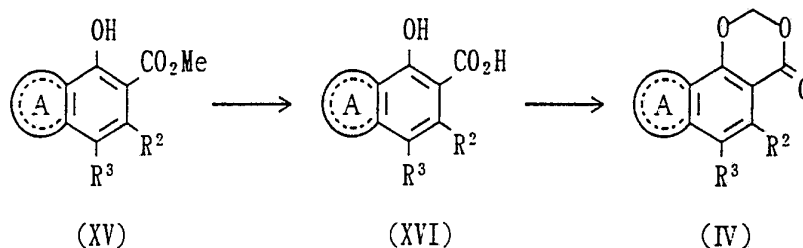
[式中、R¹、R²は前記と同意義、XはH又はCl、YはLi又はAgを表わす]

公知の方法により得られる化合物(X I I I、X=Cl)に、テトラヘドロンの第38巻、第1579頁(1982年)(Tetrahedron 38, 1579(1982))に記載のエリノらの方法により化合物(X I V、Y=Ag)を反応させるか、又は化合物(X I I I、X=H)に化合物(X I V、Y=Li)を反応させた

後、酸化反応に付すことにより化合物(I I I)が得られる。

(化合物(I V)の製造方法)

工程図



[式中、 R^2 、 R^3 、A環は前記と同意義を表わす]

化合物(X V)より公知の方法によって得られる化合物(X V I)を、テトラヘドロンレターズの第3361頁(1976年)(Tetrahedron Lett., 3361(1976))に記載のクラークらの方法に準じて処理することにより化合物(I V)が得られる。

尚、化合物(X V)は、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー ケミカル コミュニケーションの第354頁(1980年)(H. P. Plaumann, J. G. Smith, and R. Rodrigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354(1980))に記載のプラウマンらの方法に準じて、化合物(I I)より得られるが、特開平1-250316号や特開平3-72422号に記載の方法により合成することもできる。

また、上記C法にて使用する原料化合物V I及びV I Iは、例えば後述の参考例16~26に記載の方法に準じて製造される。

本発明化合物(I)及びその製薬上許容される塩は、抗脂血症剤として有用であり、経口的又は非経口的に投与出来る。

経口投与の場合は、例えば錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤等の固形剤として使用することが出来、これらは、慣用の賦形剤、結合剤、希釈剤、

滑沢剤等の添付剤を含んでもよい。また、水性又は油性の懸濁剤、溶液、シロップ剤、エリキシル剤等の溶剤としても投与可能である。また、非経口投与の場合は、注射剤等として使用出来る。

投与量は、患者の年齢、体重及び状態又は疾患の程度もしくは投与方法等により異なり一概に規定出来ないが、通常、成人1日当り、約0.01～約50mg/kg、さらに好ましくは約0.1～約30mg/kgである。

以下に参考例及び実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは何等本発明を限定するものではない。

参考例1

6-エチル-4-オキソ-2-オクチン酸メチル：III-1の合成

工程-1（3-エチル-2-ペンテン酸エチル：2の合成）

窒素気流下、60%水素化ナトリウム4.46g（112mmol，1.0eq.）のベンゼン150ml懸濁液に、[(エトキシカルボニル)メチル]リン酸ジエチル25.0g（112mmol）を加え、室温で1時間攪拌する。反応液に、ジエチルケトン12.4mlを加え、60℃で11時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧蒸留して目的とする化合物2を10.1g（57.7%）得る。

沸点：87～88℃（25mmHg）。

工程-2（3-エチルペンタン酸エチル：3の合成）

前記不飽和エステル2（10.0g、64.1mmol）のエタノール50ml溶液に、10%パラジウム-炭素0.65gを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌する。反応液を、セライト濾過し、濾過物をエタノール50mlで洗浄する。濾液および、洗浄液を合わせて、目的とする飽和エステル3のエタノール溶液を得る。このものは、溶液のまま次の反応に用いる。

工程-3 (3-エチルペンタン酸: 4の合成)

前記エステル3のエタノール溶液に、20%水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、60℃で11時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残渣に、1N塩酸100mlを加え、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物4の粗生成物を、9.50g得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

工程-4 (3-エチルペンタン酸クロリド: 5の合成)

前記カルボン酸4のベンゼン40ml溶液に、塩化チオニル7.0ml (2.0 eq.)を加え、60℃で2時間攪拌する。反応液のベンゼンを、常圧で留去した後、減圧蒸留して、目的とする酸クロリド5を7.50g (78.5%) 油状物質として得る。

沸点: 66~67℃ (25mmHg)。

工程-5 (6-エチル-4-オキソ-2-オクチン酸メチル: III-1の合成)

前記酸クロリド5 (2.65g、17.8, mmol) のジクロロエタン50ml溶液に、プロピオール酸メチル銀アセチリド3.07g (16.1 mmol)を加え、18時間加熱還流する。室温に戻した反応液を、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル65g; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:49~1:33) して目的とする化合物III-1を油状物質として2.24g (70.8%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.88(6H, t, $J=7\text{Hz}$) 1.23~1.52(4H, m) 1.83~2.02(1H, m) 2.55(2H, d, $J=7\text{Hz}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (CDCl_3) 10.8, 25.9, 37.1, 49.5, 53.5, 77.8, 81.4, 153.1, 186.7 ppm.

参考例 2

4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)フェニル-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-2 の合成

工程-1 (3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: 7 の合成)

3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (6) 100 g (0.427 mol) のベンゼン 400 ml 溶液に、エチレングリコール 35 ml、*p*-トルエンスルホン酸 1.0 g を加え、ディーン・スターク管で脱水しながら、2 日間加熱還流する。氷冷した反応液に、ピリジン 1 ml を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物 7 の粗生成物を、117 g 得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

工程-2 (3,5-ジ-*t*-ブチル-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: 8 の合成)

前記アセタール 7 の粗生成物の DMF 200 ml 溶液を、氷冷下、60% 水素化ナトリウム 18.8 g (0.470 mol 1.1 eq.) の DMF 100 ml 懸濁液に滴下する。滴下終了後、30 分間さらに攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル 38.9 ml (0.513 mol 1.2 eq.) を加える。同温で、1 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下 DMF を留去する。残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を *n*-ヘキサンより結晶化して、目的とする化合物 8 を 105 g (76.2%) 得る。

融点: 107~109°C。

工程-3 (3,5-ジ-*t*-ブチル-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド: 9の合成)

前記アセタール8 (10.0g、30.1mmol) のアセトン50ml溶液に、氷冷下、1N塩酸5mlを加え、室温に戻しながら50分間攪拌する。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をメタノール-水より結晶化して、目的とする化合物9を8.12g (94.0%)得る。

融点: 63~64℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.48(18H, s) 3.66(3H, s) 4.94(2H, s) 7.81(2H, s) 9.92(1H, s) ppm.

工程-4 (4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)フェニル-4-ヒドロキシー-2-ブチン酸メチル: 10の合成)

窒素気流下、リチウムジイソプロピルアミド (ジイソプロピルアミン3.08ml, および1.58N *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液14.2mlより調製) のTHF 60ml溶液に、-78℃に於て、プロピオール酸メチル1.78ml (20.0mmol)を加える。同温で更に、30分間攪拌したのち、アルデヒド9 (5.56g、20.0mmol)のTHF 20ml溶液を滴下する。滴下終了後、更に、30分間攪拌したのち、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル100g; 酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:10~1:3)し、目的とする化合物10を油状物質として6.16g (85.1%)得る。このものは、これ以上精製することなく次の反応に用いる。

工程-5 (4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)フェニル-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-2の合成)

前記アルコール10 (6.61g、17.0mmol)のアセトン60ml溶液に、氷冷下、8Nジョーンズ試薬6.40mlを滴下する。滴下終了後、13分間攪拌したのち、イソプロピルアルコール2.0mlを加え、室温に戻しながらさらに20分間攪拌する。減圧濃縮した残渣に、水を加え、エーテルで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、目的化合物III-2の粗生成物を5.91g油状物質として得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.47(18H, s) 3.66(3H, s) 3.90(3H, s) 4.94(2H, s) 8.05(2H, s) ppm.

参考例3

2-(3,4-ジメトキシ- α -ヒドロキシベンジル)-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: II-1の合成

工程-1 (2-ブロモ-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドエチレンジオキシアセタール: XI-1の合成)

参考例2の工程-1と同様に反応を行い、2-ブロモ-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド(11)8.25g(30.0mmol)より油状の目的物XI-1の粗生成物を9.60g得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.89(3H, s) 3.90(6H, s) 4.05~4.22(4H, m) 6.05(1H, s) 7.01(1H, s) ppm.

工程-2

前記アセタールXI-1の粗生成物9.60gのTHF120ml溶液に、窒素気流下、1.55N *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液21.3ml

(33.0 mmol)を、 -78°C に於て滴下する。同温で更に30分間撹拌したのち、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド4.98g(30.0 mmol)を加え、更に30分間撹拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物II-1の粗生成物を油状物質として12.8g得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

参考例 4

2-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)- α -ヒドロキシベンジル]-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: II-2の合成

工程-1

参考例3の工程-2と同様の反応を行い、アセタールXI-1(参考例3、工程-1)と3,5-ジ-*t*-ブチル-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド9(参考例2、工程-3)より油状の目的物(II-2)の粗生成物を得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

参考例 5

2-(3,4,5-トリメトキシ- α -ヒドロキシベンジル)-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: II-3の合成

工程-1

参考例3の工程-2と同様の反応を行い、アセタールXI-1(参考例3、工程-1)と3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドより油状の目的物(II-3)の粗生成物を得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

参考例 6

2-(3,4-ジメトキシ- α -ヒドロキシベンジル)-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: II-4 の合成

工程-1 (2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: XI-2 の合成)

参考例 2 の工程-1 と同様の反応を行い、2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒドより目的物 XI-2 の粗結晶を得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.98~4.20(4H, m) 5.98(2H, s) 6.01(1H, s) 7.00(1H, s) 7.07(1H, s) ppm.

工程-2

参考例 3 の工程-2 と同様に反応を行い、前記アセタール XI-2 と 3,4-ジメトキシベンズアルデヒドより油状の目的物 (II-4) を得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CD_3OD) 3.77(3H, s) 3.80(3H, s) 3.90~4.17(4H, m) 5.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 5.93(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 5.97(1H, s) 6.13(1H, s) 6.85(1H, s) 6.87(1H, s) 6.88(1H, s) 6.98(1H, s) 7.02(1H, s) ppm.

参考例 7

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-7,8,9-トリメトキシ-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシン-4-オン: IV-1 の合成

工程-1 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 12-1)

特開平 1-250316 号に記載の方法により得られる 2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロ

キシ-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン(XV-1) 32.3g(66.5mmol)及び、ジイソプロピルエチルアミン23.2ml(133mmol、2.0eq.)の塩化メチレン200ml溶液に、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル9.09ml(120mmol 1.8eq.)を加え、室温に戻しながら1.5時間攪拌する。反応液に、氷、1N塩酸50mlを加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物12-1の粗結晶を35.8g得る。

このものは、精製することなく次の反応に用いる。

工程-2 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-4-メトキシメトキシ-6,7,8-トリメトキシ-3-ナフトエ酸: 13-1)

前記化合物12-1の粗結晶35.8g(66.5mmol)のジオキサン300ml、メタノール40ml溶液に、水酸化カリウム水溶液(水酸化カリウム22.4g(399mmol 6.0eq.)と、水40mlより調製)を加え、室温で3日間攪拌する。反応液に、氷、濃塩酸50mlを加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とするカルボン酸13-1の粗結晶を36.0g得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H, s) 3.50(3H, s) 3.71(3H, s) 3.84(3H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.28(2H, s) 6.53(1H, br. s) 6.84(3H, br. s) 7.53(1H, s) ppm.

工程-3 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシ-3-ナフトエ酸: XVI-1)

前記化合物13-1の粗生成物36.0g(66.5mmol)と、ヨウ化ナトリウム15.0g(99.8mmol、1.5eq.)のアセトニトリル200ml溶液

に、氷冷下、塩化トリメチルシラン 12.7 ml (99.8 mmol、1.5 eq.) を加え、35 分間攪拌する。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を、THF-メタノールより結晶化して、目的とする化合物 XVI-1 を 22.4 g (71.4%、化合物 XV-1 より 3 工程通算) 得る。

融点: 194~196°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.27(3H, s) 3.48(3H, s) 3.85(3H, s) 3.90, (3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.34(1H, br. s) 6.85(3H, br. s) 7.67(1H, s) 12.24(1H, br. s) ppm.

工程-4 (IV-1 の合成)

窒素気流下、前記化合物 XVI-1 (25.0 g、53.0 mmol) の DMF 175 ml 溶液に、フッ化セシウム 24.2 g (159 mmol、3.0 eq.) 及び、ヨウ化メチレン 21.3 g (79.5 mmol、1.5 eq.) を加え、120°C で 4 時間攪拌する。反応液に、氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより結晶化して、目的とする化合物 (IV-1) を 19.9 g (77.6%) 得る。

融点: 178~179°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.28(3H, s) 3.60(3H, s) 3.85(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.87(2H, s) 6.85(3H, br. s) 7.40(1H, s) ppm.

参考例 8

5-メトキシカルボニル-7,8,9-トリメトキシ-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシ-4-オン: IV-3 の合成

工程-1 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ナフタレン: XV-3)

ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー ケミカル コミュニケーションの第354頁(1980年)(H. P. Plaumann, J. G. Smith, and R. Rodorigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354, (1980).)の処方に従い、化合物 I I-3(参考例5)の粗生成物96.0g(200mmol)のベンゼン1 l 溶液にアセチレンジカルボン酸ジメチル27.0ml(220mmol)及び、p-トルエンスルホン酸95mgを加え、1時間20分加熱還流する。反応液を氷冷し、析出した結晶を濾取した後、更にメタノールから再結晶して目的とするナフタレンXV-3を52.8g(51.1%化合物 I Iより3工程通算)得る。

融点: 165~167℃

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.32(3H, s) 3.51(3H, s) 3.82(6H, s) 3.90(6H, s) 3.93(3H, s) 4.04(3H, s) 6.52(2H, s) 7.66(1H, s) 12.42(1H, s) ppm.

工程-2 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-4-メトキシメトキシ-6,7,8-トリメトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ナフタレン: 12-3)

参考例2の工程-2と同様の反応を行い、前記ナフタレンXV-3(20.6g、40.0mmol)より目的物12-3の粗生成物25.6gを得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.33(3H, s) 3.50(3H, s) 3.68(3H, s) 3.82(6H, s) 3.90(9H, s) 4.03(3H, s) 5.23(2H, s) 6.53(2H, s) 7.56(1H, s) ppm.

工程-3 (2-メトキシカルボニル-4-メトキシメトキシ-6,7,8-トリメトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-ナフトエ酸

: 13-3) 参考例7の工程-2と同様の反応を行い、前記化合物12-3(工程-2)の粗生成物25.7g(40.0mmol)より目的物13-3の粗生成物23.3gを得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.34(3H, s) 3.52(3H, s) 3.71(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(6H, s) 4.04(3H, s) 5.28(2H, s) 6.53(2H, s) 7.51(1H, s) ppm.

工程-4 (4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-ナフトエ酸: XVI-3)

参考例7の工程-3と同様の反応を行い、前記化合物13-3(工程-3)の粗生成物23.3g(40.0mmol)より結晶の目的物XVI-3を19.4g(96.4%、化合物XV-3より3工程通算)得る。

融点: 167~171°C(エーテル)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.33(3H, s) 3.51(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(6H, s) 4.04(3H, s) 6.53(2H, s) 7.66(1H, s) 12.35(1H, s) ppm.

工程-5 (IV-3の合成)

参考例7の工程-4と同様の反応を行い、化合物XVI-3(工程-4)19.4g(38.6mmol)より結晶の化合物(IV-3)を13.9g(70.1%)得る。

融点: 225~228°C(アセトン)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.34(3H, s) 3.62(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.04(3H, s) 5.87(2H, s) 6.53(2H, s) 7.40(1H, s) ppm.

参考例9

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-8,9-メチレンジオキシ-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシ-4-オ

ン：IV-4の合成

工程-1 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-メチレンジオキシナフタレン：XV-4の合成)

参考例8の工程-1と同様の反応を行い、化合物(II-4)(参考例6)16.7 g(46.3 mmol)より結晶の目的物XV-4を14.1 g(69.2%)得る。

融点：168~170℃(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.06(2H, s) 6.74~6.97(4H, m) 7.75(1H, s) 12.23(1H, s) ppm.

工程-2 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-6,7-メチレンジオキシナフタレン：12-4の合成)

参考例2の工程-2と同様に反応を行い、前記ナフタレンXV-4(工程-1)4.40 g(10.0 mmol)より目的物12-4の粗結晶5.02 gを得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.55(3H, s) 3.65(3H, s) 3.85(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 5.21(2H, s) 6.07(2H, s) 6.78~6.98(4H, m) 7.61(1H, s) ppm.

工程-3 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-4-メトキシメトキシ-6,7-メチレンジオキシ-3-ナフトエ酸：13-4)

参考例7の工程-2と同様の反応を行い、化合物12-4(工程-2)の粗生成物5.02 g(10.0 mmol)より目的物13-4の粗結晶4.65 gを得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

工程-4 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-

メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシー-3-ナフトエ酸: XVI-4)

参考例7の工程-3と同様の反応を行い、化合物13-4(工程-3)の粗生成物4.65g(10.0mmol)より結晶の目的物XVI-4を3.48g(81.8%、化合物XV-4より3工程通算)得る。

融点: 187~192°C(エーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 3.55(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 6.06(2H, s) 6.76(1H, s) 6.80~6.98(3H, m) 7.74(1H, s) ppm.

工程-5 (IV-4の合成)

参考例7の工程-4と同様の反応を行い、化合物XVI-4(工程-4)4.51g(10.6mmol)より結晶の化合物(IV-4)を3.38g(72.8%)得る。

融点: 272~275°C(アセトン)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.67(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 5.86(2H, s) 6.11(2H, s) 6.82~7.00(4H, m) 7.52(1H, s) ppm.

参考例10

(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-4H-[1]ベンゾチエノ[4,5-d][1,3]ジオキシン-4-オン: IV-5の合成)

工程-1 (5,6-ビス(メトキシカルボニル)-7-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン: 12-5)

参考例2の工程-2と同様の反応を行い、特開平3-72422号に記載の方法により得られる5,6-ビス(メトキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-7-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン(XV-5)4.71g(11.7mmol)より目的物12-5の粗生成物5.90gを得

る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.61(3H, s) 3.65(3H, s) 3.87(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 5.26(2H, s) 6.91~7.06(3H, m) 7.56(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) 7.61(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) ppm.

工程-2 (7-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-メトキシカルボニル-4-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸: 13-5)

参考例7の工程-2と同様の反応を行い、化合物12-5(工程-1)の粗生成物5.90g(11.7mmol)より目的物13-5の粗生成物5.16gを得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.65(3H, s) 3.68(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 5.34(2H, s) 6.95~7.07(3H, m) 7.60(2H, s) ppm.

工程-3 (7-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6-(メトキシカルボニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸: XVI-5)

参考例7の工程-3と同様の反応を行い、化合物13-5(工程-2)の粗生成物5.16g(11.7mmol)より結晶の目的物XVI-5を2.72g(59.8%、化合物XV-5より3工程通算)を得る。

融点: 180~186°C(メタノール)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ 3.63(3H, s) 3.87(3H, s) 3.95(3H, s) 6.90~7.10(3H, m) 7.44(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) 7.68(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) ppm.

工程-4 (IV-5の合成)

参考例7の工程-4と同様の反応を行い、化合物XVI-5(工程-3)2.72g(7.01mmol)より結晶の化合物(IV-5)を2.35g(83.8%)得る。

融点: 215~216°C(メタノール)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.74(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 5.85(2H, s) 6.93~7.10(3H, m) 7.59(2H, s) ppm.

実施例 1

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキシペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 化合物 I-1 の合成

(A法)

アセチレンIII-1(参考例1)2.23g(11.4mmol)及び、化合物II-1(参考例3)4.63g(11.4mmol)のベンゼン100ml溶液に、p-トルエンスルホン酸13mgを加え、1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮した残渣を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル500g; 酢酸エチル:塩化メチレン=1:20)し、更にジイソプロピルエーテルより結晶化して目的とする化合物(I-1)を1.84g(29.8%)得る。

(B法)

アルゴン雰囲気下、化合物IV-1(参考例7)4.84g(10.0mmol)の塩化メチレン150ml溶液に、氷冷下、0.70M(2-エチル)ブチルマグネシウムブロミド-THF溶液43.0ml(30.1mmol 3.01eq.)を10分間で滴下し、同温にて、30分間攪拌する。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した残渣を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル150g; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)し、更に、酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化を行なって、目的とする化合物(I-1)を3.40g(57.1%)得る。ここで得た化合物(I-1)の物性は、A法により得られたものと一致した。

実施例 2 ～ 10

実施例 2 : 3-アセチル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

メチルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 3 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-メチル-1-オキソプロピル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン

イソプロピルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 4 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

1-エチルプロピルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 5 : 3-シクロヘキサノイル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

シクロヘキシルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 6 : 3-ベンゾイル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

フェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同

様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 7 : 3-(2-シクロヘキシル-1-オキソエチル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

シクロヘキシルメチルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 8 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニル-1-オキソエチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン

ベンジルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 9 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-[2-(4-メトキシフェニル)-1-オキソエチル]-6,7,8-トリメトキシナフタレン

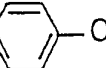
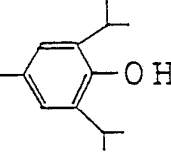
4-メトキシフェニルメチルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 10 : 3-[(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシ)ベンゾイル]-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

3,5-ジイソプロピル-4-(メトキシメトキシ)フェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は、実施例 1 の B 法と同様の反応を行った後、脱メトキシメチル化を行って、標題化合物を得る。

なお、上記実施例化合物の構造を以下の表 1 に、物性値を表 2 及び表 3 に示す。

表 1

実施例	R ¹
1	$-\text{CH}_2\text{CHEt}_2$
2	$-\text{Me}$
3	$-\text{CHMe}_2$
4	$-\text{CHEt}_2$
5	
6	
7	$-\text{CH}_2-$ 
8	$-\text{CH}_2-$ 
9	$-\text{CH}_2-$  $-\text{OMe}$
10	

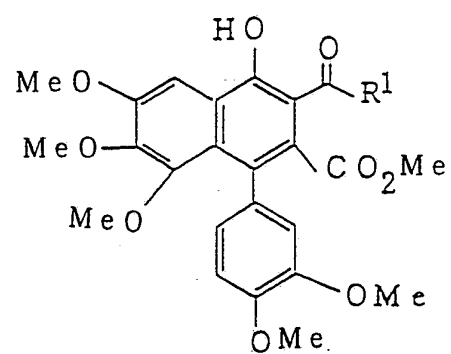


表	2
---	---

実施例 番号	融点 (°C)	¹ H-NMR δ(CDC l ₃)ppm	I R ν max(cm ⁻¹)
1	129~130 (イソブチル- アルコール)	0.83(6H, t, J=7Hz)1.20~1.42(4H, m)1.96~2.12(1H, m)2.73(2H, d, J=6Hz)3.25(3H, s)3.44(3H, s)3.86(3H, s)3.89(3H, s)3.93(3H, s)4.04(3H, s)6.78~6.90(3H, m)7.73(1H, s)14.38(1H, s)	(CHCl ₃)2968, 1729, 1606, 1576, 1514, 1489, 1464, 1412, 1139, 1064, 1028
2	151~152 (酢酸イソブチル- アルコール)	2.55(3H, s)3.25(3H, s)3.46(3H, s)3.86(3H, s)3.90(3H, s)3.93(3H, s)4.03(3H, s)6.81~6.85(3H, m)7.73(1H, s)14.70(1H, s)	(nujol)1725, 1605, 1574, 1513, 1412, 1220, 1128, 1024, 840
3	106~107 (イソブチル- アルコール) n-ヘキサン	1.15(3H, d, J=7Hz)1.16(3H, d, J=7Hz)3.09~3.20(1H, m)3.24(3H, s)3.43(3H, s)3.86(3H, s)3.89(3H, s)3.93(3H, s)4.03(3H, s)6.79~6.90(3H, m)7.71(1H, s)13.76(1H, s)	(nujol)1724, 1604, 1579, 1510, 1410, 1195, 1133, 1104, 1024, 988, 959, 843
4	98~99 (イソブチル- アルコール) 石油アルコール	0.82(3H, t, J=8Hz)0.83(3H, t, J=8Hz)1.42~1.60(2H, m)1.64~1.81(2H, m)2.78~2.90(1H, m)3.24(3H, s)3.42(3H, s)3.86(3H, s)3.89(3H, s)3.93(3H, s)4.03(3H, s)6.81~6.87(3H, m)7.72(1H, s)14.18(1H, s)	(nujol)1714, 1606, 1580, 1516, 1489, 1410, 1240, 1199, 1138, 1061, 1027
5	150~151 (イソブチル- アルコール)	1.15~1.90(10H, m)2.70~2.90(1H, m)3.24(3H, s)3.44(3H, s)3.86(3H, s)3.89(3H, s)3.93(3H, s)4.03(3H, s)6.81~6.87(3H, m)7.71(1H, s)13.99(1H, s)	(nujol)1714, 1606, 1582, 1516, 1489, 1410, 1240, 1197, 1142, 1107, 1063, 1027, 1004

表 3

実施例 番号	融点 (°C)	¹ H-NMR δ (CDCl ₃)ppm	I R ν max (cm ⁻¹)
6	139~140 (酢酸エチル- イソプロピル-エーテル)	2.71(3H, s)3.24(3H, s)3.83(3H, s)3.89(3H, s)3.91(3H, s)4.06(3H, s)6.78~6.83(3H, m)7.34~7.68(5H, m)7.41(1H, s)12.44(1H, s)	(nujol)1727, 1598, 1573, 1509, 1486, 1409, 1213, 1125, 1049, 1022
7	119~120 (酢酸エチル- イソプロピル-エーテル)	0.81~1.40(4H, m)1.55~1.68(6H, m)1.85~2.10(1H, m)2.67(2H, d, J=7Hz)3.25(3H, s)3.44(3H, s)3.86(3H, s)3.89(3H, s)3.93(3H, s)4.03(3H, s)6.80~6.88(3H, m)7.73(1H, s)14.41(1H, s)	(nujol)1721, 1614, 1600, 1568, 1515, 1484, 1405, 1241, 1134, 1022, 982, 917
8	171~173 (ジクロロメタン- イソプロピル-エーテル)	3.26(3H, s)3.46(3H, s)3.88(3H, s)3.90(3H, s)3.94(3H, s)4.02(3H, s)4.17(2H, s)6.83~6.90(3H, m)7.20~7.40(5H, m)7.72(1H, s)14.24(1H, s)	(nujol)1720, 1618, 1601, 1581, 1515, 1490, 1413, 1240, 1197, 1141, 1102, 1060, 1023
9	85~87 (酢酸エチル- イソプロピル-エーテル)	3.26(3H, s)3.46(3H, s)3.80(3H, s)3.87(3H, s)3.90(3H, s)3.94(3H, s)3.94(3H, s)4.02(3H, s)4.11(2H, s)6.80~6.93(5H, m)7.11(2H, d, J=8Hz)7.72(1H, s)14.25(1H, s)	(nujol)1739, 1716, 1610, 1581, 1514, 1489, 1413, 1247, 1198, 1133, 1103, 1060, 1022
10	114~115 (酢酸エチル- イソプロピル-エーテル)	1.24(6H, d, J=7Hz)1.26(6H, d, J=7Hz)2.79(3H, s)3.06~3.20(2H, m)3.26(3H, s)3.82(3H, s)3.89(3H, s)3.90(3H, s)3.91(3H, s)4.06(3H, s)5.26(1H, br. s)6.72~6.81(2H, m)6.86(1H, d, J=1.5Hz)7.40(2H, s)7.72(1H, s)11.87(1H, s)	(nujol)3442, 1742, 1713, 1581, 1202, 1133, 1055, 1026

実施例 1 1

3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ナフタレンの合成

式(IV-3)で示される化合物(参考例8)を使用する以外は、実施例1のB法と同様の反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 1 2

1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)フェニル-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

工程-1 (1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシメトキシ)フェニル-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 14)

実施例1のA法と同様の反応を行い、アセチレンIII-1(参考例1)4.11g(20.9mmol)及び、化合物II-2(参考例4)11.9g(22.8mmol、1.1eq.)より目的化合物14と、その位置異性体15の混合物を11.0g(80.7%)得る。このものは、分離することなく次の反応に用いる。

工程-2

参考例7の工程-3と同様の反応を行い、化合物14及び15の混合物(工程-1)11.0g(16.8mmol)より結晶の目的化合物4.50g(35.3%)を得る。

実施例 1 3

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンゾイル-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)フェニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

工程-1 (3-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)ベンゾイル-1-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシメトキシ)フェニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン:16)

実施例1のA法と同様の反応を行い、アセチレンIII-2(参考例2)5.91g(16.4mmol)及び、化合物II-2(参考例4)9.84g(19.0mmol、1.16eq.)より油状の目的化合物16を1.71g(12.8%)得る。

¹H-NMR:δ(CDCl₃) 1.40(18H, s) 1.41(18H, s) 2.69(3H, s) 3.14(3H, s) 3.64(3H, s) 3.65(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 4.86(2H, s) 4.87(2H, s) 7.09(2H, s) 7.54(2H, s) 7.72(1H, s) 12.10(1H, s) ppm.

工程-2

参考例7の工程-3と同様に反応を行い、化合物16(工程-1)1.71g(2.09mmol)より結晶の目的化合物1.02g(66.8%)を得る。

実施例14

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシナフタレンの合成

実施例1のA法と同様の反応を行い、アセチレンIII-1(参考例1)216mg(1.10mmol)及び、化合物II-4(参考例6)360mg(1.00mmol)より結晶の目的化合物を116mg(23.5%)得る。

また、化合物(IV-4)(参考例9)を使用する以外は実施例1のB法と同様の反応を行い、A法で得たもの同一の目的化合物を得た。

実施例15

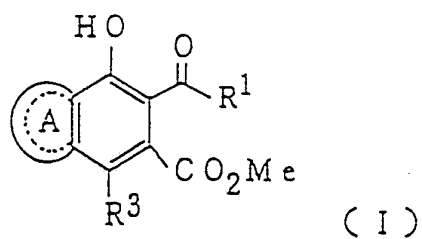
7-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-6-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェ

ン

化合物(IV-5)(参考例10)を使用する以外は実施例1のB法と同様の反応を行って目的化合物を得る。

上記実施例化合物の構造を以下の表4に、物性値を表5に示す。

表 4



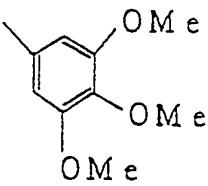
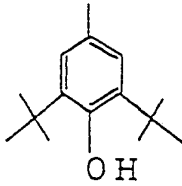
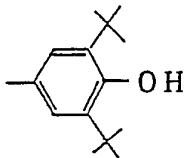
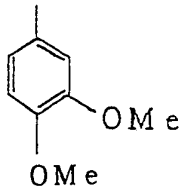
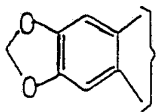
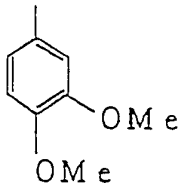
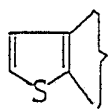
実施例	R ¹	R ³	A環
11	-CH ₂ CHEt ₂		
12	-CH ₂ CHEt ₂		
13			
14	-CH ₂ CHEt ₂		
15	-CH ₂ CHEt ₂		

表 5

実施例 番号	融点 (°C)	¹ H-NMR δ(CDC l ₃)ppm	I R ν max(cm ⁻¹)
1 1	99~102 (I-テール-n-ベンタソ)	0.83(6H, t, J=7Hz)1.20~1.42(4H, m)1.98~2.13(1H, m)2.73(2H, d, J=6Hz)3.31(3H, s)3.47(3H, s)3.83(6H, s)3.90(6H, s)4.04(3H, s)6.53(2H, s)7.73(1H, s)14.40(1H, s)	(CHCl ₃)2960, 2940, 1725, 1600, 1583, 1487, 1460, 1432, 1401, 1379, 1126, 1070
1 2	119~120 (メタノール-7K)	0.83(6H, t, J=7Hz)1.20~1.40(4H, m)1.44(18H, s)1.98~2.13(1H, m)2.74(2H, d, J=6Hz)3.13(3H, s)3.34(3H, s)3.89(3H, s)4.03(3H, s)5.14(1H, s)7.04(2H, s)7.72(1H, s)14.41(1H, s)	(CHCl ₃)3604, 2968, 1721, 1606, 1574, 1489, 1464, 1435, 1413, 1380, 1071
1 3	267~274 (ジクロロメタン-メタノール-7K)	1.40(18H, s)1.41(18H, s)2.70(3H, s)3.16(3H, s)3.92(3H, s)4.05(3H, s)5.07(1H, s)5.65(1H, s)6.72(2H, s)7.52(2H, s)7.71(1H, s)12.01(1H, s)	(CHCl ₃)3658, 2968, 1742, 1711, 1607, 1587, 1490, 1464, 1435, 1414 1375, 1069
1 4	124~126 (I-テール-n-ベンタソ)	0.83(6H, t, J=7Hz)1.20~1.42(4H, m)1.96~2.16(1H, m)2.73(2H, d, J=7Hz)3.51(3H, s)3.86(3H, s)3.96(3H, s)6.06(2H, s)6.72~6.98(4H, m)7.81(1H, s)14.17(1H, s)	(CHCl ₃)2975, 1730, 1623, 1610, 1586, 1517, 1463, 1176, 1142, 1043, 1028, 945
1 5	84~86 (I-テール-n-ベンタソ)	0.83(6H, t, J=7Hz)1.20~1.42(4H, m)1.97~2.15(1H, m)2.74(2H, d, J=7Hz)3.59(3H, s)3.88(3H, s)3.95(3H, s)6.92~6.99(3H, m)7.45(1H, d, J=6Hz)7.72(1H, d, J=6Hz)13.34(1H, s)	(CHCl ₃)2960, 1728, 1625, 1586, 1513, 1462, 1435, 1416, 1174, 1139, 1091, 1077, 1042, 1023

実施例 16～30

実施例 16 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(1-オキソプロピル)-6,7,8-トリメ
トキシナフタレン

エチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 17 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(2-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリ
メトキシナフタレン

2-メチルフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 18 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(3-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリ
メトキシナフタレン

3-メチルフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 19 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(4-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリ
メトキシナフタレン

4-メチルフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 20 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
3-(2-メトキシベンゾイル)-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリ
リメトキシナフタレン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1

のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例21: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メトキシベンゾイル)-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

3-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例22: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例23: 3-(4-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

4-クロロフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例24: 3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

3,4-ジメトキシフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 25 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(2-ナフトイル)-6,7,8-トリメトキ-
シナフタレン

2-ナフチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1 の B 法の
処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より標題化合物を得る。

実施例 26 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-フルオロ
ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリ
メトキシナフタレン

4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 1
の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より表題化合物を得
る。

実施例 27 : 3-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(3,4-ジ
メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,
8-トリメトキシナフタレン

2,4-ジフルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実
施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より表題化合物
を得る。

実施例 28 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]
-6,7,8-トリメトキシナフタレン

4-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドを使用する
以外は実施例 1 の B 法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より表
題化合物を得る。

実施例 29 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-[4-(1-プロピル)ベンゾイル]-6,

7. 8-トリメトキシナフタレン

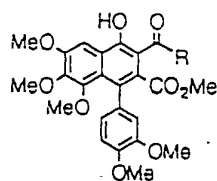
4-(n-プロピル)フェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より表題化合物を得る。

実施例30: 3-[4-(t-ブチル)ベンゾイル]-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

4-(t-ブチル)フェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、化合物(IV-1)より表題化合物を得る。

なお、上記実施例化合物の構造を以下の表6に、その物性値を表7、表8及び表9に示す。

表 6



実施例番号

実施例番号

16 R = Et

26 R =

17 R =

27 R =

18 R =

28 R =

19 R =

29 R =

20 R =

30 R =

21 R =

31 R = -C₂F₅

22 R =

23 R =

24 R =

25 R =

表 7

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDC1 ₃) ppm	I R ν _{max} cm ⁻¹
16	145~146 (酢酸エチル- イソプロピルエーテル)	1. 18(3H, t, J=7.2Hz) 2. 81~2. 91(2H, m) 2. 25(3H, s) 3. 45(3H, s) 3. 86(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 93(3H, s) 4. 03(3H, s) 6. 80~6. 85(3H, m) 7. 74(1H, s) 14. 60 (1H, s)	(nujol)1730, 1604, 1577, 1202, 1117, 1023
17	159~160 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2. 40(3H, s) 2. 65(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 81(3H, s) 3. 87(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 77(3H, br. s) 7. 08~7. 35(4H, m) 7. 77(1H, s) 13. 57(1H, s)	(CHCl ₃)1740, 1712, 1604, 1583, 1514, 1489, 1462, 1411, 1138, 1056
18	125~126 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2. 36(3H, s) 2. 72(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 77~6. 84 (3H, m) 7. 25~7. 47(4H, m) 7. 74(1H, s) 12. 47(1H, s)	(CHCl ₃)1739, 1713, 1601, 1583, 1514, 1488, 1462, 1411, 1130, 1057, 1027
19	165~167 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2. 37(3H, s) 2. 76(3H, s) 3. 24(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 78~6. 86 (3H, m) 7. 20(2H, d, J=8. 0Hz) 7. 55(2H, d, J=8. 0Hz) 7. 73(1H, s) 12. 26(1H, s)	(CHCl ₃)1739, 1713, 1605, 1585, 1514, 1489, 1464, 1411, 1131, 1056
20	183~184 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2. 70(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 78(3H, s) 3. 80(3H, s) 3. 87(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 76(3H, br. s) 6. 84~7. 00(2H, m) 7. 27~7. 43(2H, m) 7. 78(1H, s) 13. 68(1H, s)	(CHCl ₃)1738, 1714, 1601, 1582, 1514, 1490, 1463, 1412, 1135, 1058

表 8

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDC1 ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
2 1	119~121 (イソプロピルエーテル)	2.77(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.77~6.85(3H, m) 7.00~ 7.07(1H, m) 7.16~7.34(3H, m) 7.74(1H, s) 12.41 (1H, s)	1738, 1711, 1598, 1581, 1511, 1487, 1460, 1410, 1130, 1055
2 2	151~152 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2.83(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 4.05(3H, s) 6.80~6.93 (5H, m) 7.66(2H, d, J=6.9Hz) 7.71(1H, s) 11.97 (1H, s)	1738, 1713, 1600, 1510, 1461, 1412, 1168, 1055, 1028
2 3	165~166 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2.79(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.86(3H, m) 7.38 (2H, d, J=8.8Hz) 7.58(2H, d, J=8.8Hz) 7.73(1H, s) 12.30(1H, s)	1739, 1712, 1602, 1583, 1512, 1489, 1462, 1411, 1131, 1090, 1056
2 4	146~148 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2.85(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(6H, s) 3.93(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.88 (4H, m) 7.24~7.33(2H, m) 7.72(1H, s) 11.87(1H, s)	1738, 1714, 1597, 1583, 1513, 1463, 1414, 1140, 1059, 1025
2 5	151~152 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	2.40(3H, s) 3.25(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.07(3H, s) 6.74~6.88(3H, m) 7.46~ 7.61(2H, m) 7.77~7.93(5H, m) 8.04(1H, br. s) 12.49(1H, s)	1738, 1712, 1605, 1584, 1513, 1488, 1461, 1411, 1131, 1054

表 9

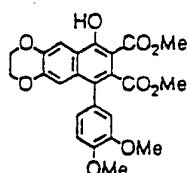
実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
26	151~153 (塩化メチル- メタノール)	2.79(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85(3H, m), 7.07 (2H, t, J=8.6Hz), 7.63~7.72(2H, m), 7.73(1H, s), 12.20(1H, s)	1738, 1712, 1600, 1585, 1510, 1488, 1462, 1435, 1410, 1371, 1230, 1155, 1131, 1056, 1028, 848
27	159~161 (塩化メチル- メタノール)	2.84(3H, s), 3.23(3H, s), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.76~6.95(5H, m), 7.37 ~7.50(1H, m), 7.76(1H, s), 13.01(1H, s)	1736, 1713, 1608, 1585, 1512, 1488, 1463, 1434, 1413, 1235, 1131, 1056, 1027, 970, 853
28	108~110 (塩化メチル- メタノール)	2.69(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 6.76~6.84(3H, m), 7.62 ~7.73(4H, m), 7.76(1H, s), 12.57(1H, s)	1737, 1711, 1605, 1580, 1511, 1488, 1461, 1433, 1410, 1373, 1323, 1171, 1135, 1064, 1017
29	125~126 (177° 酢酸エチル)	0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.53~1.72(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.4Hz), 2.74(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85 (3H, m), 7.19(2H, d, J=8.0Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, s), 12.30(1H, s)	2950, 1739, 1714, 1605, 1584, 1514, 1489, 1464, 1435, 1413, 1373, 1132, 1057
30	156~157 (177° 酢酸エチル)	1.30(9H, s), 2.70(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.82(3H, s), 7.41(2H, d, J=8.2Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, s), 12.42(1H, s)	2965, 1739, 1714, 1607, 1586, 1515, 1490, 1465, 1436, 1411, 1374, 1133, 1058, 1029
31	213~215 (塩化メチル- メタノール)	3.23(3H, s), 3.49(3H, s), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 4.04(3H, s), 6.70~6.88, (3H, m), 7.67 (1H, s), 10.06(1H, s)	3565~2345, 1743, 1688

実施例 31 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-(ペンタフルオロ-1-オキソプロピル)-
-6,7,8-トリメトキシナフタレン

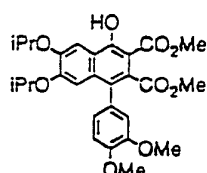
窒素気流下、化合物 IV-1 (参考例 7) 260mg (0.54mmol) とペン
 タフルオロヨウ化エチル 900mg (3.7mmol) との乾燥塩化メチレン 15m
 l 溶液に、-78℃ に於て 1.5M MeLi・LiBr-エーテル溶液 1.3ml
 (2.0mmol) を滴下する。滴下終了後、同温度にて更に 15 分間攪拌する。
 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、塩化メチレンで抽出す
 る。抽出液を、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を
 留去した残渣をメタノールで洗浄し目的物の粗結晶 240mg を得る。さら
 に塩化メチレン-メタノールから再結晶して目的物を 170mg (56%) 得
 る。なお、合成した化合物の構造を上記の表 6 に、物性を上記の表 9 に示
 す。

参考例 11~15

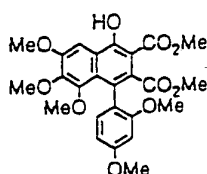
下記式で示される化合物 (XV) :



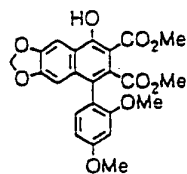
XV-6



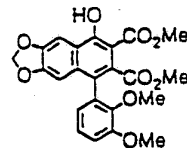
XV-7



XV-8

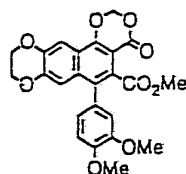


XV-9

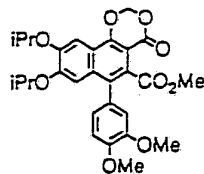


XV-10

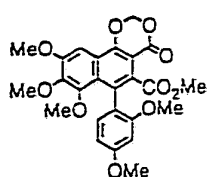
を使用し、参考例 7 の記載に従って、下記式で示される化合物(IV)をそれぞれ合成した。



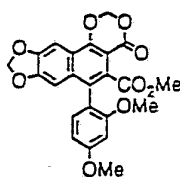
IV-6



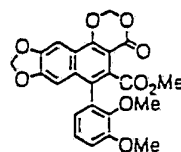
IV-7



IV-8



IV-9



IV-10

これら本発明化合物の原料物質の物性値を以下に示す。

・ XV-6 : 融点 : 172~173℃ (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.32(4H, s) 6.80~6.95(4H, m) 7.89(1H, s) 12.31(1H, s) ppm.

・ XV-7 : 融点 : 120~121℃ (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.25(3H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 1.28(3H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 1.42(6H, d, $J=9\text{Hz}$) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s) 3.96(3H, s) 4.29~4.41(1H, m) 4.65~4.77(1H, m) 6.79(1H, s) 6.83~6.95(3H, m) 7.80(1H, s) 12.29(1H, s) ppm.

・ XV-8 : 融点 : 145~146℃ (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26(3H, s) 3.47(3H, s) 3.67(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.02(3H, s) 6.43~6.48(2H, m) 7.01~7.06(1H, m) 7.65(1H, s) 12.40(1H, s) ppm.

・ XV-9 : 融点 : 176~177℃ (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.53(3H, s) 3.67(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(3H, s) 6.04(2H, d, $J=1.6\text{Hz}$) 6.51(2H, m) 6.64(1H, s) 7.04(1H, d, $J=9\text{Hz}$) 7.74(1H, s) 12.20(1H, s) ppm.

• XV-10 : 融点 : 234~236°C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H, s) 3.60(3H, s) 3.92(6H, s) 6.03(2H, s) 6.66(1H, s) 6.73~6.77(1H, m) 6.97~7.13(2H, m) 7.74(1H, s) 12.22(1H, s) ppm.

参考例 11 (IV-6) : 融点 : 288~289°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.67(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.35(4H, s) 5.86(2H, s) 6.84~6.95(3H, m) 7.05(1H, s) 7.67(1H, s) ppm.

参考例 12 (IV-7) : 融点 : 201~203°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.28(3H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 1.28(3H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 1.44(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$) 3.68(3H, s) 3.85(3H, s) 3.96(3H, s) 4.32~4.44(1H, m) 4.64~4.76(1H, m) 5.86(2H, s) 6.87~6.94(4H, m) 7.54(1H, s) ppm.

参考例 13 (IV-8) : 融点 : 178~180°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.67(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 4.02(3H, s) 5.82~5.91(2H, m) 6.45~6.50(2H, m) 7.04~7.09(1H, m) 7.39(1H, s) ppm.

参考例 14 (IV-9) : 融点 : 225~227°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.64(3H, s) 3.67(3H, s) 3.87(3H, s) 5.82~5.89(2H, m) 6.07~6.09(2H, m) 6.54~6.58(2H, m) 6.76(1H, s) 7.04~7.08(1H, m) 7.49(1H, s) ppm.

参考例 15 (IV-10) : 融点 : 229~230°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.62(3H, s) 3.66(3H, s) 3.93(3H, s) 5.83~5.91(2H, m) 6.07(2H, s) 6.74~6.78(2H, m) 6.99~7.15(2H, m) 7.50(1H, s) ppm.

実施例 32～34

実施例 1 の B 法の方法に従い、化合物 (IV-4) (参考例 9) を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例 32 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-3-(1-オキソプロピル)ナフタレン

実施例 33 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-(メチレンジオキシ)ナフタレン

実施例 34 : 3-(4-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-(メチレンジオキシ)ナフタレン

上記化合物の構造を以下の表 10 にまとめ、またその物性値を以下の表 13 に示す。

実施例 35～37

実施例 1 の B 法の方法に従い、化合物 (IV-6) (参考例 11) を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例 35 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-エチレンジオキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-(1-オキソプロピル)ナフタレン

実施例 36 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-エチレンジオキシ-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)ナフタレン

実施例 37 : 3-(4-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-エチレンジオキシ-4-ヒドロキシ-2-(メトキシ

カルボニル)ナフタレン

上記化合物の構造を以下の表10にまとめ、またその物性値を以下の表13に示す。

実施例38～40

実施例1のB法の方法に従い、化合物(IV-7)(参考例12)を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例38: 6,7-ビス(2-プロピルオキシ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-(1-オキソプロピル)ナフタレン

実施例39: 6,7-ビス(2-プロピルオキシ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)ナフタレン

実施例40: 6,7-ビス(2-プロピルオキシ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ナフタレン

上記化合物の構造を以下の表10にまとめ、またその物性値を以下の表14に示す。

実施例41～43

実施例1のB法の方法に従い、化合物(IV-8)(参考例13)を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例41: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-3-(1-オキソプロピル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン

実施例42: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7,

8-トリメトキシナフタレン

実施例 43 : 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]
-6,7,8-トリメトキシナフタレン

上記化合物の構造を以下の表 11 にまとめ、またその物性値を以下の表 15 に示す。

実施例 44~46

実施例 1 の B 法の方法に従い、化合物 (IV-9) (参考例 14) を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例 44 : 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-3-(1-オキソプ
ロピル)ナフタレン

実施例 45 : 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-
1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-
-(メチレンジオキシ)ナフタレン

実施例 46 : 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)ベンゾイル] ナフタレン

上記化合物の構造を以下の表 12 にまとめ、またその物性値を以下の表 16 に示す。

実施例 47~49

実施例 1 の B 法の方法に従い、化合物 (IV-10) (参考例 15) を用いて反応を行い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例 47 : 1-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-
2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-3-(1-オキソプ

ロピル)ナフタレン

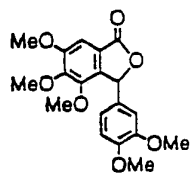
実施例 48 : 1-(2,3-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-(メチレンジオキシ)ナフタレン

実施例 49 : 1-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ナフタレン

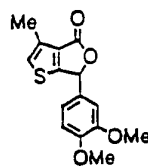
上記化合物の構造を以下の表 12 にまとめ、またその物性値を以下の表 17 に示す。

次に、C 法にて本発明化合物を製造するための方法を説明する。まず、以下に示す原料化合物を製造した。

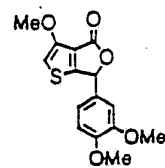
[VI]



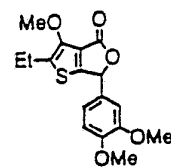
VI-1



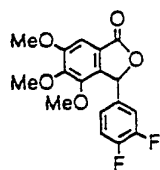
VI-2



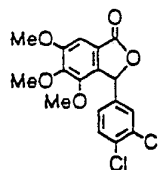
VI-3



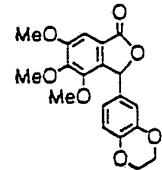
VI-4



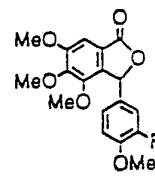
VI-5



VI-6

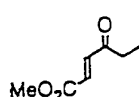


VI-7

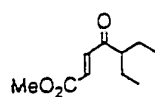


VI-8

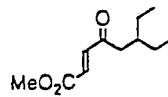
[VII]



VII-1



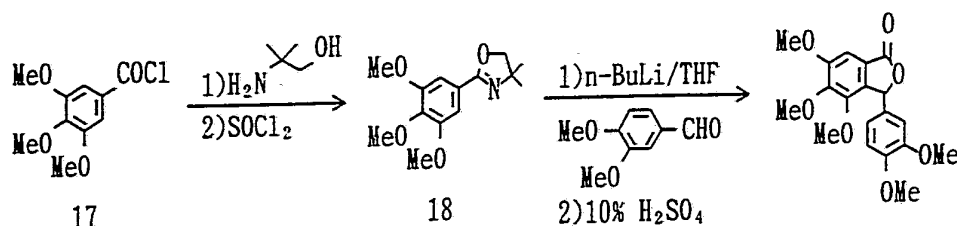
VII-2



VII-3

参考例 16

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6-トリメトキシ-1(3H)-イソベンゾフラノン: VI-1 の合成



VI-1

工程-1 (4,4-ジメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-オキサゾリン: 18)

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 12.5 g (140 mmol) の乾燥塩化メチレン 50 ml 溶液に、氷冷下、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (17) 16.2 g (70 mmol) の乾燥塩化メチレン 40 ml 溶液を 30 分間で滴下する。滴下終了後、更に 45 分間攪拌した後、反応液をガラスフィルターで濾過する。濾過物を、塩化メチレンで洗浄し、濾過液と洗浄液を合わせ減圧濃縮する。残渣を乾燥トルエン 30 ml に溶解し、氷冷下、塩化チオニル 6.64 ml (91.0 mmol) を滴下する。室温に戻しながら更に 45 分間攪拌した後、氷 (20 g) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH 18 g/水 60 ml) を加えトルエンで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を n-ヘキサン 70 ml より結晶化して目的とする化合物 18 を 16.8 g (90.6%) 得る。

融点: 87~89℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.39(6H, s) 3.88(3H, s) 3.91(6H, s) 4.10(2H, s) 7.20(2H, s) ppm.

工程-2 (VI-1の合成)

窒素気流下、 -30°C の冷媒で冷却した化合物18 (16.8g、63.4mmol)の乾燥THF100ml溶液に、1.68N *n*-BuLi-*n*-ヘキサン溶液40.0ml (97.2mmol)を15分間かけて滴下する。滴下終了後同温にて更に45分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド11.6g (69.7mmol)の乾燥THF30ml溶液を滴下する。室温に戻しながら1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)と水(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を10%硫酸70mlに溶解し30分間加熱還流する。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した残渣をメタノール80mlより結晶化して目的とする化合物(VI-1)を20.6g (90.4%)得る。

融点: $141\sim 142^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.52(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.32(1H, s) 6.72(1H, s) 6.86(2H, s) 7.21(1H, s) ppm.

参考例17-20

参考例16と同様に反応を行なって、化合物VI-5, 6, 7, 8を得る。以下にそれぞれの収率と物性値を示す。

参考例17 (VI-5) ; 収率: 80% (2工程通算)

融点: $107\sim 108^\circ\text{C}$ (エーテル)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.60(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.29(1H, s) 7.02~7.18(3H, m) 7.20(1H, s) ppm.

参考例 18 (VI-6) ; 収率 : 79% (2工程通算)

融点 : 125~127°C (エーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.62(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 7.15(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz) 7.20(1H, s) 7.39(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.45(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) ppm.

参考例 19 (VI-7) ; 収率 : 88% (2工程通算)

融点 : 119~121°C (エーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.56(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.24(4H, s) 6.25(1H, s) 6.72~6.88(3H, m) 7.19(1H, s) ppm.

参考例 20 (VI-8) ; 収率 : 82% (2工程通算)

融点 : 121~122.5°C (エーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.56(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 6.89~7.09(3H, m) 7.20(1H, s) ppm.

参考例 21

4,6-ジヒドロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-4-オキソチエノ[2,3-c]フラン: VI-2の合成

工程-1 (4-メチルチオフエン-3-カルボン酸: 19

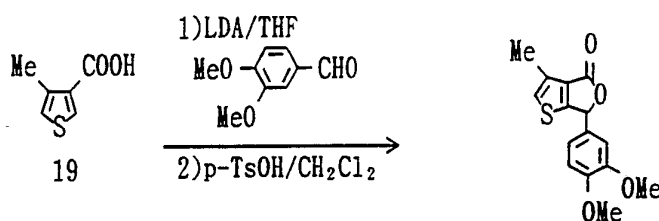
3-シアノ-4-メチルチオフエン [J. W. Terpstra and A. M. von Leusen, J. Org. Chem., 51, 230(1986)] 8.30 g (67.4 mmol) と濃塩酸 83 ml の混合物を、40 時間加熱還流する。冷却後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去した残渣を石油エーテルで洗浄し、6.40 g の目的とする化合物 19 を得る。更に、洗浄液の溶媒を留去し水 5 ml、酢酸 5 ml、濃硫酸 5 ml を加え、135°C で 3.5 時間攪拌する。冷却後、エーテルで抽出する。このエーテル層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、

この水層を希塩酸で酸性にした後、再度エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去した残渣を石油エーテルで洗浄し、1.57gの目的とする化合物19を得る。(合計収率83%)

融点: 137~138℃

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.49(3H, d, $J=0.8\text{Hz}$) 6.94~6.98(1H, m) 8.24(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$) ppm.

工程-2(VI-2)



VI-2

窒素気流下、-78℃に冷却したジイソプロピルアミン11.6g (114mmol)の乾燥THF150ml溶液に、1.66M n-BuLi-n-ヘキサン溶液68.9ml (114mmol)を滴下する。滴下終了後、0℃にて更に30分間攪拌した後、-78℃に冷却する。冷却した反応液に上記4-メチル-3-チオフェンカルボン酸19 (7.40g、52.0mmol)の乾燥THF50ml溶液を滴下した後、0℃にて30分間攪拌し、再度-78℃に冷却する。冷却した反応液に3,4-ジメトキシベンズアルデヒド8.65g (52.1mmol)の乾燥THF50ml溶液を10分間かけて滴下する。滴下終了後、同温にて更に100分間攪拌する。反応液に氷と6N塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去

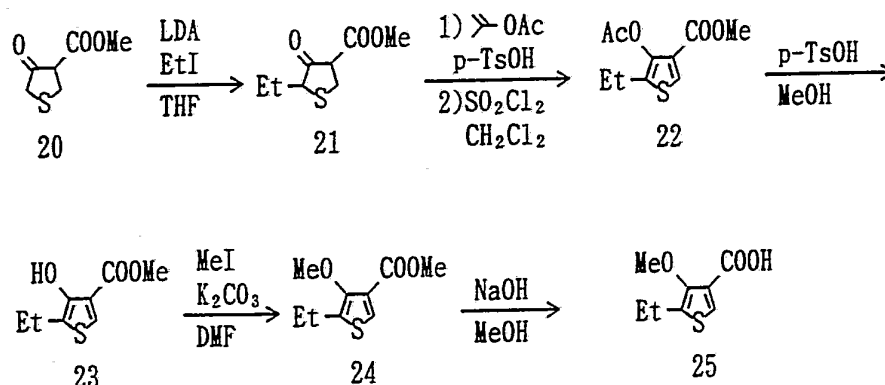
した残渣を乾燥塩化メチレン50mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物740mg (3.87mmol)を加え、室温下1時間攪拌する。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を石油エーテルで洗浄し、目的のラクトン体VI-2を13.5g (89%) 得る。

融点: 155.5~158℃

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.44(3H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 6.43(1H, s) 6.77~7.04(4H, m) ppm.

参考例22-23

VI-3, 4の合成



工程-1 (テトラヒドロ-5-エチル-4-オキシチオフエン-3-カルボン酸メチル: 21)

窒素気流下、-78℃に冷却したジイソプロピルアミン33.4g (330mmol)の乾燥THF300ml溶液に、1.66M n-BuLi-n-ヘキサン溶液199ml (330mmol)を滴下する。滴下終了後、0℃にて更に30分間攪拌した後、-78℃に冷却する。冷却した反応液にテトラヒドロ-4-オキシチオフエン-3-カルボン酸メチル20 [O. Hromatka, D. Binder and K. Eichinger, Monatsh. Chem., 104, 1520(1973)] 24.0g

(150 mmol) の乾燥 THF 30 ml 溶液を滴下した後、 -30°C にて 30 分間攪拌し、同温度でヨウ化エチル 23.4 g (150 mmol) を 10 分間かけて滴下する。滴下終了後、 -20°C にて更に 2 時間攪拌する。反応液に氷と 6 N 塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル：n-ヘキサン=4：1）し、目的とする化合物 21 を油状物質として 13.6 g (48%) 得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.63~2.12(2H, m) 3.66~3.70(2H, m) 3.77(3H, s) 4.12~4.22(1H, m) 10.98(1H, s) ppm.

工程-2 (4-アセトキシ-5-エチルチオフエン-3-カルボン酸メチル：22)

前記化合物 21 (13.6 g、72.2 mmol) と酢酸イソプロペニル 41 ml と p-トルエンスルホン酸・1水和物 50 mg を混合し、22 時間加熱還流する。減圧下、過剰の酢酸イソプロペニルと生成するアセトン进行を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル：n-ヘキサン=4：1）し、油状物質 17.2 g を得る。これを乾燥塩化メチレン 150 ml 溶液に溶解し、 -20°C にて塩化スルフリル 11.7 g (86.6 mmol) を 30 分間で加える。同温度で 1 時間攪拌した後、室温で一晩放置する。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して目的とする化合物 22 を油状物質として 14.7 g (88%) 得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.24(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.35(3H, s) 2.69(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.81(3H, s) 7.89(1H, s) ppm.

工程-3 (5-エチル-4-ヒドロキシチオフエン-3-カルボン酸メチル)

ル：23)

前記化合物22 (14.8 g、64.9 mmol) の乾燥メタノール41 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物250 mgを加え、22時間加熱還流する。減圧下、メタノールを留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して目的とする化合物23を油状物質として10.4 g (86%) 得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.25(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.74(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.90(3H, s) 7.71(1H, s) 8.52(1H, s) ppm

工程-4 (5-エチル-4-メトキシチオフエン-3-カルボン酸メチル：24)

前記化合物23 (10.1 g、50.0 mmol) の乾燥DMF 100 ml 溶液に、炭酸カリウム9.71 g (70.3 mmol)、ヨウ化メチル9.97 g (70.2 mmol)を加え、70°Cで2時間加熱攪拌する。冷却後、希塩酸、氷の混合物中にあけ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去した残渣を減圧蒸留して目的とする化合物24を油状物質として6.36 g (59%) 得る。

沸点：86~93°C (3 mmHg)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.26(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) 2.78(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 7.81(1H, s) ppm

工程-5 (5-エチル-4-メトキシチオフエン-3-カルボン酸：25)

前記化合物24 (6.36 g、31.8 mmol) のメタノール50 ml 溶液に、10%水酸化ナトリウム水溶液20 mlを加え、35分間加熱還流する。冷却後、希塩酸、氷を加え、酢酸エチルで抽出する。この抽出液を水で洗

浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（塩化メチレン：メタノール＝19：1）し、目的とする化合物25を4.74g（80％）得る。

融点：109～112℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.29(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.72(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.89(3H, s) 7.99(1H, s) ppm

工程－6

参考例21の工程－2と同様に反応を行なって、4－メトキシ－3－チオフェンカルボン酸（J. B. Press, C. M. Hofmann and S. R. Safir, J. Org. Chem., 44, 3292(1979)）、5－エチル－4－メトキシチオフェン－3－カルボン酸25より、それぞれ化合物VI－3、VI－4を得る。以下にそれぞれの収率と物性を示す。

参考例22（VI－3）；収率：45％（2工程通算）

融点：158.5～160.5℃（エーテル）

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.94(3H, s) 6.34(2H, s) 6.76~6.96(3H, m) ppm.

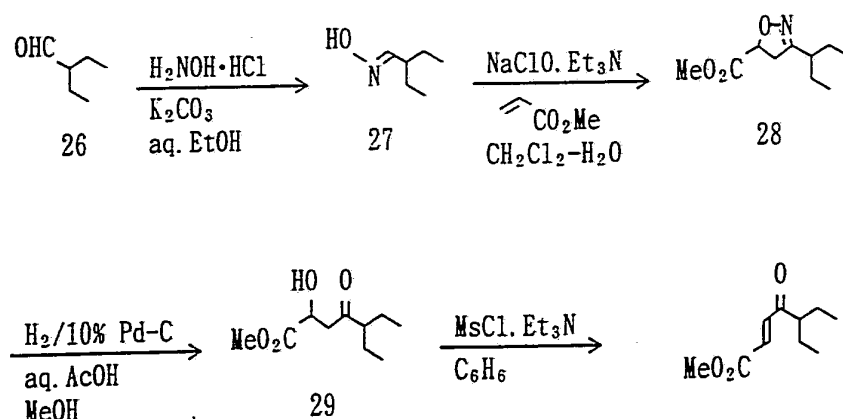
参考例23（VI－4）；収率：86％（2工程通算）

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.24(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.68~2.83(2H, m) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 4.13(3H, s) 6.30(1H, s) 6.78~6.94(3H, m) ppm.

次に、化合物（VII）を製造するための参考例を示す。

参考例24

（E）－5－エチル－4－オキソ－2－ヘプテン酸メチル：VII-2の合成



VII-2

工程-1 ((2-エチルブチリデン) アザノール: 27)

ヒドロキシルアミン・塩酸塩 30.6 g (440 mmol) と炭酸カリウム 33.1 g (240 mmol) の 250 ml 水溶液に、氷冷下、(2-エチル)ブチルアルデヒド 40.0 g (400 mmol) の 99% エタノール 250 ml 溶液を滴下する。滴下終了後室温に戻しながら 1.5 時間攪拌した後、反応液に氷水 500 ml を加え、エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とする化合物 27 の粗生成物を油状物質として 48.1 g 得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程-2 (3-(1-エチル)プロピル-5-(メトキシカルボニル)-2-イソオキサゾリン: 28)

氷冷下、約 10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 400 ml (約 600 mmol) 及び、アクリル酸メチル 40.0 ml (440 mmol) とトリエチルアミン 5.57 ml (40 mmol) の塩化メチレン 150 ml 溶液の混合物に、激しく攪拌しながら、前記オキシム 27 の粗生成物 48.1 g の塩化メチレン 150 ml 溶液を滴下する。滴下終了後室温に戻しながら 2 時間攪拌した後、

反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した残渣を減圧蒸留して目的とする化合物 28 を油状物質として 60.2 g (75.7%, 2 工程通算) 得る。

沸点: 95~97°C (1 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.88(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 0.89(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.33~1.71(4H, m) 2.36~2.53(1H, m) 3.13(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$) 3.14(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 3.79(3H, s) 4.99(1H, dd, $J=9.6\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$) ppm.

工程-3 (5-エチルー2-ヒドロキシ-4-オキソヘプタン酸メチル: 29)

前記イソオキサゾリン 28 (45.4 g, 228 mmol) をメタノール 200 ml、水 40 ml、酢酸 40 ml の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素 1.36 g を加えて水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌する。パラジウム-炭素を濾別した反応液に水 200 ml を加え、エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とする化合物 29 の粗生成物を油状物質として 42.3 g 得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程-4 (VII-2)

前記ヒドロキシケトン 29 の粗生成物 42.3 g とトリエチルアミン 139 ml (838 mmol) の乾燥ベンゼン 200 ml 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホン 24.3 ml (24.3 ml) を加え、室温に戻して終夜攪拌する。反応液に水 300 ml を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、2 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した残渣を減圧蒸留して目的とする化合物 VII-2 を油状物質として 32.1 g (76.5%, 2 工程通算) 得る。

沸点：64～67℃（0.5mmHg）

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.86(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.42~1.80(4H, m) 2.51~2.70(1H, m) 3.82(3H, s) 6.72(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) 7.19(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) ppm.

参考例 25-26

VII-1 及び VII-3

参考例 24 と同様の反応を行なって、化合物 VII-1、3 を得る。以下にそれぞれ物性を示す。

参考例 25 (VII-1) ; 沸点：87～90℃（8mmHg）

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.14(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 2.67(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 3.81(3H, s) 6.69(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) 7.09(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) ppm.

参考例 26 (VII-3) ; 沸点：75～76℃（0.8mmHg）

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.86(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.19~1.50(4H, m) 1.79~1.96(1H, m) 2.54(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 3.82(3H, s) 6.67(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) 7.09(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) ppm.

実施例 50

実施例 1 にて製造される化合物 (I-1) の C 法による合成例

工程-1 (1, 2-ジヒドロ-1, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-2-(メトキシカルボニル)-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン: VIII-1)

窒素気流下、 $(\text{TMS})_2\text{NH}$ 10.6ml (50.4mmol) の乾燥 THF 35ml 溶液に、氷冷下、1.68M $n\text{-BuLi}$ - n -ヘキサン溶液 30ml (50.4mmol) を滴下する。滴下終了後、同温にて更に 20 分間攪拌した後、-78℃ に冷却する。冷却した反応液に、参考例 16 にて製造したラクトン VI-1 (9.00g、25.0mmol) の乾燥塩化メチレン 25

ml溶液を20分間かけて滴下する。更に25分間攪拌した後、参考例26にて製造した不飽和ケトエステルVII-3 (5.45 g、27.5 mmol)の乾燥THF 20 ml溶液を20分間かけて滴下する。滴下終了後、HMPA 8.8 ml (27.5 mmol)を加え0℃まで昇温する。氷冷下2.5時間攪拌した反応液に氷と2 N塩酸50 mlを加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をメタノール35 mlより結晶化し、得た結晶を更にメタノール30 mlで2回再結晶を行ない、目的とする化合物VIII-1を8.93 g (63.9%)得る。

融点：132～133℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.65(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 0.69(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 0.80~1.29 (5H, m) 2.03(1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 7.0Hz) 2.31(1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 6.4Hz) 3.40(3H, s) 3.67(3H, s) 3.81(3H, s) 3.86(3H, s) 3.88(1H, s) 3.94(3H, s) 3.99(3H, s) 5.73(1H, s) 6.43(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz) 6.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.14(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.54(1H, s) ppm.

工程-2 (I-1)

窒素雰囲気下、前記化合物VIII-1 (8.93 g、160 mmol)の乾燥塩化メチレン40 ml溶液に、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.56 ml、208 mmol)の乾燥塩化メチレン7 ml溶液を10分間で滴下し、同温にて更に17分間攪拌する。反応液に、トリエチルアミン4.0 ml (28.8 mmol)を加え、室温で10分間攪拌する。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、1 N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をメタノール30 mlより結晶化し、得た結晶を更にメタノール30 mlで再結晶を行ない、目的とする化合物I-1を8.32 g (96.3%)得る。

融点：127.5～128.5℃

実施例 51

実施例 4 にて製造される化合物 (I-4) の C 法による合成例

工程-1 (1,2-ジヒドロ-1,4-ジヒドロキシ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン:VIII-4)

窒素気流下、 $(\text{TMS})_2\text{NH}$ 21.2ml (50.0mmol、2.0eq.) の乾燥 THF 10ml 溶液に、氷冷下、1.68M $n\text{-BuLi}$ - n -ヘキサン溶液 59.6ml (50.0mmol、2.0eq.) を滴下する。滴下終了後、同温にて更に 20 分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。冷却した反応液に参考例 16 にて合成したラクトン VI-1 (18.0g、50.0mmol) の乾燥 DMF 80ml 溶液を 30 分間かけて滴下する。更に 20 分間攪拌した後、参考例 24 にて合成した不飽和ケトエステル VII-2 (11.0g、60.0mmol、1.2eq.) の乾燥 THF 40ml 溶液を 12 分間かけて滴下する。滴下終了後、同温にて更に 25 分間攪拌した後、35 分間かけて 0°C まで昇温する。氷冷下 3.5 時間攪拌した反応液に氷と 2N 塩酸 100ml を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をメタノール 100ml より結晶化し、得た結晶を更にメタノール 100ml で再結晶を行ない、目的とする化合物 VIII-4 を 15.1g (55.4%) 得る。

融点：156～157℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.19(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 0.75(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.13~1.72 (4H, m) 2.35~2.51(1H, m) 3.42(3H, s) 3.65 (3H, s) 3.79(3H, s) 3.86(3H, s) 3.94(3H, s) 3.96(1H, s) 3.99(3H, s) 5.76(1H, s) 6.42(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz) 6.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.14(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.56(1H, s) ppm.

工程-2 (化合物 I-4)

窒素雰囲気下、前記化合物VIII-4 (15.1g、27.7mmol) の乾燥塩化メチレン150ml溶液に、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 4.43ml (36.0mmol、1.3eq.) の乾燥塩化メチレン20ml溶液を7分間で滴下し、同温にて更に10分間攪拌する。反応液に、トリエチルアミン9.64ml (69.3mmol、2.5eq.) を加え、室温で5分間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を90%含水エタノール60mlより結晶化し、得た結晶を更に80%含水エタノール50mlより再結晶を行ない、目的とする化合物I-4を11.3g (77.3%) 得る。

融点: 113~114°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.82(3H, t, $J=8\text{Hz}$) 0.83(3H, t, $J=8\text{Hz}$) 1.42~1.60(2H, m) 1.64~1.81(2H, m) 2.78~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.72(1H, s) 14.18 (1H, s) ppm.

実施例 52~61

実施例50のC法に従い、以下の実施例化合物を合成する。

実施例 52: 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシー-6-メトキシカルボニル-3-メチル-5-(1-オキソプロピル)ベンゾ[b]チオフェン

化合物VI-2 (参考例21) 及び化合物VII-1 (参考例25) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 53: 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシー-6-メトキシカルボニル

ー3-メチルベンゾ [b] チオフェン

化合物VI-2 (参考例21) 及び化合物VII-3 (参考例26) を使用し、標題化合物を得る。

上記化合物の構造を以下の表10にまとめ、またその物性値を以下の表18に示す。

実施例 54 : 7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-メトキシカルボニル-5-(1-オキソプロピル)ベンゾ [b] チオフェン

化合物VI-3 (参考例22) 及び化合物VII-1 (参考例25) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 55 : 7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェン

化合物VI-3 (参考例22) 及び化合物VII-3 (参考例26) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 56 : 7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-エチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-メトキシカルボニル-5-(1-オキソプロピル)ベンゾ [b] チオフェン

化合物VI-4 (参考例23) 及び化合物VII-1 (参考例25) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 57 : 7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-エチル-5-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェン

化合物VI-4 (参考例23) 及び化合物VII-3 (参考例26) を使用し、標題化合物を得る。

上記化合物の構造を以下の表 10 にまとめ、またその物性値を以下の表 19 に示す。

実施例 58 : 1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

化合物VI-5 (参考例 17) 及び化合物VII-3 (参考例 26) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 59 : 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

化合物VI-6 (参考例 18) 及び化合物VII-3 (参考例 26) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 60 : 1-[3, 4-(エチレンジオキシ)フェニル]-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

化合物VI-7 (参考例 19) 及び化合物VII-3 (参考例 26) を使用し、標題化合物を得る。

実施例 61 : 3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

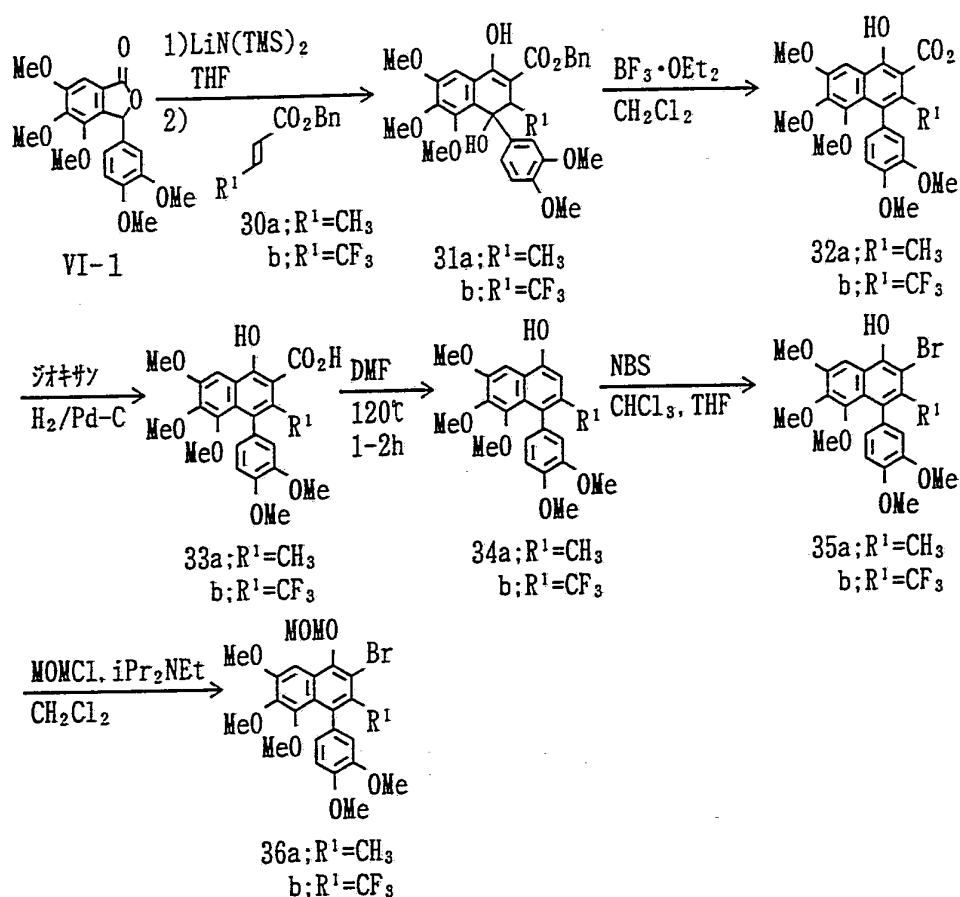
化合物VI-8 (参考例 20) 及び化合物VII-3 (参考例 26) を使用し、標題化合物を得る。

上記化合物の構造を以下の表 11 にまとめ、またその物性値を以下の表 20 に示す。

次に、別法にて本発明化合物を製造するための方法を説明する。

参考例 27

3-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメ
トキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 36aの合
成



工程-1 (3-(ベンジルオキシ)カルボニル-1,2-ジヒドロ-1,
4-ジヒドロキシー-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-
6,7,8-トリメトキシナフタレン: 31a)

窒素気流下、(TMS)₂NH (34.7 ml、165 mmol) の乾燥 THF 100 ml 溶液に、氷冷下、1.65 M n-BuLi-n-ヘキサン溶液 100 ml (165 mmol) を滴下する。滴下終了後、同温にて更に 20 分間

撈拌した後、 -78°C に冷却する。冷却した反応液に参考例16にて製造したラクトンVI-1 (29.7 g、82.5 mmol) の乾燥塩化メチレン100 ml溶液を15分間かけて滴下する。更に10分間撈拌した後、クロトン酸ベンジル30a (14.4 g、82.5 mmol) の乾燥THF 35 ml溶液を10分間かけて滴下する。滴下終了後、 0°C まで昇温し、氷冷下2.5時間撈拌する。反応液に氷と2N塩酸50 mlを加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物31aの粗生成物を油状物質として35 g得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程-2 (3-(ベンジルオキシ)カルボニル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 32a)

窒素雰囲気下、上記得た化合物31aの粗生成物35 gの乾燥塩化メチレン400 ml溶液に、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20.3 ml、165 mmol) を加え、室温に戻しながら終夜撈拌をする。反応液にトリエチルアミン23 mlを加え室温で10分間撈拌した後、水を加えて塩化メチレンで抽出する。抽出液を、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を塩化メチレン-メタノールより結晶化し、目的とする化合物32aを37.4 g (87.3%) 得る。

融点: $153 \sim 154^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.18(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.01(3H, s) 5.44(2H, s) 6.67~6.74(2H, m) 6.88(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) 7.32~7.50(5H, m) 7.62(1H, s) 12.25(1H, s) ppm

工程-3 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシ-3-ナフトエ酸: 33a)

水素雰囲気下、化合物 32a (36.9 g、71.1 mmol) の 1, 3-ジオキサン 300 ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 1.0 g を加え、室温で 1 時間 10 分攪拌する。パラジウム-炭素を濾別した反応液を減圧濃縮し、メタノールより結晶化を行って、目的とする化合物 33a を 29.6 g (97.3%) 得る。

融点: 185~187°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.28(3H, s) 3.26(3H, s) 3.86(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.77(2H, m) 6.93(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) 7.65(1H, s) 12.29(1H, s) ppm.

工程-4 (1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシー-2-メチル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン: 34a)

窒素雰囲気下、化合物 33a (25.5 g、59.6 mmol) の乾燥 DMF 100 ml 溶液を 125°C で 1 時間 50 分攪拌する。反応液に水 200 ml を徐々に加え、析出した結晶を濾取する。得た結晶を更に THF-メタノールより再結晶して目的とする化合物 34a を 20.5 g (89.6%) 得る。

融点: 201~202°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.02(3H, s) 3.29(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.56(1H, br. s) 6.68(1H, s) 6.72~6.78(2H, m) 6.91(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.37(1H, s) ppm.

工程-5 (3-ブロモ-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシー-2-メチル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン: 35a)

窒素雰囲気下、化合物 34a (8.00 g、20.8 mmol) のクロロホルム 80 ml-THF 40 ml 混合溶液に -78°C に於て、N-ブロモコハク酸イミド 3.71 g (20.8 mmol) を加える。同温にて 35 分間攪拌し

た後、室温に戻しながら更に1時間40分撈拌する。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物35aの粗生成物を油状物質として10.5g得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程-6 (3-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン:36a)

先に得た化合物35aの粗生成物の塩化メチレン150ml溶液にジイソプロピルエチルアミン7.96ml(45.8mmol)とクロロメチルメチルエーテル3.20ml(41.6mmol)を加え、終夜撈拌する。反応液にメタノール10mlを加えた後、減圧下、塩化メチレンを留去する。残渣を酢酸エチルで溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧カラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル200g;酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)して目的とする化合物36aを油状物質として10.3g(97.9%)得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.18(3H, s) 3.27(3H, s) 3.79(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.27(2H, s) 6.69~6.76(2H, m) 6.92(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) 7.44(1H, s) ppm.

参考例28

3-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-2-(トリフルオロメチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン:36bの合成

上記参考例27と同様の反応を行って化合物36bを得る。以下に化合物36bとその合成中間体の物性値を示す。

・ 32b ; 収率 80.9% (2工程通算)

融点 : 147~148°C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.20(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.94(3H, s) 4.0
3(3H, s) 5.39(2H, s) 6.81(1H, s) 6.85(2H, s) 7.35~7.49(5H, m) 7.61(1H, s)
10.54(1H, s) ppm

・ 33b ; 収率 : 定量的

融点 : 154~156°C (分解) (THF-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.24(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.96(3H, s) 4.0
5(3H, s) 6.85(1H, br. s) 6.89(2H, s) 7.65(1H, s) 10.82(1H, s) ppm

・ 34b ; 収率 74.2%

融点 : 230~231°C (THF-メタノール)

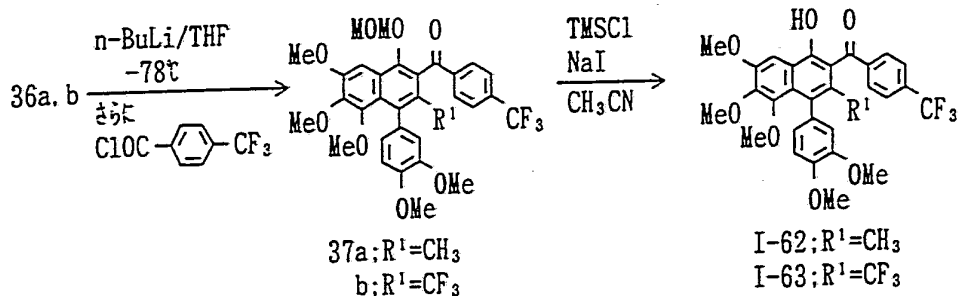
$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.0
3(3H, s) 6.07(1H, br. s) 6.79~6.91(3H, m) 7.07(1H, s) 7.43(1H, s) ppm.

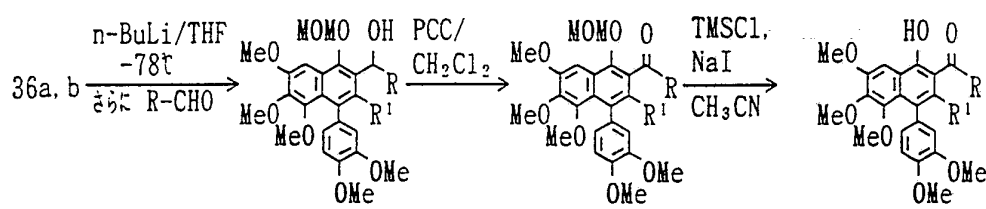
・ 36b ; 収率 64.0% (2工程通算) 油状物質

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.21(3H, s) 3.79(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.9
4(3H, s) 4.03(3H, s) 5.30(2H, s) 6.75~6.90(3H, m) 7.52(1H, s) ppm

実施例 62

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-
3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6,7,8-トリメト
キシナフタレン: I-62の合成



38a-b; R¹=CH₃, R=-CHEt₂a-c; R¹=CH₃, R=-CH₂CHEt₂b-b; R¹=CF₃, R=-CHEt₂b-c; R¹=CF₃, R=-CH₂CHEt₂39a-b; R¹=CH₃, R=-CHEt₂a-c; R¹=CH₃, R=-CH₂CHEt₂b-b; R¹=CF₃, R=-CHEt₂b-c; R¹=CF₃, R=-CH₂CHEt₂I-64; R¹=CH₃, R=-CHEt₂I-65; R¹=CH₃, R=-CH₂CHEt₂I-66; R¹=CF₃, R=-CHEt₂I-67; R¹=CF₃, R=-CH₂CHEt₂

工程-1 (1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-2-メチル-3-[(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン: 37a)

窒素気流下、参考例27にて製造した化合物36a (2.42g、4.77mmol)の乾燥THF50ml溶液に、-78℃に於て、1.66M n-BuLi-n-ヘキサン溶液3.74ml (6.21mmol)を滴下する。滴下終了後、同温にて更に30分間攪拌した後、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド2.00g (9.54mmol)を加える。更に30分間攪拌した後、室温に昇温しながら30分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して目的とする化合物 37aの粗生成物を油状物質として2.9g得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程-2 (I-62)

窒素気流下、前記化合物37aの粗生成物と、ヨウ化ナトリウム1.43g (9.53mmol)の乾燥アセトニトリル40ml溶液に、氷冷下塩化ト

リメチルシラン 1.20 ml (9.53 mmol) を加え、50 分間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー精製（メルク社、ローバークラム、サイズ C；アセトン：n-ヘキサン＝1：2）し、更にイソプロピルエーテルより結晶化して目的とする化合物 I-62 を 1.23 g (46.3%、2 工程通算) 得る。

本実施例化合物の構造を表 21 に、またその物性値を以下の表 22 に示す。

実施例 63

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6,7,8-トリメトキシナフタレン：I-63 の合成

実施例 62 における化合物 I-62 の合成の時と同様に反応を行い、参考例 28 にて製造した化合物 36b より化合物 I-63 を得る。

本実施例化合物の構造を表 21 に、またその物性値を以下の表 22 に示す。

実施例 64

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキシノブチル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン：I-64 の合成

工程-1 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-ヒドロキシノブチル)-4-メトキシメトキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン：38a-b)

窒素気流下、参考例 27 にて合成した化合物 36a (4.90 g、9.

6.6 mmol) の乾燥 THF 200 ml 溶液に、 -78°C に於て、1.66 M *n*-BuLi-*n*-ヘキサン溶液 7.57 ml (12.6 mmol) を滴下する。滴下終了後、同温にて更に 30 分間攪拌した後、2-(エチル)ブチルアルデヒド 2.37 ml (19.3 mmol) を加える。更に 15 分間攪拌した後、室温に昇温しながら 1 時間 40 分攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧カラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル 200 g ; 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3 ~ 1 : 2) して目的とする化合物 38a-b を 3.91 g (76.5%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.73(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 0.99(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.03~1.20 (2H, m) 1.50~1.97(3H, m) 2.14&2.15 (total 3H, each s) 2.12~2.32 (1H, m) 3.28(3H, s) 3.72(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03~5.25(3H, m) 6.68~6.77(2H, m) 6.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.18 (1H, s) ppm.

工程-2 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-メトキシメトキシ-2-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン : 39a-b)

前記化合物 38a-b (3.20 g, 7.37 mmol) の塩化メチレン 100 ml 溶液に、ピリジニウムクロクロメート (PCC) 4.78 g (22.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌する。エーテル 200 ml を加えた反応液をセライト濾過する。減圧濃縮した残渣を中圧カラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル 200 g ; 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) して目的とする化合物 39a-b を油状物質として 2.88 g (90.0%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 0.97(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.48~1.95 (4H, m) 1.90(3H, s) 2.83~2.92(1H, m) 3.29(3H, s) 3.64(3H, s) 3.85(3H, s)

3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.06(2H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.92(1H, d, J=8.8Hz) 7.46(1H, s) ppm.

工程-3 (I-64の合成)

窒素気流下、前記化合物39a-b (2.88g、5.44mmol) と、ヨウ化ナトリウム2.45g (16.3mmol) の乾燥アセトニトリル60ml溶液に、塩化トリメチルシラン2.06ml (16.4mmol) を氷冷下加え、20分間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー精製（メルク社、ローバーカラム、サイズC (2本) ; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) し、更にn-ヘキサンより結晶化して目的とする化合物I-64を1.30g (49.2%) 得る。

本実施例化合物の構造を表21に、またその物性値を以下の表22に示す。

実施例65~67

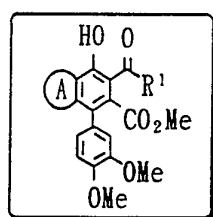
実施例64と同様の反応を行って、参考例27又は28にて合成した化合物36a又は36bより、以下の実施例化合物を合成した。なお、これらの化合物の構造を表21にまとめ、またその物性値は以下の表23に示す。

実施例 65: 1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

実施例 66: 1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン

実施例 67: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン

表 10



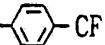
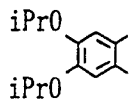
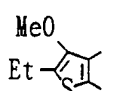
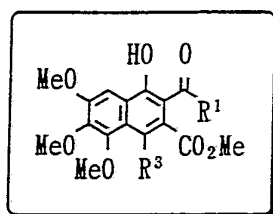
(合成法) A環	R ¹	-Et	-CH ₂ CH ₂ Et	-CH ₂ CH ₂ Et	 -Cl	 -CF ₃
(B)		実施例32	実施例33		実施例34	
(B)		実施例35		実施例36	実施例37	
(B)		実施例38		実施例39	実施例40	
(C)		実施例52		実施例53		
(C)		実施例54		実施例55		
(C)		実施例56		実施例57		

表 1 1



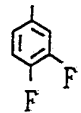
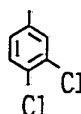
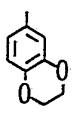
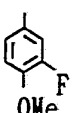
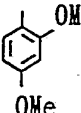
(合成法) R^3 \ R^1		-Et	-CH ₂ CHEt ₂	 -CF ₃
(C)			实施例58	
(C)			实施例59	
(C)			实施例60	
(C)			实施例61	
(B)		实施例41	实施例42	实施例43

表 1 2

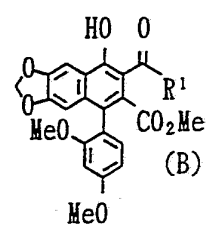
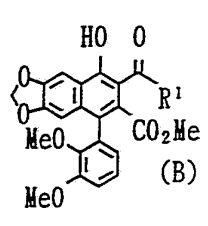
(合成法) R^1		-Et	-CH ₂ CHEt ₂	 -CF ₃
	(B)	实施例44	实施例45	实施例46
	(B)	实施例47	实施例48	实施例49

表 1 3

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl ₃) ppm	I R ν_{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
3 2	169~170 (塩化メチル- メタノール)	1. 19(3H, t, J=7. 2Hz), 2. 81~2. 91(2H, m), 3. 52(3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 95(3H, s), 6. 06(2H, s), 6. 72(1H, s), 6. 79~6. 92(3H, m), 7. 81(1H, s), 14. 36(1H, s)	1724, 1619, 1582, 1459, 1175, 1038, 1025
3 3	151~152 (塩化メチル- メタノール)	0. 84(6H, t, J=7. 2Hz), 1. 45~1. 80(4H, m), 3. 49(3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 96(3H, s), 6. 06(2H, s), 6. 75~6. 97(4H, m), 7. 80(1H, s), 13. 98(1H, s)	1725, 1618, 1583, 1515, 1459, 1039, 1027
3 4	201~202 (塩化メチル- メタノール)	2. 86(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 93(3H, s), 6. 09(2H, s), 6. 72~6. 95(4H, m), 7. 35~7. 62(4H, m), 7. 82(1H, s), 12. 12(1H, s)	1732, 1714, 1619, 1590, 1516, 1459, 1039, 1027
3 5	158~159 (メタノール)	1. 18(3H, t, J=7. 2Hz), 2. 79~2. 90(2H, m), 3. 52(3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 95(3H, s), 4. 32(4H, s), 6. 79~6. 95(4H, m), 7. 95(1H, s), 14. 57(1H, s)	1722, 1612, 1581, 1503, 1422, 1180
3 6	159~160 (メタノール)	0. 83(6H, t, J=7. 4Hz), 1. 24~1. 38(4H, m), 1. 20~2. 12(1H, m), 2. 72(2H, d, J=7. 2Hz), 3. 51(3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 95(3H, s), 4. 33(4H, s), 6. 80(1H, s), 6. 82~6. 93(3H, m), 7. 95(1H, s), 14. 37(1H, s)	1725, 1613, 1581, 1503, 1423, 1178, 1069, 1024
3 7	159~161 (塩化メチル- メタノール)	2. 86(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 93(3H, s), 4. 35(4H, s), 6. 72~6. 93(3H, m), 6. 99(1H, s), 7. 35~7. 61(4H, m), 7. 96(1H, s), 12. 43(1H, s)	1732, 1714, 1590, 1505, 1423, 1368, 1291, 1068

表 14

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	IR ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
38	120~121 (塩化メチル- メタノール)	1. 19(3H, t, J=7.2Hz), 1.25(3H, d, J=1.6Hz), 1.27 (3H, t, J=1.6Hz), 1.42(6H, d, J=6.0Hz), 2.80~2.91 (2H, m), 3.53(3H, s), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 4.28~4.40(1H, m), 4.66~4.78(1H, m), 6.75(1H, s), 6.82~6.98(3H, m), 7.85(1H, s), 14.49(1H, s)	1721, 1609, 1575, 1512, 1495, 1495, 1461, 1437, 1416, 1375, 1187
39	146~147 (塩化メチル- メタノール)	0.83(6H, t, J=7.4Hz), 1.25~1.45(16H, m), 2.00~ 2.13(1H, m), 2.73(2H, d, J=6.6Hz), 3.52(3H, s), 3.86 (3H, s), 3.97(3H, s), 4.28~4.40(1H, m), 4.66~4.78 (1H, m), 6.78(1H, s), 6.82~6.95(3H, m), 7.85(1H, s) 14.29(1H, s)	1722, 1608, 1575, 1512, 1495, 1461, 1437, 1417, 1374
40	137~138 (177° 塩化メチル- n-ヘキサノール)	1.29(6H, d, J=6Hz), 1.46(6H, d, J=6.0Hz), 2.77(3H, s), 3.83(3H, s), 3.94(3H, s), 4.31~4.43(1H, m), 4.70~4.82(1H, m), 6.76~6.95(4H, m), 7.64~7.76 (4H, m), 7.88(1H, s), 12.60(1H, s)	1732, 1713, 1605, 1578, 1513, 1499, 1463, 1437, 1409, 1370, 1321, 1172, 1136

表 15

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl ₃) ppm	IR ν_{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
4 1	127~128 (塩化メチル- メタノール)	1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.82~2.92(2H, m), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.42~6.51(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 7.72(1H, s), 14.60(1H, s)	1721, 1608, 1579, 1507, 1459, 1435, 1412, 1121
4 2	133~134 (メタノール)	0.83(3H, t, J=7.4Hz), 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.00~1.35(4H, m), 1.98~2.10(1H, m), 2.73(1H, d, J=1.6Hz), 2.76(1H, d, J=1.0Hz), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.71(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.45~6.50(2H, m), 6.98(2H, d, J=4.2Hz), 7.71(1H, s), 14.40(1H, s)	1724, 1608, 1580, 1207, 1507, 1487, 1460, 1434, 1412, 1376, 1141, 1060
4 3	136~137 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	2.70(3H, s), 3.24(3H, s), 3.74(3H, s), 3.81(3H, s), 3.91(3H, s), 4.05(3H, s), 6.36~6.49(2H, m), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.62~7.76(5H, m), 12.56(1H, s)	1734, 1710, 1608, 1581, 1508, 1486, 1460, 1321, 1134

表 16

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl ₃) ppm	I R ν_{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
44	145~146 (塩化メチルソ- メタノール)	1.17(3H, t, J=7.0Hz), 2.80~2.91(2H, m), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.88(3H, s), 6.03~6.05(2H, m), 6.50~6.57(2H, m), 6.62(1H, s), 6.98~7.02(1H, m), 7.79(1H, s), 14.33(1H, s)	1725, 1611, 1581, 1510, 1459, 1378, 1040
45	123~124 (塩化メチルソ- メタノール)	0.82(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.40(4H, m), 1.97~2.09(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.2Hz), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.87(3H, s), 6.04(2H, d, J=0.4Hz), 6.53~6.57(2H, m), 6.64(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 14.11(1H, s)	1726, 1611, 1581, 1510, 1459, 1379, 1173, 1040
46	119~120 (塩化メチルソ- メタノール)	2.78(3H, s), 3.68(3H, s), 3.85(3H, s), 6.08(2H, s), 6.50~6.55(2H, m), 6.79(1H, s), 6.96(1H, d, J=9.0Hz), 7.63~7.78(4H, m), 7.82(1H, s), 12.36(1H, s)	1732, 1611, 1586, 1510, 1459, 1406, 1367, 1321, 1133

表 17

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	I R $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1}
47	152~153 (塩化メチル- マグネシウム)	1.18(3H, t, J=7.4Hz), 2.79~2.90(2H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.04(2H, s), 6.65(1H, s), 6.69~6.72(1H, m), 6.99~7.14(2H, m), 7.80(1H, s), 14.20(1H, s)	1726, 1620, 1579, 1496, 1459, 1379, 1076, 1040
48	109~110 (塩化メチル- マグネシウム)	0.79(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.18(4H, m), 1.95~2.08(1H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.03(2H, s), 6.67~6.72(2H, m), 6.98~7.10(2H, m), 7.79(1H, s), 13.92(1H, s)	1726, 1620, 1597, 1579, 1497, 1459, 1436, 1402, 1377, 1075, 1039
49	156~157 (塩化メチル- マグネシウム)	2.80(3H, s), 3.66(3H, s), 3.92(3H, s), 6.08(2H, s), 6.07~6.65(1H, m), 6.76(1H, s), 6.95~7.11(2H, m), 7.62~7.77(4H, m), 7.83(1H, s), 12.30(1H, s)	1730, 1621, 1597, 1578, 1498, 1459, 1367, 1320, 1074

表 18

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
5 2	145~146 (<i>mp</i>)	1. 19(3H, t, J=7. 0Hz), 2. 69(3H, d, J=1. 3Hz), 2. 85(2H, q, J=7. 0Hz), 3. 58(3H, s), 3. 87(3H, s), 3. 95(3H, s), 6. 90~6. 94(3H, m), 6. 98(1H, d, J=1. 3Hz), 13. 80(1H, s)	3350~2380, 1724, 1619
5 3	124~126 (<i>mp</i>)	0. 83(6H, t, J=7. 3Hz), 1. 18~1. 38(4H, m), 1. 98~2. 11(1H, m), 2. 69(3H, d, J=1. 2Hz), 2. 72(2H, d, J=6. 8Hz), 3. 57(3H, s), 3. 87(3H, s), 3. 94(3H, s), 6. 91~6. 93(3H, m), 6. 98(1H, d, J=1. 2Hz), 13. 57(1H, s)	3420~2400, 1725, 1619

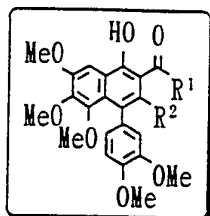
表 19

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl ₃) ppm	IR ν_{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
54	180~182 ($\Delta/\sim$)	1.22(3H, t, J=7.2Hz), 3.05(2H, q, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05(3H, s), 6.38(1H, s), 6.89~6.99(3H, m), 9.59(1H, s)	3446, 1722, 1678
55	127~129 ($\Delta/\sim$)	0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.31~1.49(4H, m), 1.92~2.14(1H, m), 2.97(2H, d, J=6.8Hz), 3.57(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 4.05(3H, s), 6.37(1H, s), 6.89~6.99(3H, m), 9.65(1H, s)	3440, 1725, 1672
56	115~117 ($\Delta/\sim$)	1.21(3H, t, J=7.4Hz), 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.86(2H, q, J=7.4Hz), 2.96(2H, q, J=7.4Hz), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 6.88~6.94(3H, m), 11.43(1H, s)	3410, 1722, 1621
57	油状物質	0.86(6H, t, J=7.4Hz), 1.23~1.43(7H, m), 1.94~2.13(1H, m), 2.80~2.93(4H, m), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 6.90~6.94(3H, m), 11.39(1H, s)	3404, 3260~2380, 1725, 1669, 1621

表 20

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	I R $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1}
58	110~112 (メタノール)	0.78~0.89(6H, m), 1.20~1.40(4H, m), 1.96~2.13(1H, m), 2.70(2H, d, J=6.6Hz), 3.27(3H, s), 3.48(3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 6.93~7.22(3H, m), 7.73(1H, s), 14.31(1H, s)	2940, 2840, 1729, 1603, 1572, 1514, 1487, 1460, 1432, 1411, 1377, 1126, 1114, 1057
59	122~124 (メタノール)	0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.18~1.42(4H, m), 1.95~2.13(1H, m), 2.70(2H, d, J=6.4Hz), 3.27(3H, s), 3.48(3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 7.13(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2940, 1730, 1605, 1572, 1489, 1460, 1433, 1412, 1380, 1144, 1126, 1106, 1061, 1030
60	139~141 (メタノール)	0.82(6H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.41(4H, m), 1.95~2.13(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.6Hz), 3.29(3H, s), 3.48(3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 4.29(4H, s), 6.70~6.87(3H, m), 7.71(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2935, 1728, 1605, 1582, 1503, 1488, 1460, 1432, 1410, 1375, 1300, 1280, 1131, 1069
61	121.5~123 (メタノール)	0.76~0.90(6H, m), 1.21~1.42(4H, m), 1.94~2.13(1H, m), 2.71(2H, d, J=6.6Hz), 3.26(3H, s), 3.47(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.87~7.14(3H, m), 7.72(1H, s), 14.32(1H, s)	2965, 2940, 1730, 1619, 1605, 1576, 1514, 1490, 1462, 1435, 1412, 1377, 1261, 1137, 1122, 1108, 1061, 1031

表 2 1



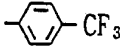
(合成法) R ² \ R ¹		-CHEt ₂	-CH ₂ CHEt ₂	 -CF ₃
-	-Me	実施例64	実施例65	実施例62
-	-CF ₃	実施例66	実施例67	実施例63

表 2 2

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
6 2	139~140 (177° 0.1° 0.1°)	1. 61(3H, s), 3. 31(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 90(3H, s), 3. 92(3H, s), 4. 03(3H, s), 6. 67(1H, d, J=8. 2Hz, 1. 8Hz), 6. 74(1H, dd, J=8. 2Hz, 1. 8Hz), 6. 90(1H, d, J=8. 2Hz), 7. 65(1H, s), 7. 72(2H, d, J=8. 0Hz), 7. 81 (2H, d, J=8. 0Hz), 11. 39(1H, s)	1606, 1581, 1512, 1485, 1463, 1420, 1364, 1324, 1170, 1135, 1070
6 3	215~217 (277° 0.1°)	3. 33(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 89(3H, s), 3. 94(3H, s), 4. 06(3H, s), 6. 77~6. 91(3H, m), 7. 66(1H, s), 7. 71 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 79(2H, d, J=8. 0Hz), 10. 08(1H, s)	1630, 1605, 1579, 1513, 1487, 1462, 1420, 1371, 1324, 1137, 1064, 1050
6 4	108~109 (n-4. 4°)	0. 84(3H, t, J=7. 4Hz), 0. 88(3H, t, J=7. 4Hz), 1. 50~ 1. 88(4H, m), 2. 18(3H, s), 3. 12~3. 29(1H, m), 3. 28 (3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 87(3H, s), 3. 95(3H, s), 4. 01 (3H, s), 6. 69~6. 81(2H, m), 6. 93(1H, d, J=8. 2Hz), 7. 60(1H, s), 12. 00(1H, s)	2964, 1608, 1582, 1513, 1486, 1463, 1411, 1359, 1136, 1070, 1036

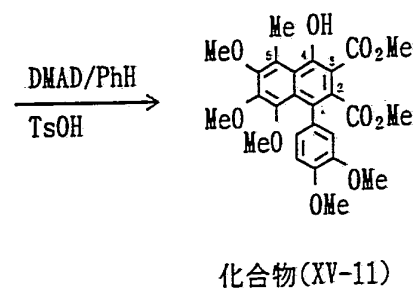
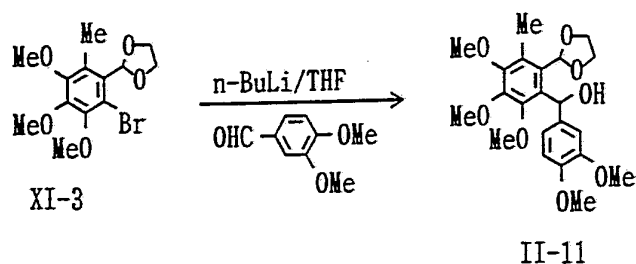
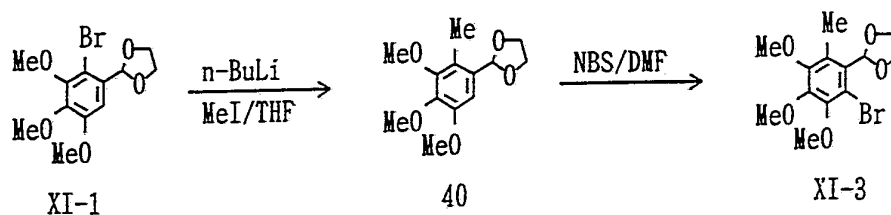
表 2 3

実施例番号	融点(°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	I R $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1}
6 5	油状物質	0.84(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.43(4H, m), 1.93~2.10(1H, m), 2.18(3H, s), 2.86(2H, d, J=6.8Hz), 3.28(3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.01(3H, s), 6.70~6.80(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, s), 12.57(1H, s)	3008, 2956, 2930, 1060, 1582, 1513, 1485, 1462, 1411, 1358, 1236, 1134, 1069
6 6	92~94 (n-ヘキサン)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.6Hz), 1.39~1.79(4H, m), 2.90~3.07(1H, m), 3.28(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.88(2H, s), 7.61(1H, s), 10.79(1H, s)	2962, 1640, 1606, 1578, 1514, 1488, 1462, 1413, 1371, 1159, 1128, 1056, 1026
6 7	93~94 (n-ヘキサン)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.17~1.35(4H, m), 1.76~1.90(1H, m), 2.80(2H, d, J=6.6Hz), 3.28(3H, s), 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.89(2H, s), 7.63(1H, s), 11.07(1H, s)	2960, 1635, 1604, 1580, 1512, 1488, 1462, 1411, 1371, 1158, 1124, 1056, 1025

次に、A環5位に置換基を有する本発明化合物の製造について説明する。

参考例 29

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-10-メチル-7,8,9-トリメトキシ-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシン-4-オン：IV-11の合成)



工程-1 (2-メチル-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール：40)

窒素気流下、参考例3の工程-1にて製造した化合物(XI-1) (20.0g、62.7mmol)の乾燥THF200ml溶液に、-78℃に於て、1.

6.8M *n*-BuLi-*n*-ヘキサン溶液 44.7ml (75.2mmol、1.2eq.) を滴下する。滴下終了後、同温にて更に1時間攪拌した後、ヨウ化メチル 10.7g (75.2ml, 1.2eq.) を加え、更に30分間攪拌する。反応液を-20℃に昇温し1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（シリカゲル200g；酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:5）して目的とする化合物40を油状物質として12.0g (75%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 2.25(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(6H, s) 4.00~4.20(4H, m) 5.89(1H, s) 6.92(1H, s)ppm.

工程-2 (2-ブロモ-6-メチル-3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: XI-3)

前記アセタール40 (12.0g、47.2mmol) の乾燥DMF 60ml溶液に、*N*-ブロモコハク酸イミド (NBS) 10.1g (56.6mmol、1.2eq.) を加え、60℃で3時間攪拌する。反応液に、氷水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（シリカゲル300g；酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:5）し、更に、*n*-ヘキサンより結晶化を行って目的とする化合物XI-3を結晶として8.25g (52%) 得る。

融点: 84~85℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 2.33(3H, s) 3.81(3H, s) 3.84(3H, s) 3.92(3H, s) 4.00~4.08(2H, m) 4.19~4.25(2H, m) 6.35(1H, s)ppm.

工程-3 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキ

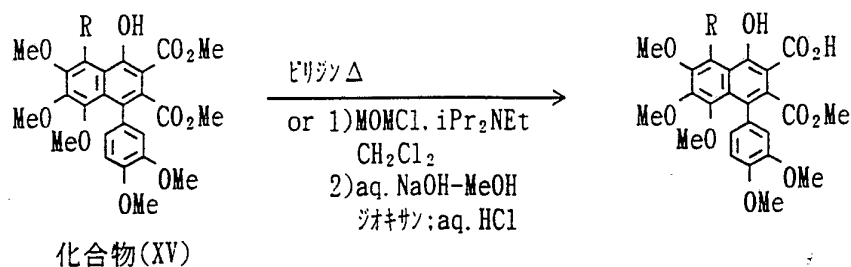
シフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7, 8 - トリメトキシナ
フタレン : XV-11)

i) 窒素気流下、前記臭化物XI-3 (21.2g、63.5mmol) の乾燥
THF 200ml溶液に、 -78°C に於て1.68M $n\text{-BuLi}$ - n -ヘ
キサン溶液41.6ml (69.8mmol、1.1 eq.) を滴下する。滴下終了
後、同温にて1時間攪拌した後、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド1
1.6g (69.8mmol、1.1 eq.) の乾燥THF 20ml溶液を滴下する。更
に1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで
抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥した後減圧濃縮をして目的とするアセタールアルコールII-11の粗
生成物を得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

ii) 先に得た化合物II-11の乾燥ベンゼン200ml溶液に、アセチ
レンジカルボン酸ジメチル (DMAD) 1.08g (76.3mmol、1.2 eq.)
) とp-トルエンスルホン酸15mgを加え、2時間加熱還流する。減圧濃
縮した反応液残渣をイソプロピルエーテルより結晶化し、更にメタノール
から再結晶して目的とするエステルXV-11を23.1g (73%) 得る。

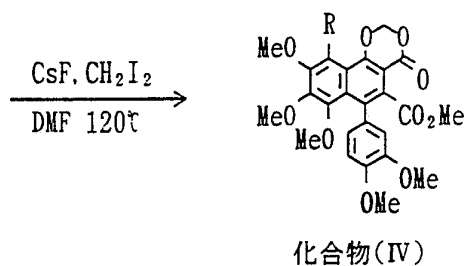
融点 : $132 \sim 133^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.87(3H, s) 3.20(3H, s) 3.46(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86
(3H, s) 3.90(6H, s) 3.92(3H, s) 6.78~6.85(3H, m) 13.03(1H, s)ppm. IR: $\nu(\text{Nujol})$ 1736, 1654, 1574, 1028, 1013, 989 cm^{-1} .



XV-11; R=Me
 XV-12; R=OMe
 XV-14; R=CH₂OMe
 XV-13; R=CH₂OH
 XV-16; R=CH₂OTHP

XVI-11; R=Me
 XVI-12; R=OMe
 XVI-14; R=CH₂OMe
 XVI-16; R=CH₂OTHP



IV-11; R=Me
 IV-12; R=OMe
 IV-14; R=CH₂OMe
 IV-16; R=CH₂OTHP

工程-4 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチル-6,7,8-トリメトキシ-3-ナフトエ酸: XVI-11)

i) 上記エステルXV-11 (6.53g、13.1mmol) の乾燥塩化メチレン65ml溶液にジイソプロピルエチルアミン5.56g (43.1mmol、3.3eq.) とクロロメチルメチルエーテル3.16g (39.2mmol、3.0eq.) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液に、氷水と1N塩酸を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮をして目的とするMOMエーテルを得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

ii) 先に得たMOMエーテルの粗生成物をジオキサン30mlに溶解し、水酸化カリウム6.58g(11.7mmol、9eq.)、水19.7ml、メタノール25mlを加え、室温で40時間攪拌する。反応液に濃塩酸16mlを加えて、室温で1.5時間攪拌した後、減圧濃縮する。反応液残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をイソプロピルエーテルより結晶化して目的とするナフトエ酸XVI-11を6.06g(95%)得る。

融点: 176~178°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.86(3H, s) 3.20(3H, s) 3.47(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 6.80~6.85(3H, m) 12.91(1H, s) ppm.

工程-5 (IV-11の合成)

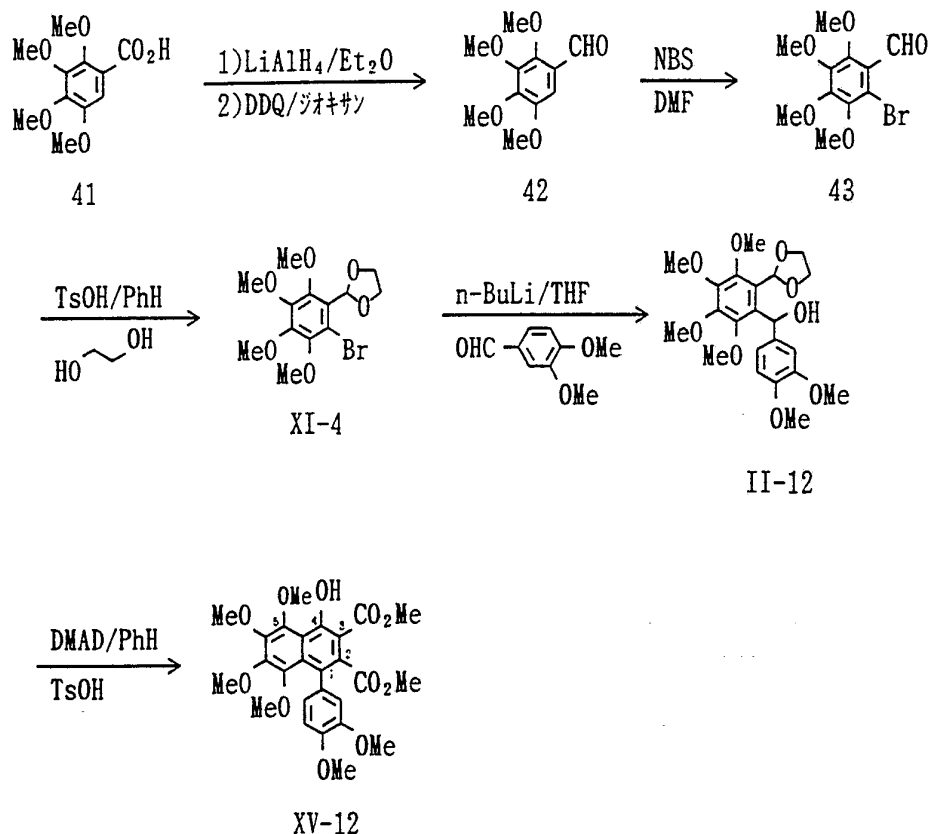
窒素気流下、化合物XVI-11(16.0g、32.9mmol)の乾燥DMF128ml溶液に、フッ化セシウム15.0g(98.7mmol、3.0eq.)及び、ヨウ化メチレン13.2g(49.3mmol、1.5eq.)を加え、120°Cで3時間攪拌する。反応液に、氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル220g; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)し、更に、酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化を行って目的とするラクトン(IV-11)を結晶として7.50g(46%)得る。

融点: 125~126°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.76(3H, s) 3.22(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 5.78(1H, d ABtype, $J=7.2\text{Hz}$) 5.80(1H, d ABtype, $J=7.2\text{Hz}$) 6.77~6.87(3H, m) ppm.

参考例30

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-7,8,9,10-テトラメトキシ-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシン-4-オン: IV-12の合成



工程-1 (2,3,4,5-テトラメトキシベンズアルデヒド: 42)

窒素気流下、水素化アルミニウムリチウム 2.12 g (55.8 mmol) の乾燥 THF 90 ml 懸濁液に、氷冷下、カルボン酸 41 (A. I. Meyers, Joseph R. Flisak and R. Alan Aitken, J. Am. Chem. Soc. 109, 5446 (1987)) 9.00 g、(37.2 mmol) の乾燥 THF 45 ml 溶液を滴下する。滴下終了後、60℃で45分間攪拌した後氷冷し、水 2 ml、10%水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 6 ml を順次加え、室温に戻しながら1時間攪拌する。反応液をセライトで濾過し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮

した残渣を乾燥ジオキサン45mlに溶解し、DDQ10.1g(44.6mmol、1.2eq.)を加え、終夜攪拌する。反応液を濾過した後、濾過物をn-ヘキサンで洗浄する。濾過液と洗液を合わせ減圧濃縮した残渣をエーテルに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル160g; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)して目的とするアルデヒド42を油状物質として6.54g(78%)得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.88(3H, s) 3.94(3H, s) 3.98(3H, s) 4.00(3H, s) 7.11(1H, s) 10.30(1H, s)ppm.

工程-2 (2-ブロモ-3,4,5,6-テトラメトキシベンズアルデヒド:43)

化合物XI-3(参考例29の工程-2)の合成の時と同様に反応を行って、アルデヒド42より臭化物43を油状物として収率86%で得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.86(3H, s) 3.92(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 10.28(1H, s)ppm.

工程-3 (2-ブロモ-3,4,5,6-テトラメトキシベンズアルデヒドエチレンジオキシアセタール:XI-4)

前記の臭化物43(2.00g、6.56mmol)のベンゼン10ml溶液に、エチレングリコール813mg(13.1mmol、2.0eq.)とp-トルエンスルホン酸25mg(0.13mmol)を加え、モレキュラーシーブス4Aを詰めたディーン・スターク管で脱水しながら30分間加熱還流する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とするアセタールXI-4の粗生成物を油状物として2.26

g得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.83(3H, s) 3.85(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.00~4.08(2H, m) 4.26~4.30(2H, m) 6.34(1H, s) ppm.

工程-4 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフタレン: XV-12)

化合物XV-11 (参考例29の工程-3)の合成の時と同様に反応を行って、前記の臭化物XI-4 (9.85g)よりエステルXV-12を結晶として9.60g (66%)得る。

融点: 115~116°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.19(3H, s) 3.46(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(6H, s) 6.78~6.83(3H, m) 12.31(1H, s) ppm.

IR: ν (nujol) 3226, 1731, 1596, 1235, 1205, 1168, 1096, 1064, 1026 cm^{-1} .

工程-5 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラメトキシ-3-ナフトエ酸: XVI-12)

化合物XVI-11 (参考例29の工程-4)の合成の時と同様に反応を行って、エステルXV-12 (6.83g)よりナフトエ酸XVI-12を結晶として6.24g (94%)得る。

融点: 133~135°C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.21(3H, s) 3.53(3H, s) 3.83(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.04(3H, s) 4.17(3H, s) 6.80~6.83(3H, m) 12.45(1H, s) ppm.

工程-6 (IV-12の合成)

化合物(IV-11) (参考例29の工程5)の合成の時と同様に反応を行っ

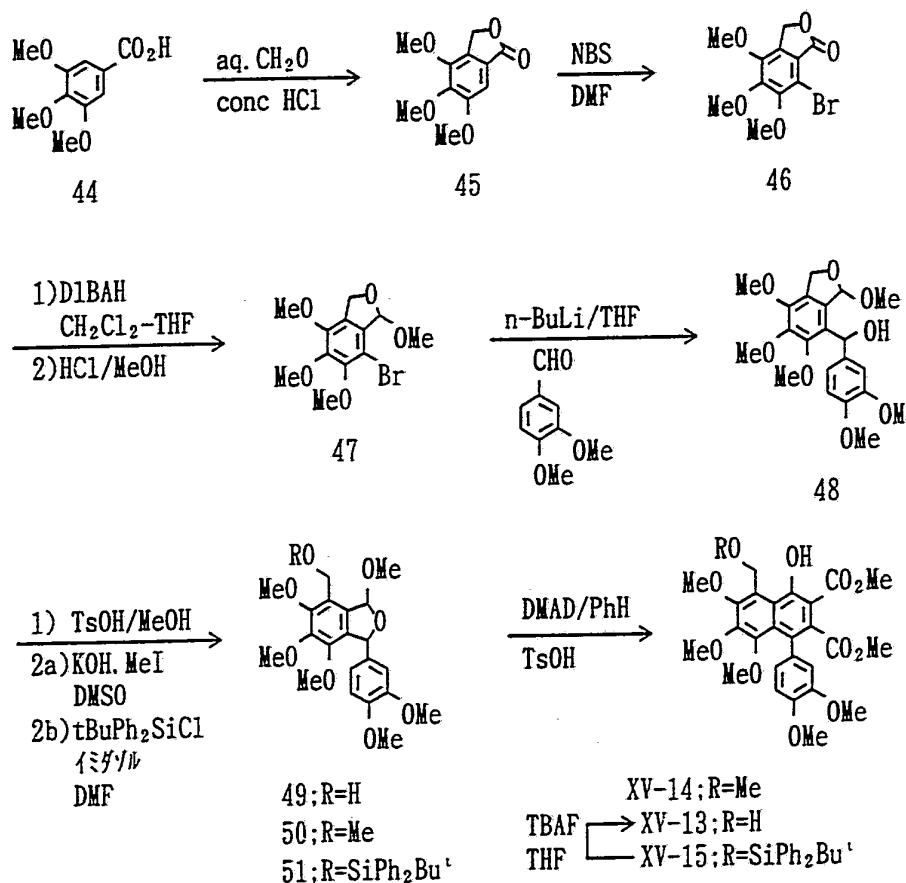
て、ナフトエ酸XVI-12 (9.36g) よりラクトン(IV-12)を結晶として4.84g (51%) 得る。

融点: 175~176°C (塩化メチレン-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.21(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s) 3.94(3H, s) 3.96(3H, s) 4.04(3H, s) 5.83(1H, d ABtype, $J=7.2\text{Hz}$) 5.85(1H, d AB type, $J=7.2\text{Hz}$) 6.78~6.88(3H, m) ppm.

参考例 3 1

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-10-メトキシメチル-7,8,9-トリメトキシ-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシン-4-オン: IV-14の合成



工程-1 (4,5,6-トリメトキシフタリド: 45)

特開昭62-000080に準じた方法でカルボン酸44 (60.0g)よりフタリド45を結晶として36.4g (57%) 得る。

融点: 136~138℃

工程-2 (7-ブロモ-4,5,6-トリメトキシフタリド: 46)

参考例29の工程-2と同様の反応を行って、化合物45 (21.6g)より臭化物46を結晶として28.2g (91%) 得る。

融点: 106~108℃

工程-3 (7-ブロモ-1,3-ジヒドロ-1,4,5,6-テトラメトキシイソベンゾフラン: 47)

i) 窒素雰囲気下、前記の臭化物46 (28.2g、93.0mmol)の乾燥塩化メチレン232ml溶液に、-78℃に於て、1.5Mジイソブチルアルミニウムヒドリド-トルエン溶液68ml (102mmol、1.1eq.)を30分間で滴下し、さらに同温度で1時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸水溶液中にあげ、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮して目的とするヘミアセタールの粗生成物を得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

ii) 上記得たヘミアセタールの粗生成物のメタノール30ml溶液を、氷冷下、0.37M塩酸メタノール溶液100mlに徐々に加え、室温で30分間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮をして目的とするアセタール47の粗生成物を28.6g (97%化合物46より2工程通算) 得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.52(3H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.90(3H, s) 5.09(1H, d ABtype, $J=12.8\text{Hz}$) 5.28(1H, dd ABXtype, $J=12.8$ and 2.0Hz) 6.01(1H, d ABtype) ppm.

工程-4 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシメチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: XV-14)

i) 参考例29の工程-3(i)と同様の反応を行って、前記のジヒドロイソベンゾフラン47(5.09g、16.0mmol)よりアルコール48を油状物質として得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

ii) アルコール48の粗生成物のメタノール50ml溶液に、p-トルエンスルホン酸25mgを加え、室温で45分間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮をしてアルコール49を油状物として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

iii) 先に得たアルコール49の粗生成物のDMSO30ml溶液に、水酸化カリウム3.70g(65.7mmol、4.1eq.)を加え、室温で5分間攪拌した後、ヨウ化メチル4.68g(33.0mmol、2.1eq.)を加え、更に室温で30分間攪拌する。反応液に氷水を加えて、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して目的とするエーテル50を油状物として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

iv) 先に得たエーテル50の粗生成物のベンゼン50ml溶液に、アセチレンジカルボン酸ジメチル(DMAD)2.81g(19.8mmol、1.2

eq.) と p-トルエンスルホン酸 20 mg を加え、1 時間加熱還流する。
反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮する。残渣をメタノールで洗浄し、更にメタノールから再結晶して目的とするエステル XV-14 を 3.82 g (通算収率 44%) 得る。

融点: 142~144°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.21(3H, s) 3.46(3H, s) 3.53(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 5.17(2H, s) 6.73~6.86(3H, m) 13.04(1H, s) ppm.

IR: $\nu(\text{nujol})$ 3270~2380, 1729, 1662 cm^{-1} .

工程-5 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メトキシメチル-6,7,8-トリメトキシ-3-ナフトエ酸: XVI-14)

前記エステル XV-14 (7.80 g, 14.7 mmol) のピリジン 40 ml 溶液を 4 時間加熱還流する。反応液に、氷水と 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をイソプロピルエーテルより結晶化し、更に塩化メチレン-イソプロピルエーテルより再結晶して、目的とするナフトエ酸 XVI-14 を 5.80 g (76%) 得る。

融点: 147°C (分解)

工程-6 (IV-14 の合成)

参考例 29 の工程-5 と同様の反応を行って、ナフトエ酸 XVI-14 (5.80 g) よりラクトン (IV-14) を結晶として 3.58 g (60%) 得る。

融点: 120~123°C

参考例 3 2

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシカルボニル-10-
-(テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-7,8,9-トリメトキシ
-4H-ナフト[1,2-d][1,3]ジオキシ-4-オン: IV-16

の合成

工程-1 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-5-(*t*-ブチルジ
 フェニルシロキシ)メチル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-
 ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシナフタレン: XV-15)

i) 化合物XV-14(参考例31の工程-4)の合成の時と同様に反応を
 行って、ジヒドロイソベンゾフラン47(15.4g、48.5mmol)より
 アルコール49を油状物として得る。このものは精製することなく次の反
 応に用いる。

ii) 先に得たアルコール49の粗生成物のDMF 80ml溶液に、イミ
 ダゾール8.26g(121mmol、2.5eq.)と*t*-ブチルクロジフェニ
 ルシラン16.0g(58.2mmol、1.2eq.)を加え、室温で20分間攪
 拌する。反応液に氷水を加えて、エーテルで抽出する。抽出液を、水、飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して目的と
 するシリルエーテル51を油状物として得る。このものは精製することな
 く次の反応に用いる。

iii) 化合物XV-14(参考例31の工程-4)の合成の時と同様に反応
 を行って、先に得たシリルエーテル51の粗生成物より目的とするエステ
 ルXV-15を11.8g(通算収率32%)得る。

融点: 155~156°C (メタノール)

¹H-NMR: δ(CDCl₃) 1.05(9H, s) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.76(3H, s) 3.8
 4(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 5.47(2H, s) 6.77~6.87(3H, m)

7.31~7.52(3H, m) 7.71~7.79(3H, m) 12.72(1H, s) ppm.

工程-2 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: XV-13)

前記シリルエーテルXV-15 (1.80g、2.35mmol) のTHF 15ml 溶液に、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-THF溶液 2.81ml (2.81mmol、1.2eq.) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液に、氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル40g; メタノール:塩化メチレン=1:24)し、更に、メタノールより結晶化を行って目的とするアルコールXV-13を結晶として1.12g (93%) 得る。

融点: 157~158.5°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.84(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(6H, s) 3.98(3H, s) 5.23(2H, s) 6.74~6.86(3H, m) 13.63(1H, s) ppm.

IR: ν (nujol) 3270~2370, 1730, 1660 cm⁻¹.

工程-3 (2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-[(テトラヒドロピラニル) オキシ]メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレン: XV-16)

前記エステルXV-13 (9.40g、18.2mmol) の乾燥塩化メチレン50ml溶液にジヒドロピラン4.59g (54.6mmol、3.0eq.) とp-トルエンスルホン酸ピリジン塩91mg (0.36mmol、0.02eq.) を加え、4時間加熱還流する。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣

を90%含水メタノールより結晶化してTHPエーテルXV-16を9.70g(89%)得る。

融点: 131~133°C

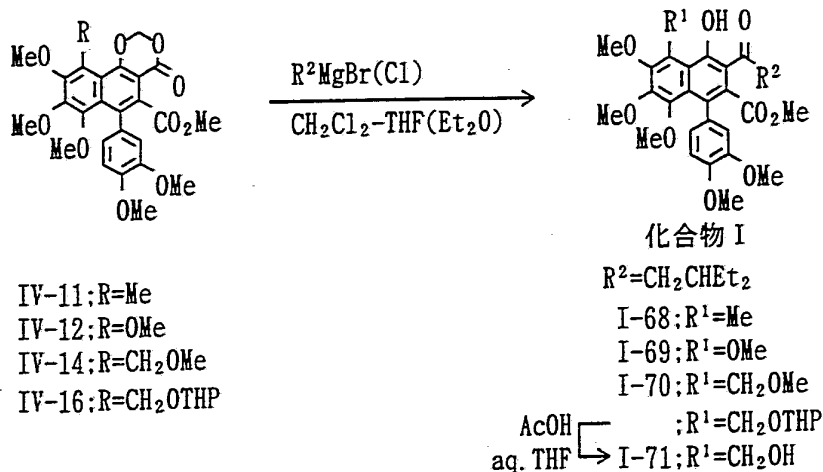
工程-4 (IV-16の合成)

i) 化合物XVI-14(参考例31の工程-5)の合成の時と同様に反応を行って、前記エステルXV-16(9.70g、16.1mmol)よりナフトエ酸XVI-16を泡状物質として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

ii) 先に得たナフトエ酸XVI-16の粗生成物を用い、化合物(IV-11)(参考例29の工程-5)の合成の時と同様に反応を行って、ラクトン(IV-16)を結晶として5.27g(通算収率55%)得る。

融点: 157~159°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.47~1.82(6H, s) 3.25(3H, s) 3.42~3.72(2H, m) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 3.98(3H, s) 4.73~4.86(1H, m) 5.05(1H, d ABtype, $J=10.2\text{Hz}$) 4.44(1H, dd ABXtype, $J=10.2$ and 2.4Hz) 5.76~5.87(2H, m) 6.76~6.92(3H, m) ppm.



実施例68~79

実施例68：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

化合物(IV-11)(参考例29)を使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例69：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラメトキシナフタレンの合成

化合物(IV-12)(参考例30)を使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例70：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メトキシメチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

化合物(IV-14)(参考例31)を使用する以外は実施例1のB法の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例71：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

化合物(IV-16)(参考例32)を使用し、実施例1のB法の処方に従って反応を行い、得られたケトン体を酢酸：THF：水(4：2：1)にて脱THP化して標題化合物を得る。

実施例72：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

エチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例68の処方に従っ

て反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 73 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラメトキシナフタレンの合成

エチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 69 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 74 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メトキシメチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

エチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 70 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 75 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

エチルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 71 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 76 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

イソプロピルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 68 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 77 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラメトキシナフタレンの合成

イソプロピルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 69 の処方

に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 78 : 3-ベンゾイル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-5-メチル-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成

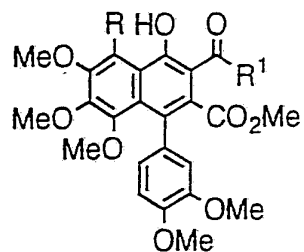
フェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 68 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

実施例 79 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メトキシカルボニル-6,7,8-トリメトキシナフタレン

4-クロロフェニルマグネシウムブロミドを使用する以外は実施例 71 の処方に従って反応を行い、標題化合物を得る。

上記各化合物の構造を以下の表 24 に、物性値を表 25 及び表 26 に示す。

表 2 4



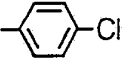
R	R ¹	-Et	-CHMe ₂	-CH ₂ CHEt ₂		
		实施例番号	实施例番号	实施例番号	实施例番号	
-Me		72	76	68	78	
-OMe		73	77	69		
-CH ₂ OMe		74		70		
-CH ₂ OH		75		71		79

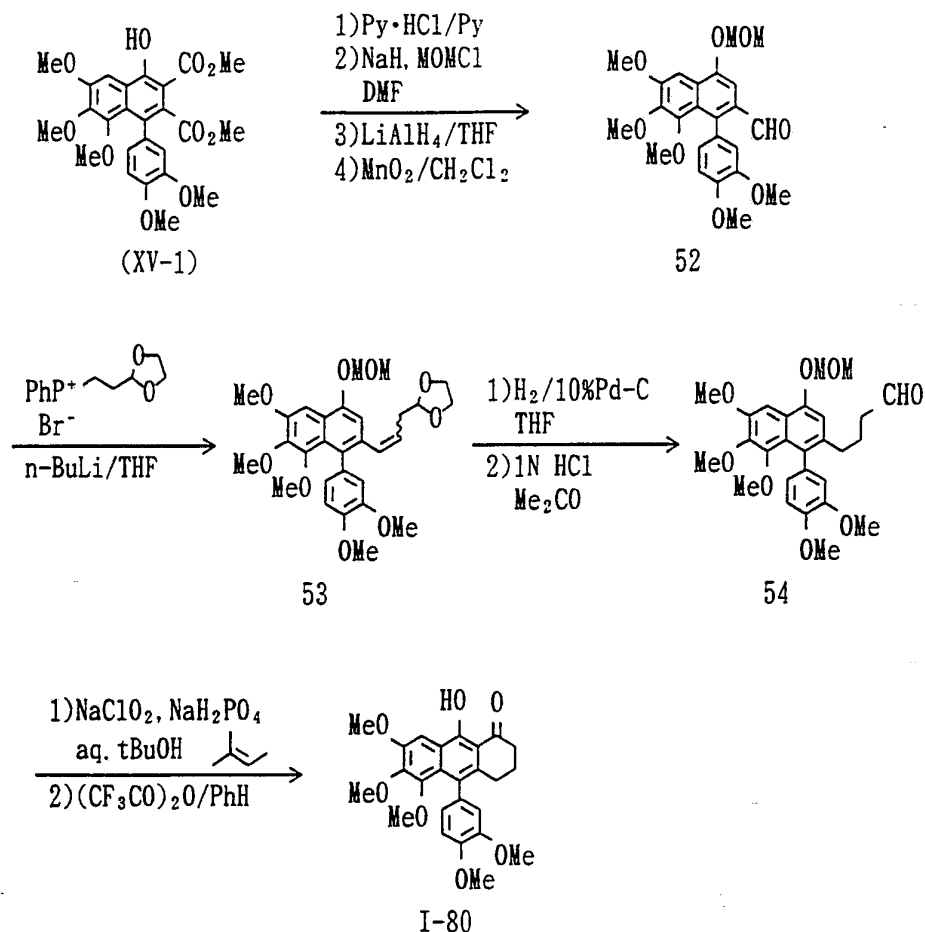
表 25

実施例番号	融点(°C)	¹ H-NMR δ(CDC1 ₃) ppm	I R ν _{max} cm ⁻¹
68	油状物質	0.82(6H, t, J=7Hz) 1.25~1.40(4H, m) 1.98~2.10(1H, m) 2.70(2H, d, J=6Hz) 2.86(3H, s) 3.17(3H, s) 3.43(3H, s) 3.86(6H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.19(1H, s)	(CHCl ₃)1725, 1605, 1255, 1237, 1219, 1082, 1009
69	103~104 (イソプロピルエーテル- n-ヘキサン)	0.89(6H, t, J=7Hz) 1.32~1.47(4H, m) 1.94~2.08(1H, m) 3.05(2H, d, J=6Hz) 3.19(3H, s) 3.43(3H, s) 3.82(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.02(3H, s) 4.13(3H, s) 6.78~6.81(3H, m) 10.90(1H, s)	(nujol)3234, 1714, 1697, 1595, 1295, 1237, 1075, 1054, 1028
70	130~132	0.87(6H, t, J=7.8Hz) 1.28~1.46(4H, m) 2.92(2H, d ABtype, J=6.6Hz) 3.23(3H, s) 3.43(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(6H, s) 3.96(3H, s) 5.07(2H, s) 6.73~6.86(3H, m) 11.93(1H, s)	(nujol)3360~2380, 1725
71	107~109 (メタノール)	0.83(6H, dt, J=7.3Hz, 2.0Hz) 1.22~1.41(4H, m) 1.96~2.13(1H, m) 2.75(2H, d, J=6.4Hz) 3.21(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.97(6H, s) 5.21(2H, s) 6.72~6.88(3H, m) 15.74(1H, s)	(nujol)3558, 1727, 1616
72	117~118 (塩化メチル-n- ヘキサン)	1.17(3H, t, J=7Hz) 2.77~2.81(2H, m) 2.86(3H, s) 3.18(3H, s) 3.43(3H, s) 3.85(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.37(1H, s)	(nujol)1729, 1614, 1564, 1154, 1134, 1111, 1045, 1026, 1009

表 26

実施例番号	融点 (°C)	¹ H-NMR δ (CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (nujol)cm ⁻¹
7 3	114~115 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	1. 21(3H, t, J=7Hz) 3. 04~3. 17(2H, m) 3. 19(3H, s) 3. 44(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 91(3H, s) 3. 93(3H, s) 4. 02(3H, s) 4. 13(3H, s) 6. 81~6. 92(3H, m) 10. 90 (1H, s)	3240, 1742, 1700, 1235, 1211, 1137, 1119, 1088, 1067, 1044
7 4	134. 5~136. 5	1. 19(3H, t, J=7. 2Hz) 2. 93~3. 07(2H, m) 3. 24(3H, s) 3. 43(3H, s) 3. 57(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 87(3H, s) 3. 91(6H, s) 3. 95(3H, s) 5. 06(2H, s) 6. 73~6. 86 (3H, m) 11. 80(1H, s)	3350~2390, 1719
7 5	144~146	1. 18(3H, t, J=7. 1Hz) 2. 89(2H, q, J=7. 1Hz) 3. 21 (3H, s) 3. 45(3H, s) 3. 86(3H, s) 3. 90(3H, s) 3. 92 (3H, s) 3. 97(6H, s) 5. 21(2H, s) 6. 71~6. 87(3H, m) 15. 88(1H, s)	3560, 1725, 1618
7 6	105~106 (塩化メチル-η- ヘキサン)	1. 12(3H, t, J=7Hz) 1. 15(3H, t, J=7Hz) 2. 86(3H, s) 3. 06~3. 22(1H, m) 3. 17(3H, s) 3. 42(3H, s) 3. 86 (6H, s) 3. 89(3H, s) 3. 92(3H, s) 6. 75~6. 87(3H, m) 14. 56(1H, s)	1716, 1613, 1569, 1239, 1137, 1046, 1028, 1009
7 7	171~172 (塩化メチル- イソプロピルエーテル)	1. 22(6H, t, J=7Hz) 3. 20(3H, s) 3. 42(3H, s) 3. 56~ 3. 70(1H, m) 3. 83(3H, s) 3. 91(3H, s) 3. 93(3H, s) 4. 03(3H, s) 4. 13(3H, s) 6. 75~6. 85(3H, m) 10. 76 (1H, s)	3276, 1743, 1677, 1592, 1236, 1209, 1072, 1048, 1022
7 8	140~141 (酢酸エチル- イソプロピルエーテル)	2. 70(3H, s) 2. 90(3H, s) 3. 17(3H, s) 3. 82(3H, s) 3. 873(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 92(3H, s) 6. 75~6. 85 (3H, m) 7. 30~7. 70(5H, m) 13. 41(1H, s)	1705, 1604, 1572, 1219, 1080, 1030, 1013
7 9	158~160 (酢酸エチル- イソプロピルエーテル)	2. 87(3H, s), 3. 22(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 89(3H, s), 3. 81(3H, s), 3. 99(3H, s), 5. 25(2H, s), 6. 72~6. 82 (3H, s), 7. 39(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 63(2H, d, J=8. 6Hz), 13. 19(1H, s)	3566, 3460~2400, 1735, 1715, 1665

また、本発明化合物の別途合成法について以下説明する。



実施例 80

3,4-ジヒドロ-10-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-ヒドロキシ-5,6,7-トリメトキシ-1(2H)-アンスラセノン: I-80
の合成

工程-1 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ホルミル-4-(メトキシメトキシ)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 52)

i) 窒素気流下、特開平1-250316号に記載の方法により得られる化合物(XV-1) 6.00g (12.3mmol) の乾燥ピリジン60ml溶液

にピリジン塩酸塩 2.86 g (24.7 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて析出する結晶を濾取する。この結晶を塩化メチレンに溶解し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮して目的とする脱メトキシカルボニル体の粗結晶を 5.20 g 得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

融点: 223~225°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.26(3H, s) 3.50(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.93(3H, s) 4.01(3H, s) 6.46(1H, s) 6.76~6.92(3H, m) 7.07(1H, s) 7.44(1H, s) ppm.

ii) 参考例 2 の工程 - 2 の時と同様に反応を行って、上記得たフェノールの粗結晶 5.20 g より MOM エーテルの粗結晶 5.90 g を得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

融点: 128~130°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.26(3H, s) 3.53(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.43(2H, s) 6.78~6.90(3H, m) 7.25(1H, s) 7.48(1H, s) ppm.

iii) 参考例 30 の工程 - 1 の還元反応を行った時と同様に反応を行って、上記得たメチルエステルの粗結晶 5.90 g よりアルコールの粗生成物を泡状物質として 5.82 g 得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.29(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 4.01(3H, s) 4.40(2H, s) 5.44(2H, s) 6.77~6.95(3H, m) 7.24(1H, s) 7.47(1H, s) ppm.

iv) 窒素気流下、上記得たアルコールの粗生成物 5.82 g の乾燥塩化メチレン 120 ml 溶液に、二酸化マンガンを 55 g (679 mmol) を 10 分

毎に5回に分けて加え、室温で40分間攪拌する。反応液をセライト濾過し、濾過物を塩化メチレンで洗浄する。濾過液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した残渣を、エーテル-*n*-ヘキサンより結晶化を行って目的とするアルデヒド52を結晶として4.95g(通算収率91%)得る。

融点: 124.5~126℃

$^1\text{H-NMR}$: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.33(3H, s) 3.58(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.05(3H, s) 4.47(2H, s) 6.83~6.97(3H, m) 7.53(1H, s) 7.54(1H, s) 9.64(1H, s) ppm.

工程-2 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-2-(4-オキソブチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: 54)

i) 窒素気流下、臭化[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム8.20g(18.5mmol)の乾燥THF150ml懸濁液に、室温で1.68M *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液11.0ml(18.5mmol)を滴下する。滴下終了後30分間攪拌した後、アルデヒド52(5.00g、11.3mmol)の乾燥THF60ml溶液を10分間で滴下する。更に30分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(シリカゲル250g; 酢酸エチル:トルエン=1:4)して目的とするオレフィン53を油状物質として6.15g得る。このものは、これ以上精製することなく次の反応に用いる。

ii) 水素雰囲気下、上記得たオレフィン53(6.15g)のTHF20ml溶液に10%パラジウム-炭素500mgを加え、室温で2時間攪拌す

る。パラジウム-炭素を濾別した反応液を減圧濃縮し目的とする水素添加物を油状物質として6.08g得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.44~1.72(4H, m) 2.30~2.46(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.73~3.92(4H, m) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 4.69(1H, t, $J=4.6\text{Hz}$) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.93(1H, m) 6.98(1H, s) 7.43(1H, s) ppm.

iii) 上記得たアセタールの粗生成物6.08gのアセトン120ml溶液に1N塩酸30mlを加え、室温で終夜撹拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（メルク社ローバーカラム, サイズC（2本）；酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3）して目的とするアルデヒド54を油状物質として3.65g（通算収率67%）得る。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.70~1.89(2H, m) 2.23~2.48(4H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.94(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) 9.62(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$) ppm.

工程-3（化合物I-80）

i) アルデヒド54（3.65g 7.54mmol）と2-メチル-2-ブテン（15.2g 217mmol）のt-ブチルアルコール50ml溶液に、室温下、亜塩素酸ナトリウム（3.42g 37.8mmol）とリン酸二水素ナトリウム二水和物（4.47g 28.6mmol）の水溶液（60ml）を加え、15分間撹拌する。反応液に氷水と1N塩酸を加え酸性にし、酢酸エチル

で抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して目的とするカルボン酸の粗生成物を4.00g油状物質として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.71~1.90(2H, m) 2.16~2.28(2H, m) 2.33~2.50(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.84(3H, s) 3.94(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.73~6.80(2H, m) 6.86~6.93(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) ppm.

ii) 窒素気流下、上記得たカルボン酸の粗生成物4.00gの乾燥ベンゼン80ml溶液に、無水トリフルオロ酢酸6.69g(31.8mmol)を加え、2.5時間加熱還流する。冷却した反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メルク社ローバーカラム, サイズC; 酢酸エチル:トルエン=1:5)し、更に、メタノールより結晶化を行って目的とする化合物I-80を結晶として1.22g(通算収率37%)得る。

融点: 164~166°C

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.87~2.03(2H, m) 2.50~2.62(2H, m) 2.65~2.76(2H, m) 3.26(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.95(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.90~6.96(1H, m) 7.66(1H, s) 14.42(1H, s) ppm.

IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ 3010, 2945, 2840, 1615, 1592, 1516, 1490, 1465, 1413, 1383, 1138, 1130, 1075, 1032 cm^{-1} .

次に、各試験例を示す。

試験例 1

LDLの酸化変性に対する抑制作用

(試験および評価方法)

プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス
ズ ユーエスエイ (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A)の第84巻、59
28頁(1987年)に記載の北らの方法に従って、以下のように行った。

まず、0.5%コレステロール含有飼料を3週間摂取させたニュージー
ランド産の白ウサギの血液よりLDLを分離し、リン酸緩衝化生理食塩水
溶液(最終LDL濃度0.2mg蛋白質/ml)を調製した。これに、各被験化
合物のエタノール溶液を加えた後、更に硫酸銅(最終 Cu^{2+} 濃度0.5 μM)
を加えて37℃で24時間インキュベートした。

インキュベーション後の各溶液について、過酸化脂質含量をチオバルビ
ツール酸反応物質(TBA反応物質)として測定し、化合物濃度とLDL酸
化変性抑制率の回帰直線から50%抑制濃度(IC_{50})を求めた。尚、TBA
A反応物質の定量は、インキュベーション後の溶液からタンパク質を除い
た上澄み液中のTBA反応物質を、TBA法により測定した。

結果を表29及び表30に示す。

いずれの化合物についても IC_{50} は10 μM 以下であり、本発明化合物
は、LDLに対して強い抗酸化作用を有していると言える。

試験例2

コレステロール低下作用

(試験および評価方法)

ICR系雄性マウス(体重30~40g)に、被験化合物を0.12%添加
(対照群は無添加)した1%コレステロール及び0.5%コール酸ナトリウ
ム含有飼料を7日間自由摂取させた後、採血し、血清の総コレステロール
量をクリニカル ケミストリー(Clin. Chem.)の第20巻、第470頁(19
74年)に記載のアライン(Allain)の方法により測定した。

また、VLDLコレステロールおよびLDLコレステロールの総量は、

総コレステロール量から、HDLコレステロール量を差し引いて算出した。
HDLコレステロール量は、クリニカル ケミストリー(Clin. Chem.)の第
24巻、第2180頁(1978年)に記載のアッシュ(Ash)とヘンツシェ
ル(Hentschel)らの方法に従って測定した。

被験化合物のコレステロール低下作用は、次式により求めたコレステ
ロール低下率により評価した。

数1

総コレステロール低下率

$$= \left(1 - \frac{(\text{被験化合物投与群の総コレステロール量})}{(\text{対照群の総コレステロール量})} \right) \times 100$$

(VLDL+LDL)コレステロール低下率

$$= \left(1 - \frac{(\text{被験化合物投与群の(VLDL+LDL)コレステロール量})}{(\text{対照群の(VLDL+LDL)コレステロール量})} \right) \times 100$$

結果を表27及び表28に示す。

表 27

実施例 番号	LDL酸化抑制 IC ₅₀ (μM)	総コレステロール 低下率 (%)	(VLDL+LDL)コレステ ロール低下率 (%)
1	0.40	35	72
2	1.24	22	59
3	0.12	21	57
4	0.65	28	78
5	0.46	22	61
6	0.18	16	55
7	2.58	23	59
8	4.67	17	50
15	7.90	23	43
16	1.85	26	56
18	1.00	13	66
19	1.05	11	58
20	2.50	14	63
22	0.82	12	60
23	1.42	28	74
24	0.98	11	54
25	2.07	16	59
26	0.79	10	54
28	1.52	22	61
29	1.38	20	42
30	2.00	7	44
31	0.85	15	41
33	3.39	19	50
34	1.75	23	53
36	2.21	21	49
38	2.10	26	61
40	4.29	23	56
41	17	11	41
42	1.68	5	26
43	2.12	15	59
46	6.20	5	47

表 28

実施例 番号	LDL酸化抑制 IC ₅₀ (μM)	総コレステロール 低下率 (%)	(VLDL+LDL)コレステ ロール低下率 (%)
56	1.28	20	58
60	2.03	6	33
61	4.95	11	43
62	8.98	27	59
63	2.32	20	53
64	7.10	2	39
66	1.47	9	36
69	2.79	10	16
71	5.96	16	44
72	0.59	20	64
73	2.92	13	60
74	6.56	6	41
76	0.54	15	43
77	2.55	18	53
78	0.62	14	42

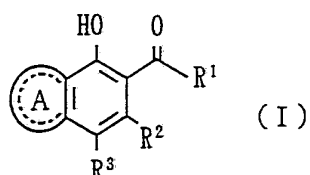
いずれの化合物も、(VLDL+LDL)コレステロールの優れた低下作用を有しかつHDLコレステロールの減少を示さなかったことから、本発明化合物は強力な選択的コレステロール低下作用を有すると言える。

発明の効果

本発明化合物は、動脈硬化を促進するVLDLコレステロールおよびLDLコレステロールに対して選択的低下作用を有し、かつLDLの酸化変性抑制作用も有するので、抗脂血症剤として極めて有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式(I):



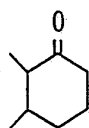
[式中、 R^1 は置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は置換基を有してもよいアラルキル基であり、

R^2 は、式： $-\text{COOR}'$

(ここに、 R' は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)

で示される基、低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基であるか、又は

R^1 及び R^2 は一緒になってカルボニル基と共に式：



で示されるシクロヘキサノン環を形成するものであり、

R^3 は置換基を有してもよいフェニル基であり、

A環は置換基を有してもよいベンゼン環、又はS又はOのいずれかを含みかつ置換基を有してもよい複素環を表わす]

で示される化合物及びその製薬上許容される塩。

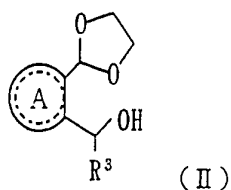
2. R^2 が式： $-\text{COOR}'$

(式中、 R' は前記と同意義である)

で示される基である請求項1記載の化合物。

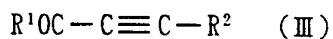
3. A環が3個のメトキシ基で置換されたベンゼン環、 R^3 が2個のメトキシ基で置換されたフェニル基である請求項1又は2記載の化合物。

4. 式(I I):



[式中、A環及び R^3 は前記と同意義である]

で示される化合物に式(I I I):

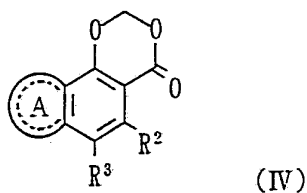


[式中、 R^1 は前記と同意義であり、

R^2 は式： $-\text{COOR}'$ (ここに、 R' は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)で示される基である]

で示される化合物を付加反応に付すことを特徴とする式(I)で示される化合物の製造方法。

5. 式(I V):



[式中、 R^2 は式： $-\text{COOR}'$ (ここに、 R' は置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいアラルキル基である)で示される基であり、

R^3 及びA環は前記と同意義である]

で示される化合物に式(V):



[式中、 R^1 は前記と同意義であり、Mはリチウム原子又はマグネシウム原子-ハロゲン原子からなる基を表わす]

で示される化合物を置換反応に付すことを特徴とする式(I)で示される化合物の製造方法。

6. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を医薬活性成分として含有する医薬組成物。

7. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を医薬活性成分として含有する請求項6に記載の抗脂血症剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C69/94, C07D317/50, 333/54, A61K31/21, 31/335, 31/38
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. Cl⁵ C07C69/94, C07D317/50, 333/54, A61K31/21, 31/335, 31/38

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.
A	JP, A, 3-72422 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), March 27, 1991 (27. 03. 91), (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 4, 1993 (04. 01. 93)

Date of mailing of the international search report

February 2, 1993 (02. 02. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C69/94, C07D317/50, 333/54, A61K31/21, 31/335, 31/38		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C69/94, C07D317/50, 333/54, A61K31/21, 31/335, 31/38		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-72422 (田辺製薬株式会社), 27. 3月. 1991 (27. 03. 91), (ファミリーなし)	1-7
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 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の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
04. 01. 93	02.02.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐 藤 修 印	4 H 9 0 4 9
電話番号 03-3581-1101 内線		3444