(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006年2月2日 (02.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/011669 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 59/88 (2006.01)	*C07D 295/10* (2006.01)
C07C 59/48 (2006.01)	*C07D 211/34* (2006.01)
C07C 59/125 (2006.01)	*C07D 311/36* (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)	*C07D 335/06* (2006.01)
C07C 59/84 (2006.01)	*C07D 213/75* (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)	*C07D 301/12* (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)	*C07D 303/22* (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)	*C07D 303/32* (2006.01)
C07C 251/48 (2006.01)	*A61K 31/192* (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)	*A61K 31/216* (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014262

(22) 国際出願日: 2005年7月28日 (28.07.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-245985 2004年7月28日 (28.07.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番19号 Osaka (JP).

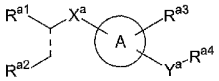
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田島 久嗣 (TAJIMA, Hisashi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 森 俊之 (MORI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 松

[続葉有]

(54) Title: NOVEL CINNAMIC ACID RELATED COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規桂皮酸関連化合物

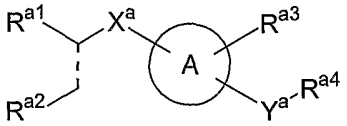


[I]

(57) Abstract: Novel cinnamic acid-related compounds and salts thereof which are useful as drugs, specifically, compounds represented by the general formula [1] and salts thereof: [1] wherein A is a six-membered hydrocarbon ring or a six-membered heterocycle; R^{a1} is H, alkyl, or aryl; R^{a2} is H, halogeno, OH, or the like; R^{a3} is H, halogeno, OH, alkoxy, or the like; R^{a4} is carboxy, amino, or the like; X^a is -C(=N-R^{a5})-, -$CR^{a6}R^{a7}$-, -NR^{a8}-, or the like; R^{a5} is H, OH, alkoxy, or the like; R^{a6} and R^{a7} are each H, halogeno, or the like; R^{a6} and R^{a7} may form a cyclohexane ring; R^{a8} is H, OH, alkoxy, or the like; Y^a is alkylene, -O-alkylene, or the like; and the broken line represents a single or double bond.

(57) 要約:

本発明は、医薬として有用な新規桂皮酸関連化合物またはその塩を提供する。これは一般式［I］で表される化合物またはその塩である。環Ａは炭化水素六員環または複素六員環；R^{a1}はＨ、アルキル、アリール；R^{a2}はＨ、ハロゲン原子、ＯＨ等；R^{a3}はＨ、ハロゲン原子、ＯＨ、アルコキシ等；R^{a4}はカルボキシ、アミノ等；X^aは－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－、－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－、－ＮR^{a8}－等；R^{a5}はＨ、ＯＨ、アルコキシ等；R^{a6}、R^{a7}は、Ｈ、ハロゲン原子等；R^{a6}、R^{a7}はシクロヘキサン環を形成してもよく；R^{a8}はＨ、ＯＨ、アルコキシ等；Y^aはアルキレン、－Ｏ－アルキレン等； 破線は単結合または二重結合を示す。



[I]

WO 2006/011669 A1

林 賢一郎 (**MATSUBAYASHI, Kenichiro**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 須原 寛 (**SUHARA, Hiroshi**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 桐原 朋子 (**KIRIHARA, Tomoko**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 島崎 敦 (**SHIMAZAKI, Atsushi**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外(**HIBI, Norihiko et al.**); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋１丁目１３番１８号イナバビル３階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

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

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

(51) 国際特許分類 [続葉有]:
A61K 31/495 (2006.01) ***A61K 31/382*** (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01) ***A61P 27/06*** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

明　細　書

新規桂皮酸関連化合物

技術分野

本発明は医薬として有用な新規桂皮酸関連化合物またはその塩に関する。その関連化合物は眼内の房水循環改善作用および眼圧下降作用を有し、眼圧が関与する疾患、例えば、緑内障、高眼圧症等の治療剤として有用である。

背景技術

眼内における房水循環は眼圧と密接な関係があり、この房水循環が阻害されると大きな眼圧変化がもたらされる。特に房水流出が妨げられると眼圧が上昇し、緑内障、高眼圧症等の眼圧が関与する疾患が引き起こされる。

通常、房水は血漿成分のろ過および能動輸送により産生され、その大部分は線維柱帯流出経路で眼球外に流出する。すなわち、薬剤等により線維柱帯における房水流出抵抗を減弱させることで、房水流出が亢進され、緑内障、高眼圧症等の眼圧が関与する疾患を治療することが可能となる。

例えば、線維柱帯からの房水流出を亢進する薬物として、ラトランキュリンＡ（latrunculin A）等のアクチン重合阻害剤やＨ－７等のＭＬＣＫ(myosin light chain kinase)阻害剤、Ｙ－３９９８３等のＲｈｏキナーゼ阻害剤が知られている（特許文献１、特許文献２）。

一方、桂皮酸から誘導される化学構造を有する化合物を有効成分とする眼圧下降剤が特許文献３、特許文献４、特許文献５および特許文献６に開示されている。

［特許文献１］国際公開WO97/30701号パンフレット

［特許文献２］国際公開WO00/09162号パンフレット

［特許文献３］国際公開WO86/07259号パンフレット

［特許文献４］国際公開W099/61403号パンフレット

［特許文献５］国際公開W000/41993号パンフレット

［特許文献６］特開２００１－２６２２号公開公報

発明の開示

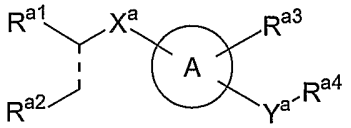
新規桂皮酸関連化合物の合成研究およびその関連化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味深い課題である。

本発明者等は、新たな化学構造を有する桂皮酸関連化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。さらに、その関連化合物の薬理作用を研究した結果、その関連化合物は房水循環改善作用および眼圧下降作用を有し、眼圧が関与する疾患、例えば、緑内障、高眼圧症等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、下記一般式［I］～［VI］ で表される化合物またはその塩、それらを含む医薬組成物、および下記一般式［VII］～［X］で表される化合物またはその塩を含む医薬組成物に関する（以下、特記なき限り、「下記一般式［I］～［X］で表される化合物またはその塩」を「本発明化合物」とする）。また、その医薬用途における好ましい発明は房水循環改善剤に関する発明であり、特に好ましい発明は眼圧下降剤に関する発明である。

本発明は次のような特徴を有する。

（A）一般式［I］で表される本発明化合物は、X^aに、－C（＝N－R^{a5}）－、－C$R^{a6}R^{a7}$－、－SO_2－等の種々の構造を導入したところに化学構造的特徴を有する。



[I]

［式中、環Ａは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{a1}は水素原子、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または２の基を示し；

R^{a2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、および置換または無置換アルキル基から選択される２または３の基を示し；

R^{a3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{a4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^{a}は－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－、－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－、－ＮR^{a8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{a5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{a6}およびR^{a7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{a6}およびR^{a7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{a8}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{a}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

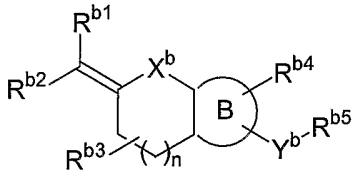
破線は単結合または二重結合を示す。以下、同じ。]

R^{a1}の個数は、破線が単結合である場合２であり、破線が二重結合である場合１である。R^{a2}の個数は、破線が単結合である場合３であり、破線が二重結合で

ある場合２である。R^{a3}の個数は１～１０のいずれかである。

また、一般式［I］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、国際公開WO99/61403号パンフレットに開示されている。しかし、その開示化合物は、一般式［I］のX^aに相当する化学構造が単なるカルボニルであり、本発明化合物のような、X^aとして－C（＝N－R^{a5}）－、－C$R^{a6}R^{a7}$－、－SO_2－等の種々の特殊な化学構造を有する化合物についての開示は全くなされていない。

（B）一般式［II］で表される本発明化合物は、X^bおよびexo－オレフィンを含む環とB環が縮合した化学構造であるところに化学構造的特徴を有する。



［II］

［式中、環Bは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{b1}およびR^{b2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{b3}およびR^{b4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{b5}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^bは－CO－、－C（＝N－R^{b6}）－、－C$R^{b7}R^{b8}$－、－NR^{b9}－、－O－、－S－、－SO－または－SO_2－を示し；

R^{b6}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無

置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{b7}およびR^{b8}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{b7}およびR^{b8}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{b9}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

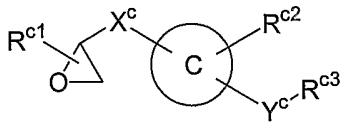
Y^bはアルキレン基、－O－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

nは0または1を示す。以下、同じ。]

R^{b3}の個数は、n＝0の場合2～4のいずれかであり、n＝1の場合4～6のいずれかである。R^{b4}の個数は1～9のいずれかである。

また、一般式［II］で表される本発明化合物のように、桂皮酸関連構造とexo-オレフィンを有するシクロ環構造を併せもつ化合物は、文献未知の化合物であり、かつ、その用途も知られていない。

（C）一般式［III］で表される本発明化合物は、X^cを介してオキシラン環を導入したところに化学構造的特徴を有する。



[III]

［式中、環Cは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{c1}およびR^{c2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される1または複数の基を示し；

R^{c3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置

換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^cは、－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{c4}）－、－Ｃ$R^{c5}R^{c6}$－、－ＮR^{c7}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{c4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{c5}およびR^{c6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{c5}およびR^{c6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

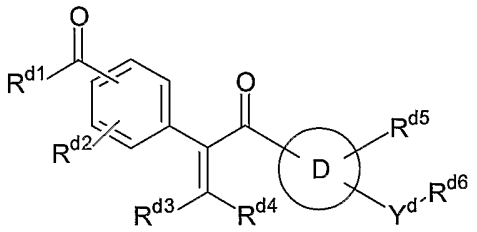
R^{c7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^cはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{c1}の個数は３であり、R^{c2}の個数は１～１０のいずれかである。

また、一般式［III］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、特開平０８－５０１１００公開公報に開示されている。しかし、その開示化合物の具体的な製造例はなく、また、その用途は医薬でなくも除草剤である。

（Ｄ）一般式［Ⅳ］で表される本発明化合物は、末端のベンゼン環にR^{d1}－カルボニル基を導入したところに化学構造的特徴を有する。



[IV]

［式中、環Ｄは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{d1}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

R^{d2}およびR^{d5}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{d3}およびR^{d4}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

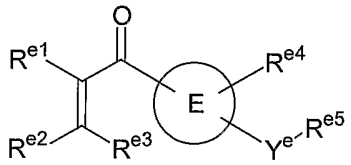
R^{d6}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^{d}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{d2}の個数は４であり、R^{d5}の個数は１～１０のいずれかである。

また、一般式［Ⅳ］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、国際公開W099/61403号パンフレットに開示されている。しかし、一般式［Ⅳ］の末端のベンゼン環に、置換基としてR^{d1}－カルボニルのような特殊な化学構造を導入した化合物の開示は全くなされていない。

（Ｅ）一般式［Ｖ］で表される本発明化合物は、複素六員環であるＥ環とα，β－不飽和カルボニル構造が同時に存在するところに化学構造的特徴を有する。



[V]

［式中、環Ｅは複素六員環を示し；

R^{e1}は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

R^{e2}およびR^{e3}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{e4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

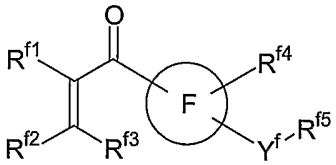
R^{e5}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^{e}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{e4}の個数は１～９のいずれかである。

また、一般式［Ｖ］で表される本発明化合物のように、桂皮酸関連構造のベンゼン環部分（Ｅ環部分）をピペリジン環のような複素六員環に変換したような化合物は文献未知の化合物であり、その用途も全く知られていない。

（Ｆ）一般式［VI］で表される本発明化合物は、複素環基であるR^{f5}とα，β－不飽和カルボニル構造が同時に存在するところに化学構造的特徴を有する。



[VI]

［式中、環Ｆは炭化水素六員環を示し；

R^{f1}は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換ア

リール基を示し；

R^{f2}およびR^{f3}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{f4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、および置換若しくは無置換アリール基から選択される複数の基を示し；

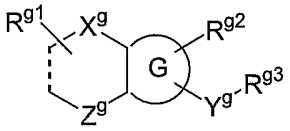
R^{f5}は置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^{f}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{f4}の個数は４、６、８、１０のいずれかである。

また、一般式［Ⅵ］で表される本発明化合物のように、桂皮酸関連構造の末端カルボニル部分（R^{f5}部分）をモルホリン環のような複素環基に変換したような化合物は文献未知の化合物であり、その用途も全く知られていない。

（Ｇ）X^{g}とZ^{g}を含む環、と環Ｇが縮合した化学構造を有する一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物が、医薬として有用であることを見出したところに本発明の特徴がある。



［Ⅶ］

［式中、環Ｇは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{g1}およびR^{g2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{g3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^{g}は－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{g4}）－、－$CR^{g5}R^{g6}$－、－NR^{g7}－、－Ｏ－、

－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{g4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{g5}およびR^{g6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{g5}およびR^{g6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{g7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^gはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

Z^gは－Ｓ－または－Ｏ－を示し；

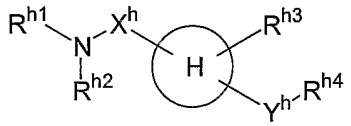
破線は単結合または二重結合を示す。以下、同じ。］

R^{g1}の個数は、破線が単結合である場合４～６のいずれかであり、破線が二重結合である場合２～４のいずれかである。R^{g2}の個数は１～９のいずれかである。

また、一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、J. Ins. Chem.,（1974）,46, Pt. 3, 61-65に開示されている。しかし、その開示は、イソフラボン構造を有する化合物の合成方法に関するものであり、その医薬用途、房水循環改善作用、および眼圧下降作用については全く開示されていない。

（Ｈ）X^hを介してアミノ基が結合した化学構造を有する一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物が、医薬として有用であることを見出したところに本発明の特

徴がある。



[VIII]

［式中、環Ｈは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{h1}およびR^{h2}は同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

R^{h3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{h4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^hは－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{h5}）－、－Ｃ$R^{h6}R^{h7}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{h5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{h6}およびR^{h7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

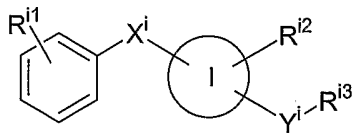
R^{h6}およびR^{h7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

Y^hはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{h3}の個数は１～１０のいずれかである。

また、一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、ヨーロッパ公開特許公報EP560080に開示されている。しかし、その開示は、トナー電化制御剤に関するものであり、その医薬用途、房水循環改善作用、および眼圧下降作用については全く開示されていない。

（Ｉ）X^iを介してベンゼン環と結合した、一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物が、医薬として有用であることを見出したところに本発明の特徴がある。



［Ⅸ］

［式中、環Ｉは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{i1}およびR^{i2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{i3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^iは－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{i4}）－、－Ｃ$R^{i5}R^{i6}$－、－ＮR^{i7}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{i4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{i5}およびR^{i6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステ

ル若しくはそのアミドを示し；

R^{i5}およびR^{i6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

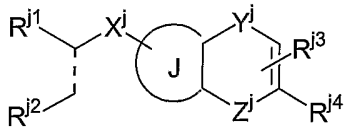
R^{i7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{i}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。以下、同じ。］

R^{i1}の個数は５である。R^{i2}の個数は１～１０のいずれかである。

また、一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、特開２００１－２７８８８６公開公報に開示されている。しかし、その開示は、ベンゾオキサジン誘導体を合成するための合成中間体としての開示であり、その医薬用途、房水循環改善作用、および眼圧下降作用については全く開示されていない。

（Ｊ）環Ｊと、Y^{j}とZ^{j}を含む環とが縮合した、一般式［X］で表される本発明化合物が、医薬として有用であることを見出ところに本発明の特徴がある。



[X]

［式中、環Ｊは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{j1}は水素原子、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または２の基を示し；

R^{j2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、および置換または無置換アルキル基から選択される２または３の基を示し；

R^{j3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{j4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

X^jおよびY^jは同一または異なって、－CO－、－C（＝N－R^{j5}）－、－C$R^{j6}R^{j7}$－、－NR^{j8}－、－O－、－S－、－SO－または－SO_2－を示し；

Z^jは－O－または－S－を示し；

R^{j5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{j6}およびR^{j7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{j6}およびR^{j7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{j8}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

破線は単結合または二重結合を示す。以下、同じ。]

R^{j1}の個数は、破線が単結合である場合２であり、破線が二重結合である場合１である。R^{j2}の個数は、破線が単結合である場合３であり、破線が二重結合である場合２である。R^{j3}の個数は１～３のいずれかである。

また、一般式［X］で表される本発明化合物と比較的近い化学構造を有する化合物が、国際公開W098/27080号パンフレットに開示されている。しかし、その用途は、農薬に関するものであり、その医薬用途、房水循環改善作用、および眼圧下降作用については全く開示されていない。

本発明は、医薬として有用な桂皮酸関連化合物を提供する。本発明に係る化合物は優れた房水循環改善作用および眼圧下降作用を有し、眼圧が関与する疾患、例えば、緑内障、高眼圧症等の治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

前記で規定した各基について、以下に詳しく説明する。

炭化水素六員環とは、単環式芳香族炭化水素六員環および単環式非芳香族炭化水素六員環を示す。単環式芳香族炭化水素六員環の具体例としてベンゼン環が、単環式非芳香族炭化水素六員環の具体例としてシクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。

複素六員環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される１～３のヘテロ原子を環内に有する単環式芳香族複素六員環および単環式非芳香族複素六員環を示す。

単環式芳香族複素六員環の具体例として、窒素原子を環内に有するピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環等が挙げられ、単環式非芳香族複素六員環の具体例として、窒素原子を環内に有するピペリジン環、ピペラジン環等が、酸素原子を環内に有するピラン環、テトラヒドロピラン環等が、硫黄原子を環内に有するチオピラン環、テトラヒドロチオピラン環等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するモルホリン環等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチオモルホリン環等が挙げられる。

アルキルとは、炭素原子数が１～６の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

アリールとは、炭素原子数が６～１４の単環式または２環式若しくは３環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

アルコキシとは、炭素原子数が１～６の直鎖または分枝のアルコキシを示す

。具体例としてメトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

アリールオキシとは、炭素原子数が６～１４の単環式または２環式若しくは３環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてフェノキシが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

複素環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される１～４のヘテロ原子を環内に有する飽和あるいは不飽和の単環式または２環式若しくは３環式の縮合多環式複素環を示す。

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジン等が、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられる。

また、それらの飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の２環式または３環式の縮合多環式複素環を形成してもよい。

不飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピリジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアジン等が、酸素原子を環内に有するフラン等が、硫黄原子を環内に有するチオフェン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール等が挙げられる。

また、それらの不飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール

、ベンゾチアゾール等の２環式または３環式の縮合多環式複素環を形成してもよい。

アルキレンとは、炭素原子数１～６の直鎖または分枝のアルキレンを示す。具体例としてメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、２－メチルトリメチレン等が挙げられる。

アルケニレンとは、炭素原子数が２～６の直鎖または分枝のアルケニレンを示す。具体例として、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、プロピレン、２－メチルトリメチレン等中に２重結合を１または２含んだものが挙げられる。

カルボキシ基のエステルとは、カルボキシとアルキルアルコール、アリールアルコール等とから形成されるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等が、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール、アントロール、クレゾール、キシレノール等が挙げられる。

カルボキシ基のアミドとは、カルボキシとアルキルアミン、アリールアミン等とから形成されるアミドを示す。アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ベンジルアミン等が、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン、アニシジン、トルイジン等が挙げられる。

置換アルキルとは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置換基として有するアルキルを示す。

置換アリールとは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置

換基として有するアリールを示す。

置換アルコキシとは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置換基として有するアルコキシを示す。

置換アリールオキシとは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置換基として有するアリールオキシを示す。

置換複素環とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置換基として有する複素環を示す。

置換アミノとは、アルキル基およびアリール基から選択される１または複数の基を置換基として有するアミノを示す。

本発明化合物が、遊離のヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、複素環基が窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基等の置換若しくは無置換アルキル基；アリル等の無置換アルケニル基；３－ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基、ｐ－ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換または無置換アルキル、アルケニル若しくはアリールオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の

保護基として汎用されるものを示す。

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ｍ－ニトロフェノキシカルボニル基等の置換または無置換アルキル若しくはアリールオキシカルボニル基；メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、２，４，６－トリメチルフェニルスルホニル基等の置換または無置換アルキル若しくはアリールスルホニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、ヨウ化メチル等との四級アンモニウム塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミンなどアミンとの塩等が挙げられる。

特許請求の範囲および明細書の全体に亘り、「２の基」とは「同一若しくは異なる２の原子若しくは基」を、「３の基」とは「同一若しくは異なる３の原子若しくは基」を、そして「複数の基」とは「同一若しくは異なる複数の原子若しくは基」をそれぞれ意味する。

本発明化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。また、本発明化合物は水和物または溶媒和物

の形態をとっていてもよい。

さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの化合物も本発明に含まれる。

以下、（Ａ１）～（Ｊ６）に本発明化合物の好ましい化学構造を記す。

（Ａ１）一般式［I］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ａ(i)またはａ(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ａ(i)：一般式［I］において環Ａがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ａがベンゼン環である化合物がより好ましい。

ａ(ii)：一般式［I］において環Ａがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（Ａ２）一般式［I］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ａ(i)またはａ(ii)の規定を満足し、かつ、下記ａ(iii)、ａ(iv)またはａ(v)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ａ(iii)：一般式［I］においてX^aが－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－である化合物。該－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－のR^{a5}がヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アリールオキシ基である化合物がより好ましく、R^{a5}がヒドロキシ基、または無置換アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

ａ(iv)：一般式［I］においてX^aが－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－である化合物。該－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－のR^{a6}およびR^{a7}が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基である化合物がより好ましく、R^{a6}およびR^{a7}が同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

ａ(v)：一般式［I］においてX^aが－SO_2－である化合物。

（Ａ３）一般式［I］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、前記ａ(i)～ａ(ii)の規定および前記ａ(iii)～ａ(v)を満足し、かつ、ａ(vi)またはａ(vii)を満足する化合物が挙げられる。

ａ(vi)：破線が単結合である化合物。

ａ(vii)：破線が二重結合である化合物。

（Ａ４）一般式［I］で表される本発明化合物の最も好ましい例として、下記ａ(viii)～ａ(ｘｉｉ)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ａ(viii)：R^{a1}が水素原子、無置換アルキル基および無置換アリール基から選択される１または同一若しくは異なる２の基であり；

ａ(ix)：R^{a2}が水素原子およびヒドロキシ基から選択される同一若しくは異なる２または３の基であり；

ａ(x)：R^{a3}が水素原子およびハロゲン原子から選択される１または複数の基であり；

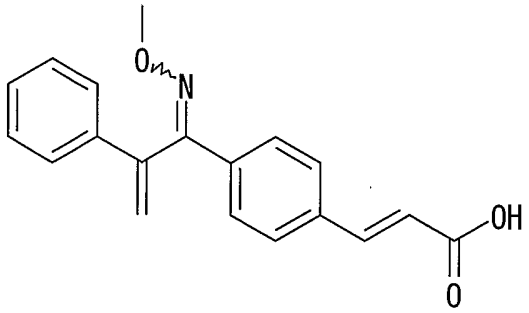
ａ(xi)：R^{a4}がカルボキシ基若しくはそのエステル、または置換アミノ基であり；

ａ(ｘｉｉ)：Y^{a}が－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基である。

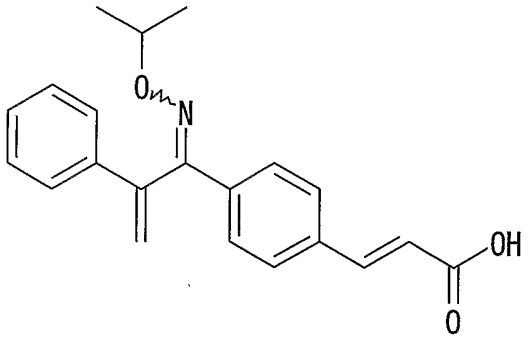
無論、上記ａ(viii)～ａ(ｘｉｉ)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（Ａ５）一般式［I］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

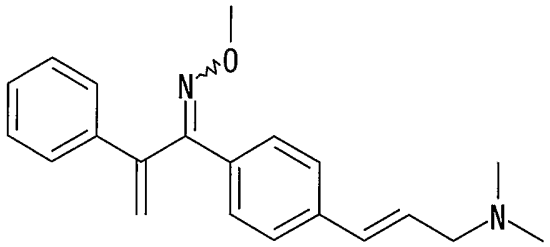
・４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸



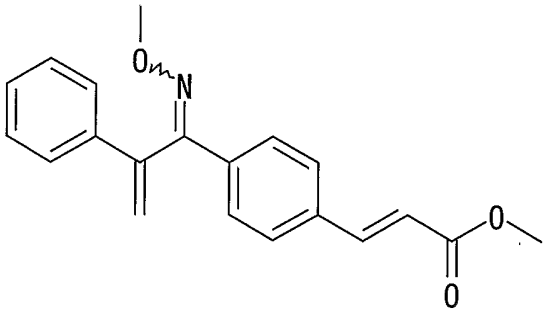
・４－（１－イソプロピルオキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸



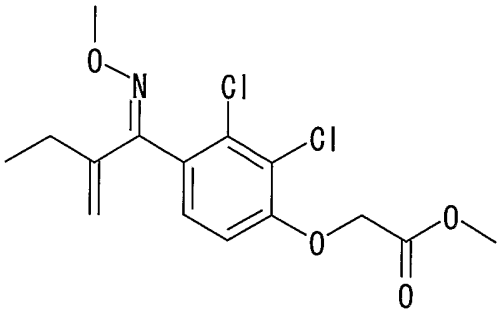
・１－［４－［（*E*）－３－ジメチルアミノ－１－プロペニル］フェニル］－１－メトキシイミノ－２－フェニル－２－プロペン



・４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸メチル

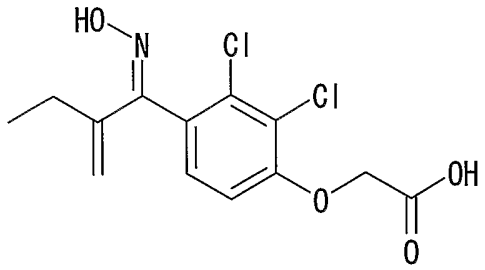


・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸メチル

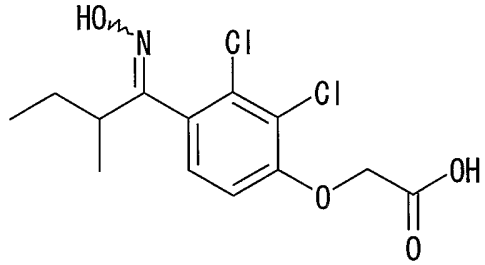


・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（ヒドロキシイミノ）ア

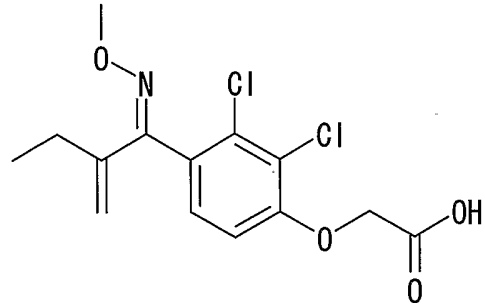
リル］フェノキシ］酢酸



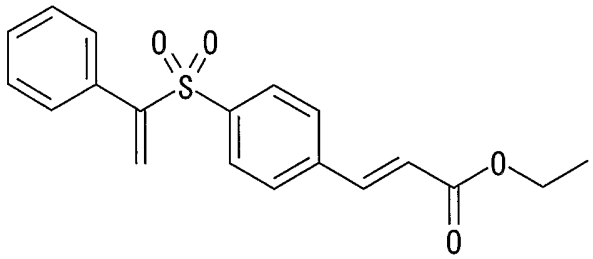
・２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキシイミノ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸



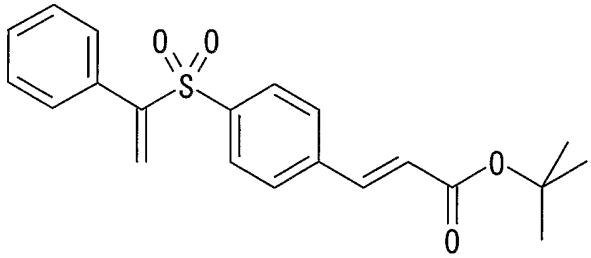
・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸



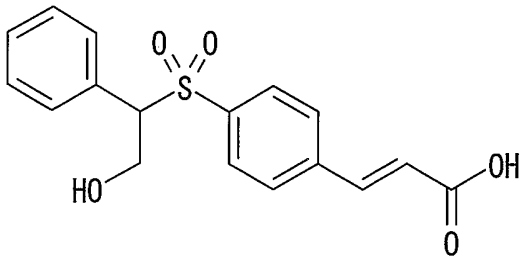
・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸エチル



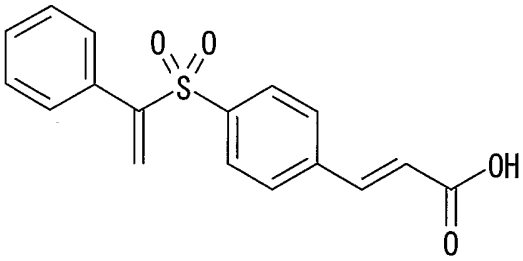
・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸*tert*－ブチル



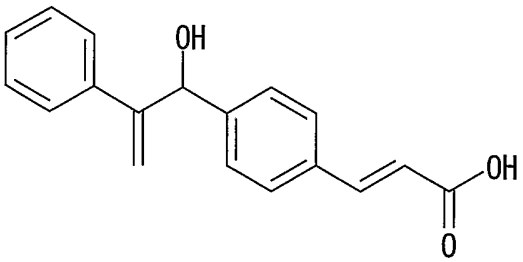
・４－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエチルスルホニル）桂皮酸



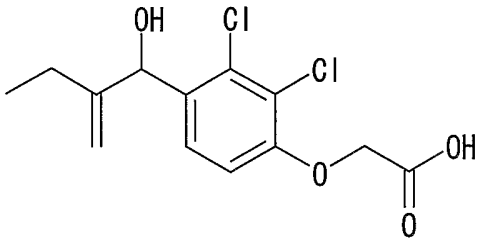
・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸



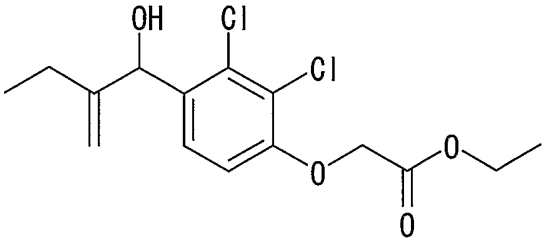
・４－（１－ヒドロキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸



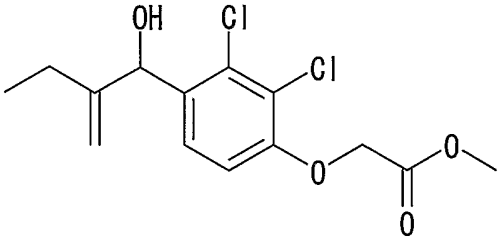
・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸



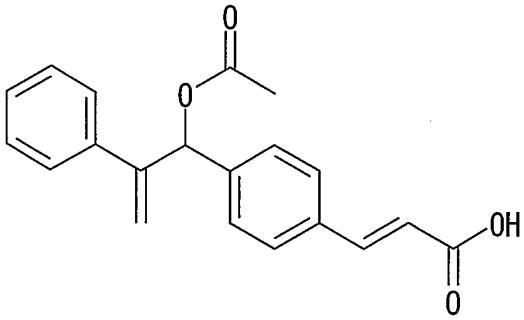
・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸エチル



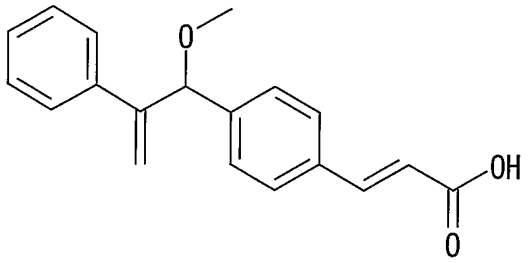
・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸メチル



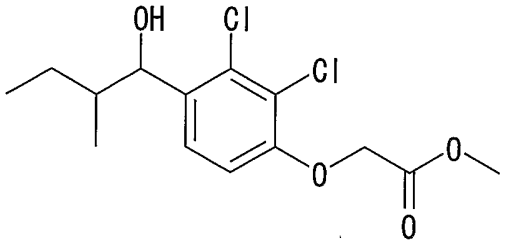
・４－（１－アセトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸



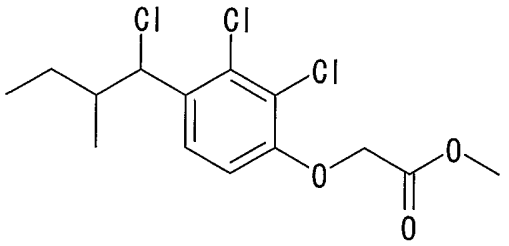
・４－（１－メトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸



・２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸メチル



・２－［４－（１－クロロ－２－メチルブチル）－２，３－ジクロロフェノキシ］酢酸メチル



（Ｂ１）一般式［II］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｂ(i)～ｂ(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｂ(i)：一般式［II］において環Ｂがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ｂがベンゼン環である化合物がより好ましい。

ｂ(ii)：一般式［II］において環Ｂがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（Ｂ２）一般式［II］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記

b(i)またはb(ii)の規定を満足し、かつ、下記b(iii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

b(iii)：一般式［II］においてX^bが－CO－である化合物。

（B３）一般式［II］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記b(iv)～b(vi)の規定を満足する化合物が挙げられる。

b(iv)：R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}およびR^{b4}が水素原子である化合物。

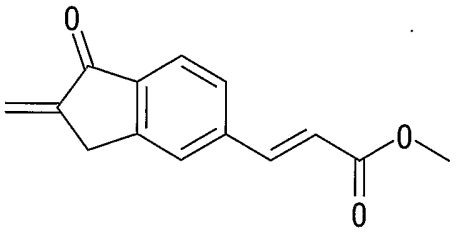
b(v)：R^{b5}がカルボキシ基またはそのエステルである化合物。

b(vi)：Y^bがアルケニレン基である化合物。

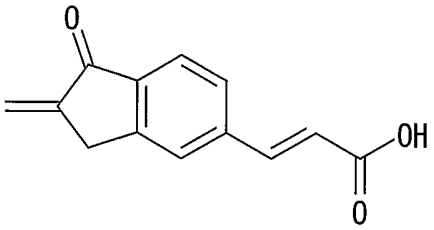
無論、上記b(iv)～b(vi)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（B４）一般式［II］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

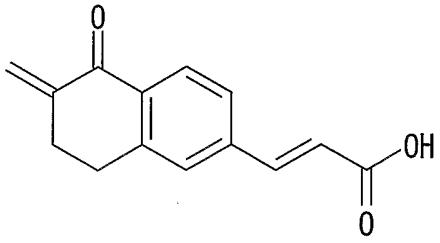
・（*E*）－３－（２－メチレン－１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル



・（*E*）－３－（２－メチレン１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸



・（*E*）－３－（２－メチレン－１－オキソテトラロン－６－イル）アクリル酸



（Ｃ１）一般式［III］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｃ(i)～ｃ(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｃ(i)：一般式［III］において環Ｃがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ｃがベンゼン環である化合物がより好ましい。

ｃ(ii)：一般式［III］において環Ｃがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（Ｃ２）一般式［III］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ｃ(i)またはｃ(ii)の規定を満足し、かつ、下記ｃ(iii)またはｃ(iv)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｃ(iii)：一般式［III］においてX^cが－ＣＯ－である化合物。

ａ(iv)：一般式［III］においてX^cが－$CR^{c5}R^{c6}$－である化合物。該－$CR^{c5}R^{c6}$－のR^{c5}およびR^{c6}が同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アリールオキシ基である化合物がより好ましく、R^{c5}およびR^{c6}が同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

（Ｃ３）一般式［III］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記ｃ(v)～ｃ(viii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｃ(v)：R^{c1}が無置換アリール基である化合物。

ｃ(vi)：R^{c2}が水素原子である化合物。

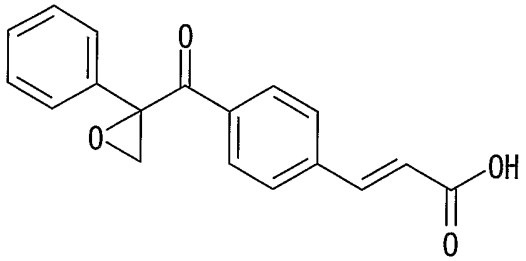
ｃ(vii)：R^{c3}がカルボキシ基である化合物。

c (viii)：Y^cアルケニレン基である化合物。

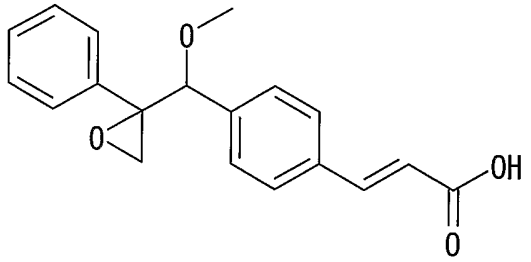
無論、上記c (v)～c (viii)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（C４）一般式［III］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・４－（２－フェニル－２－オキシラニルカルボニル）桂皮酸



・４－メトキシ（２－フェニル－２－オキシラニル）メチル桂皮酸



（D１）一般式［IV］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記d (i)～d (ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

d (i)：一般式［IV］において環Dがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Dがベンゼン環である化合物がより好ましい。

d (ii)：一般式［IV］において環Dがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（D２）一般式［IV］で表される本発明化合物のより好ましい例として、下記

d (iii)～d (vi)の規定を満足する化合物が挙げられる。

d (iii)：R^{d1}がヒドロキシ基または無置換アリール基である化合物。

d (iv)：R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}およびR^{d5}が水素原子である化合物。

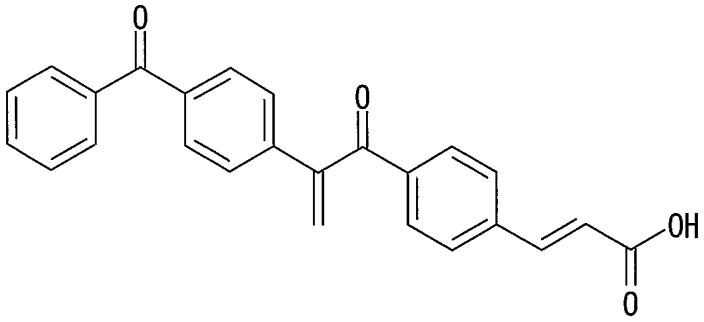
d (v)：R^{d6}がカルボキシ基である化合物。

d (vi)：Y^{d}がアルケニレン基である化合物。

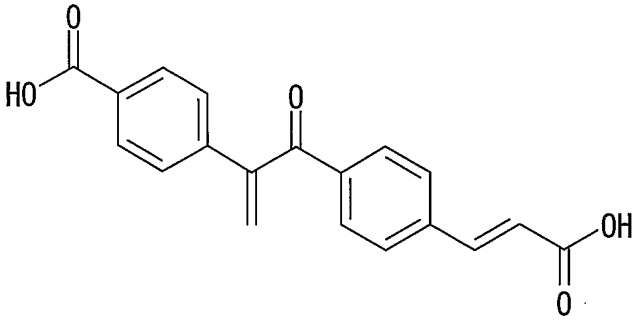
無論、上記d (iii)～d (vi)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる

（Ｄ３）一般式［Ⅳ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アクリロイル］桂皮酸



・４－［２－（４－カルボキシフェニル）アクリロイル］桂皮酸



（Ｅ１）一般式［Ｖ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｅ(i)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｅ(i)：一般式［Ｖ］において環Ｅがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン

環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。環Ｅがピペリジン環である化合物がより好ましい。

（Ｅ２）一般式［Ｖ］で表される本発明化合物のより好ましい例として、下記ｄ(ii)～ｄ(v)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｅ(ii)：R^{e1}が無置換アリール基である化合物。

ｅ(iii)：R^{e2}、R^{e3}およびR^{e4}が水素原子である化合物。

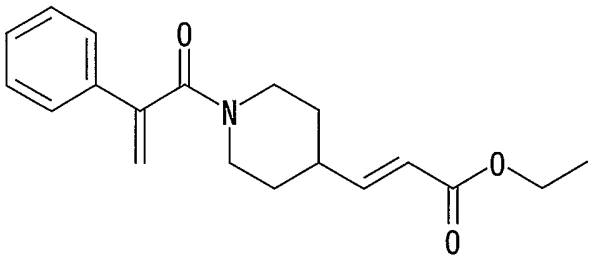
ｅ(iv)：R^{e5}がカルボキシ基またはそのエステルである化合物。

ｅ(v)：Y^{e}がアルケニレン基である化合物。

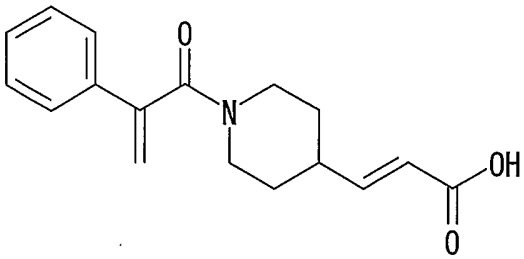
無論、上記ｄ(ii)～ｄ(v)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（Ｅ３）一般式［Ｖ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・（*E*）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸エチル



・（*E*）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸



（Ｆ１）一般式［Ⅵ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記f(i)

の規定を満足する化合物が挙げられる。

f (i)：一般式［Ⅵ］において環Ｆがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ｆがベンゼン環である化合物がより好ましい。

（Ｆ２）一般式［Ⅵ］で表される本発明化合物のより好ましい例として、下記f (ii)～f (v)の規定を満足する化合物が挙げられる。

f (ii)：R^{f1}が無置換アリール基である化合物。

f (iii)：R^{f2}、R^{f3}およびR^{f4}が水素原子である化合物。

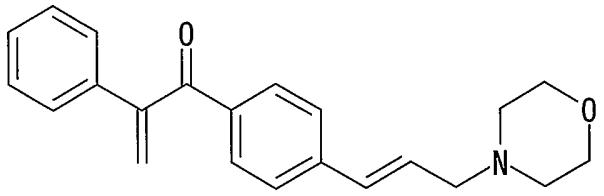
f (iv)：R^{f5}がモルホリン環またはピペラジン環である化合物。

f (v)：Y^{f}がアルケニレン基である化合物。

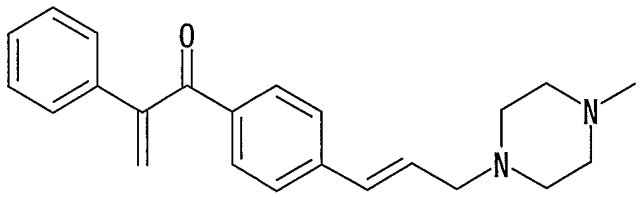
無論、上記f (ii)～d (v)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（Ｆ３）一般式［Ⅵ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・１－［４－［（*E*）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オン



・１－［４－［（*E*）－３－（４－メチルピペラジノ）－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オン



（Ｇ１）一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記g (i)

～g(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

g(i)：一般式［Ⅶ］において環Gがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Gがベンゼン環である化合物がより好ましい。

g(ii)：一般式［Ⅶ］において環Gがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（G２）一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記g(i)またはg(ii)の規定を満足し、かつ、下記g(iii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

g(iii)：一般式［Ⅶ］においてX^gが－CO－である化合物。

（G３）一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記g(iv)～g(vi)の規定を満足する化合物が挙げられる。

g(iv)：R^{g1}およびR^{g2}が同一または異なって、水素原子および無置換アリール基から選択される１または複数の基である化合物。

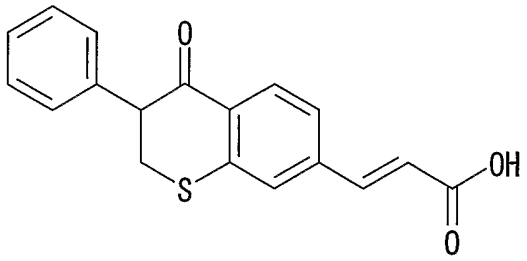
g(v)：R^{g3}がカルボキシ基またはそのエステルである化合物。

g(vi)：Y^gがアルケニレン基である化合物。

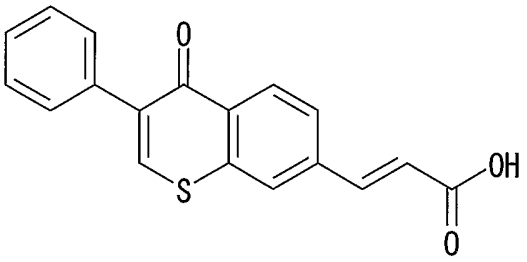
無論、上記g(iv)～g(vi)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（G４）一般式［Ⅶ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

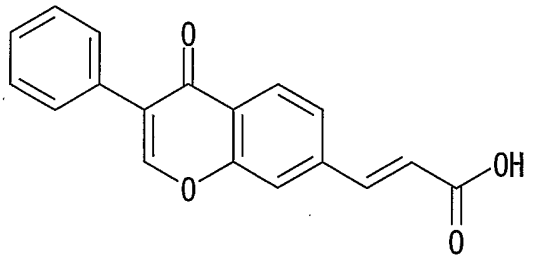
・（*E*）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸



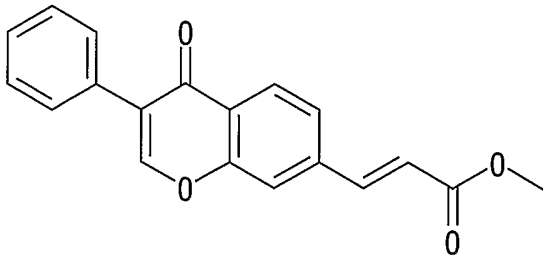
・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸



・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－クロメン－７－イル）アクリル酸



・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－クロメン－７－イル）アクリル酸メチル



（Ｈ１）一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｈ(i)

～h(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

h(i)：一般式［Ⅷ］において環Hがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Hがベンゼン環である化合物がより好ましい。

h(ii)：一般式［Ⅷ］において環Hがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（H２）一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記h(i)またはh(ii)の規定を満足し、かつ、下記h(iii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

h(iii)：一般式［Ⅷ］においてX^hが－CO－である化合物。

（H３）一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記h(iv)～h(vii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

h(iv)：R^{h1}およびR^{h2}が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アリール基または無置換複素環基である化合物。

h(v)：R^{h3}が水素原子である化合物。

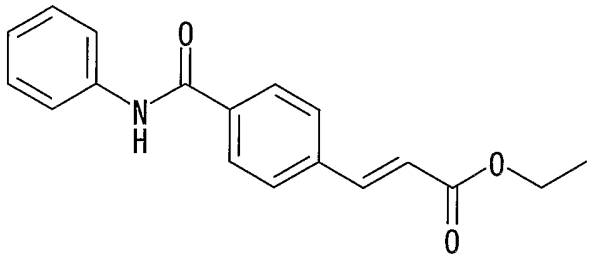
h(vi)：R^{h4}がカルボキシ基またはそのエステルである化合物。

h(vii)：Y^hが－O－アルキレン基またはアルケニレン基である化合物。

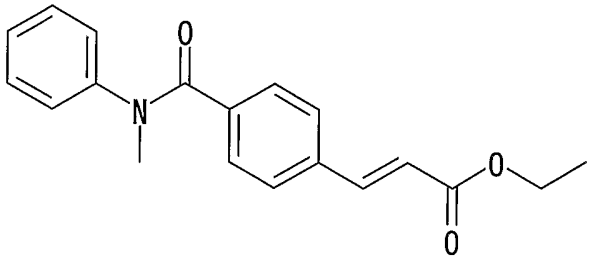
無論、上記h(iv)～h(vii)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（H４）一般式［Ⅷ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

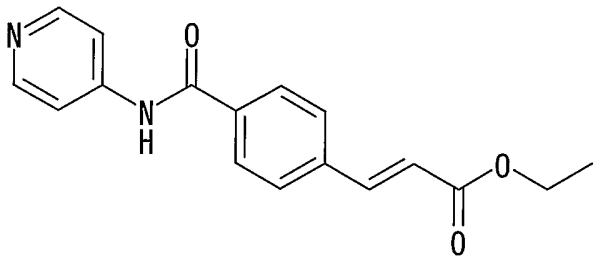
・４－フェニルカルバモイル桂皮酸エチル



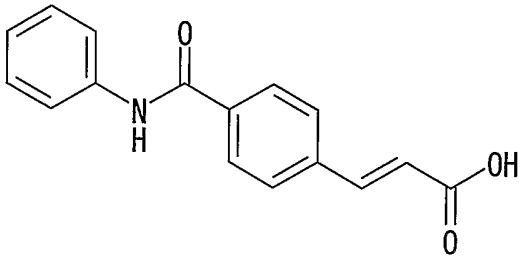
・４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸エチル



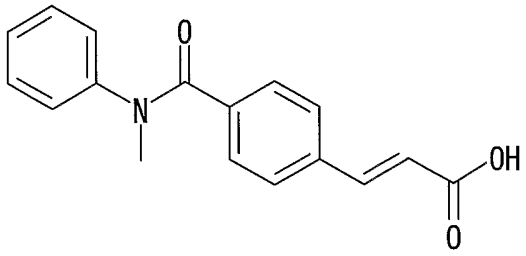
・４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸エチル



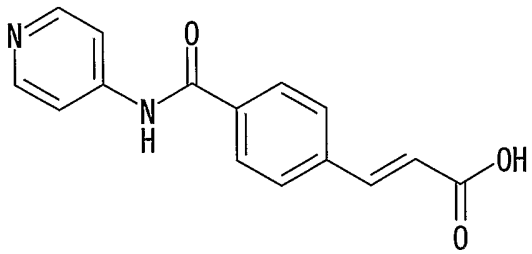
・４－フェニルカルバモイル桂皮酸



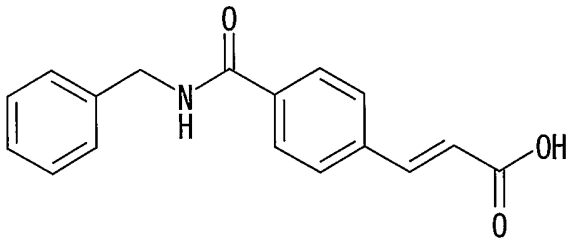
・４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸



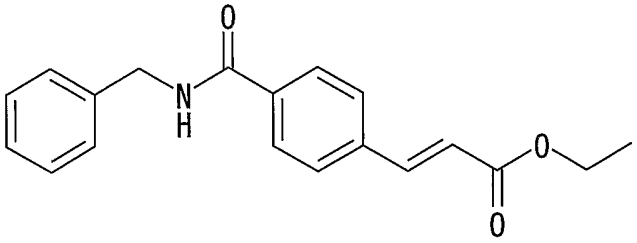
・４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸



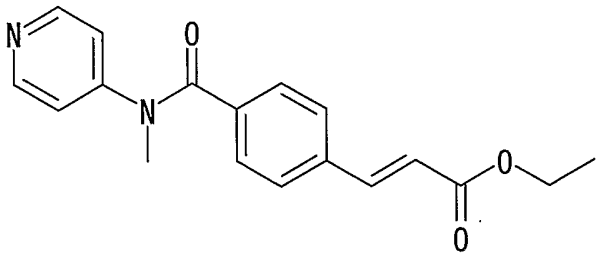
・４－ベンジルカルバモイル桂皮酸



・４－ベンジルカルバモイル桂皮酸エチル



・４－メチル（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸エチル



（Ｉ１）一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｉ(i)～ｉ(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｉ(i)：一般式［Ⅸ］において環Ｉがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ｉがベンゼン環である化合物がより好ましい。

ｉ(ii)：一般式［Ⅸ］において環Ｉがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（Ｉ２）一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ｉ(i)またはｉ(ii)の規定を満足し、かつ、下記ｉ(iii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｉ(iii)：一般式［Ⅸ］においてX^{i}が－ＣＯ－である化合物。

（Ｉ３）一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記ｉ(iv)～ｉ(vi)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｉ(iv)：R^{i1}およびR^{i2}が同一または異なって、水素原子およびハロゲン原子から選択される１または複数の基である化合物。

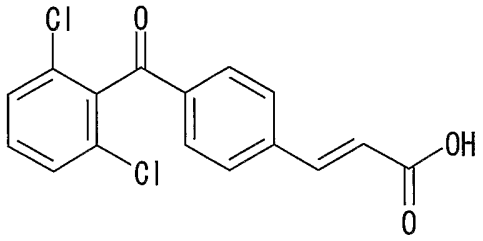
ｉ(v)：R^{i3}がカルボキシ基またはそのエステルである化合物。

ｉ(vi)：Y^{i}がアルケニレン基である化合物。

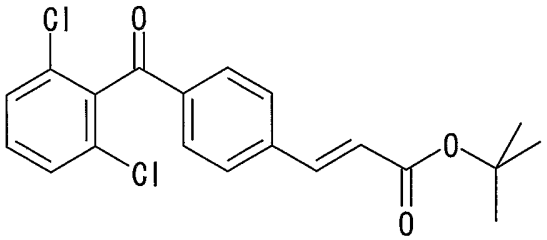
無論、上記ｉ(iv)～ｉ(vi)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる

（Ｉ４）一般式［Ⅸ］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸



・４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸*tert*－ブチル



（Ｊ１）一般式［Ｘ］で表される本発明化合物の好ましい例として、下記ｊ(i)～ｊ(ii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｊ(i)：一般式［Ｘ］において環Ｊがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環である化合物。環Ｊがベンゼン環である化合物がより好ましい。

ｊ(ii)：一般式［X］において環Ｊがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環である化合物。

（Ｊ２）一般式［X］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ｊ(i)またはｊ(ii)の規定を満足し、かつ、下記ｊ(iii)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｊ(iii)：一般式［X］においてX^jが－ＣＯ－である化合物。

（Ｊ３）一般式［X］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ｊ(i)またはｊ(ii)の規定および前記ｊ(iii)の規定を満足し、かつ、下記ｉ(iv)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｊ(iv)：一般式［X］においてY^jが－ＣＯ－である化合物。

（Ｊ４）一般式［X］で表される本発明化合物のより好ましい例として、前記ｊ

(i)またはｊ(ii)の規定、ｊ(iii)の規定およびｊ(iv)の規定を満足し、かつ、下記ｉ(v)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｊ(v)：一般式［X］においてＺ^{j}が－Ｏ－である化合物。

（Ｊ５）一般式［X］で表される本発明化合物のさらに好ましい例として、下記ｊ(vi)～ｊ(ix)の規定を満足する化合物が挙げられる。

ｊ(vi)：Ｒ^{j1}が無置換アルキル基である化合物。

ｊ(vii)：Ｒ^{j2}およびＲ^{J3}が水素原子である化合物。

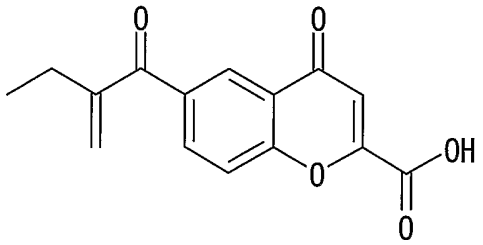
ｊ(viii)：Ｒ^{j4}がカルボキシ基である化合物。

ｊ(ix)：破線が二重結合である化合物。

無論、上記ｊ(vi)～ｊ(ix)で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

（Ｊ６）一般式［X］で表される本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

・６－（２－メチレンブチリル）－４－オキソ－４*H*－２－クロメンカルボン酸



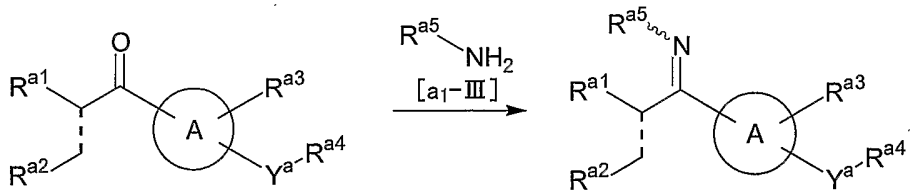
本発明化合物の代表的な製造方法を以下に示す。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例［製造例の項］で詳細に説明する。また、以下に示す製造方法は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明のすべての製造方法を示すものではない。

さらに、下記の製造方法中でＨａｌはハロゲン原子を、ＯＴｆはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を示す。

本発明化合物［ａ$_{1}$-Ｉ］（Ｘ^{a}：－Ｃ（＝Ｎ－Ｒ^{a5}）－）は、合成経路１に従い合成することができる。すなわち、ケトン［ａ$_{1}$-II］とアミン［ａ$_{1}$-III］を脱

水縮合することにより本発明化合物［a_1-Ｉ］を得ることができる。

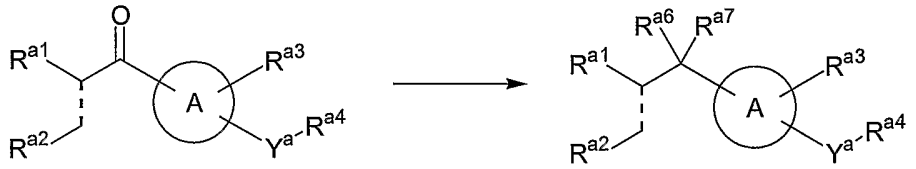
合成経路１



［a_1-Ⅱ］ ［a_1-Ⅰ］

本発明化合物［a_2-Ｉ］（X^a：－$CR^{a6}R^{a7}$－）は、合成経路２に従い合成することができる。すなわち、ケトン［a_2-II］（［a_1-II］）を水素化ホウ素ナトリウムなどと反応させることにより本発明化合物［a_2-Ｉ］を得ることができる。

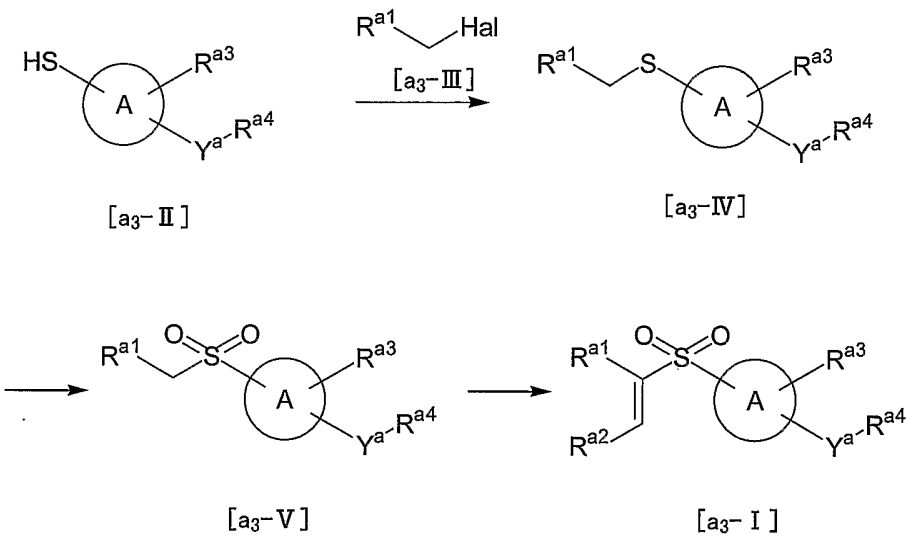
合成経路２



［a_2-Ⅱ］ ［a_2-Ⅰ］

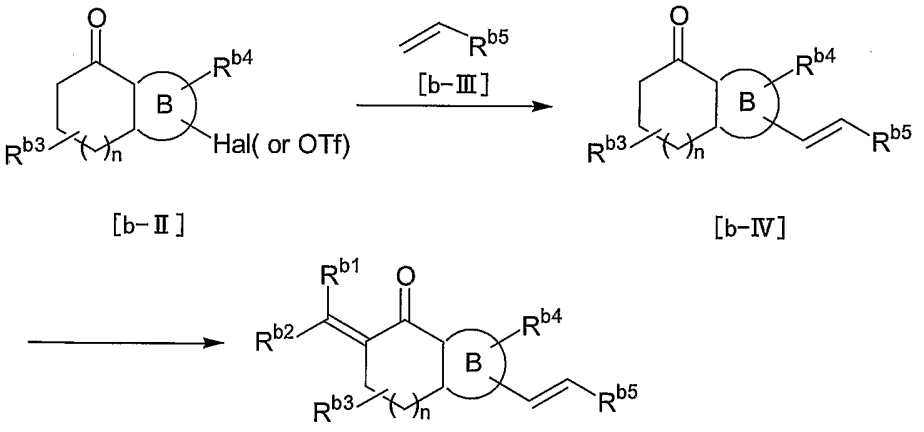
本発明化合物［a_3-Ｉ］（X^a：－SO_2－、破線：二重結合）は、合成経路３に従い合成することができる。すなわち、チオール［a_3-II］とハロゲン化アルキル［a_3-III］からチオエーテル［a_3-Ⅳ］を合成し、ｍ－クロロ過安息酸などの酸化剤により、チオエーテル［a_3-Ⅳ］の硫黄原子を酸化することでスルホン［a_3-Ｖ］を得る。このスルホン［a_3-Ｖ］を炭酸カリウムなどの塩基存在下、アルデヒドなどのカルボニル化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と縮合させることにより本発明化合物［a_3-Ｉ］を得ることができる。

合成経路３



本発明化合物［ｂ－Ｉ］（X^b：－ＣＯ－、Y^b：－ＣＨ＝ＣＨ－）は、合成経路４に従い合成することができる。すなわち、ハロゲン化物またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル［ｂ－II］をパラジウムなどの触媒存在下、オレフィン［ｂ－III］と反応させることで化合物［ｂ－Ⅳ］を得る。この化合物［ｂ－Ⅳ］をジメチルアミンなどの塩基存在下、アルデヒドなどのカルボニル化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と縮合させることにより本発明化合物［ｂ－Ｉ］を得ることができる。

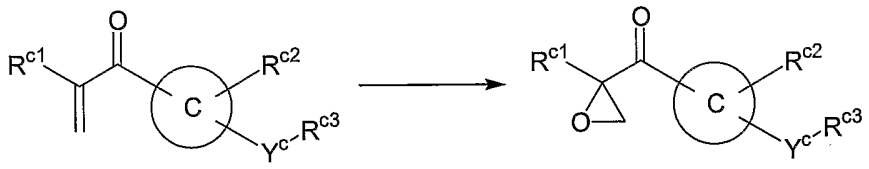
合成経路４



本発明化合物［c_1－Ｉ］（X^c：－ＣＯ－、R^{c1}：X^cのα位）は、合成経路５に従い合成することができる。すなわち、オレフィン［c_1－II］を過酸化水素

などの酸化剤で酸化することで本発明化合物［c_1－Ｉ］を得ることができる。

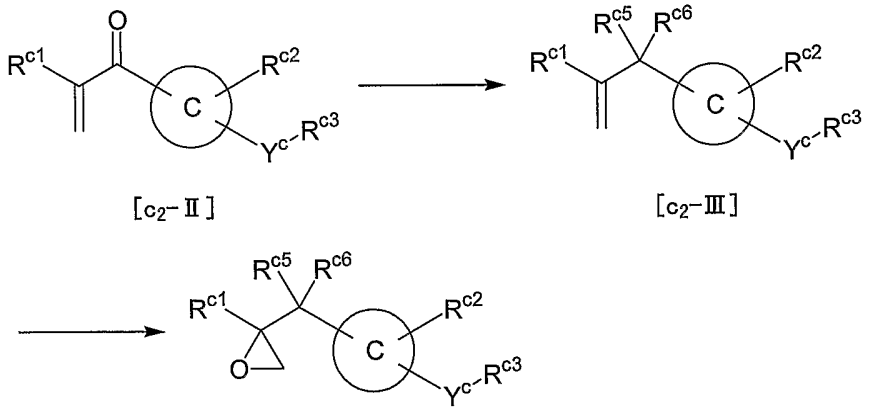
合成経路５



［c_1－Ⅱ］　　［c_1－Ｉ］

本発明化合物［c_2－Ｉ］（X^c：－$CR^{c5}R^{c6}$－、R^{c1}：X^cのα位）は、合成経路６に従い合成することができる。すなわち、α，β－不飽和ケトン［c_2－II］（［c_1－II］）を塩化セリウム存在下の水素化ホウ素ナトリウムによる還元などの方法によりオレフィン［c_2－III］とし、このオレフィン［c_2－III］を過酸化水素などの酸化剤で酸化することにより本発明化合物［c_2-Ｉ］を得ることができる。

合成経路６

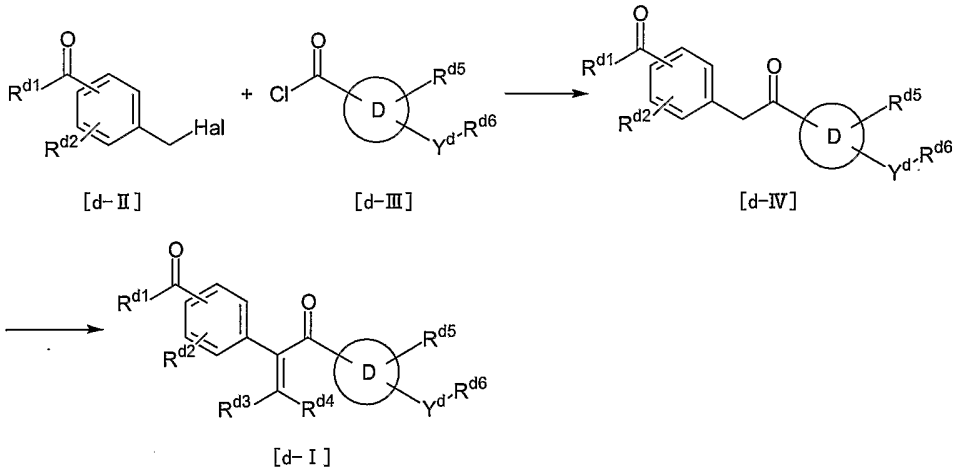


［c_2－Ⅱ］　　［c_2－Ⅲ］

［c_2－Ｉ］

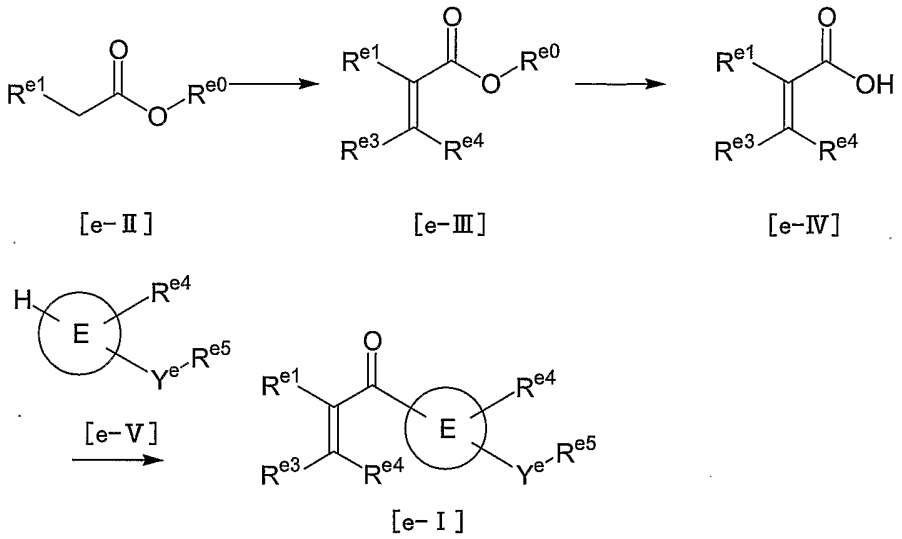
本発明化合物［ｄ－Ｉ］は、合成経路７に従い合成することができる。すなわち、ハロゲン化ベンジル［ｄ－II］を亜鉛およびパラジウム存在下、酸塩化物［ｄ－III］と反応させることによりケトン［ｄ－Ⅳ］とし、このケトン［ｄ－Ⅳ］をジメチルアミンなどの塩基存在下、アルデヒドなどのカルボニル化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と縮合させることにより本発明化合物［ｄ－Ｉ］を得ることができる。

合成経路７



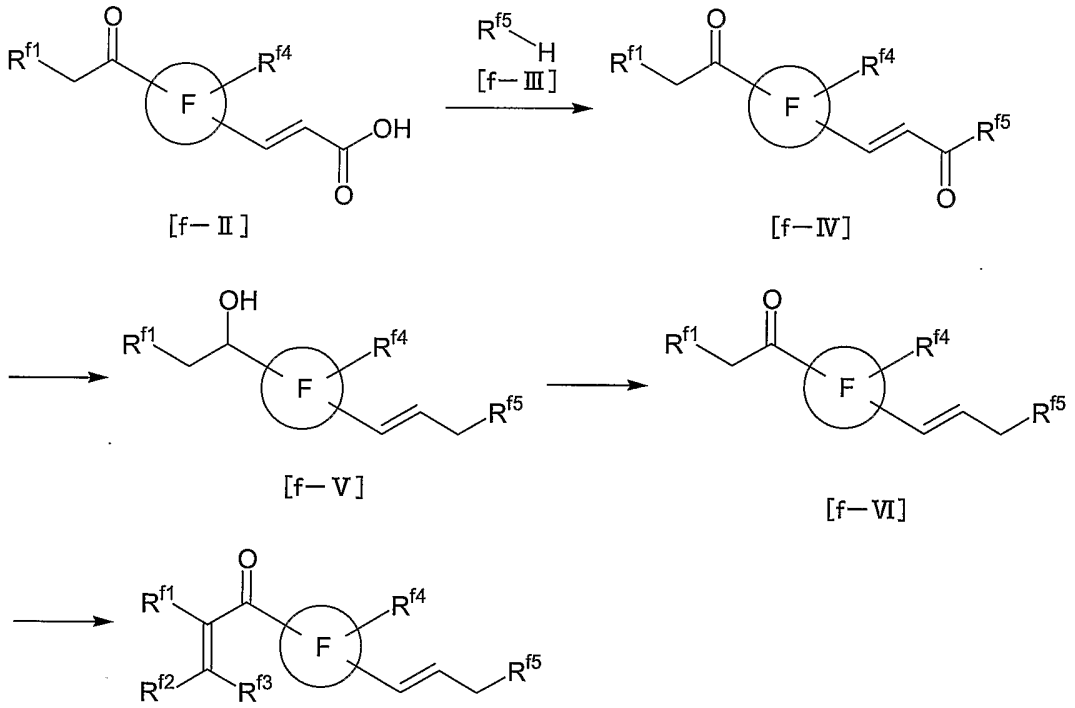
本発明化合物［e－Ⅰ］（環E：窒素原子を介してカルボニルと結合）は、合成経路８に従い合成することができる。すなわち、エステル［e－II］を炭酸カリウムなどの塩基存在下、アルデヒドなどのカルボニル化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と縮合させることでα，β－不飽和エステル［e－III］とし、このα，β－不飽和エステル［e－III］を水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ性水溶液で加水分解することでカルボン酸［e－Ⅳ］を得る。このカルボン酸［e－Ⅳ］とアミン［e－Ⅴ］を１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどの縮合剤により縮合することにより本発明化合物［e－Ⅰ］を得ることができる。

合成経路８



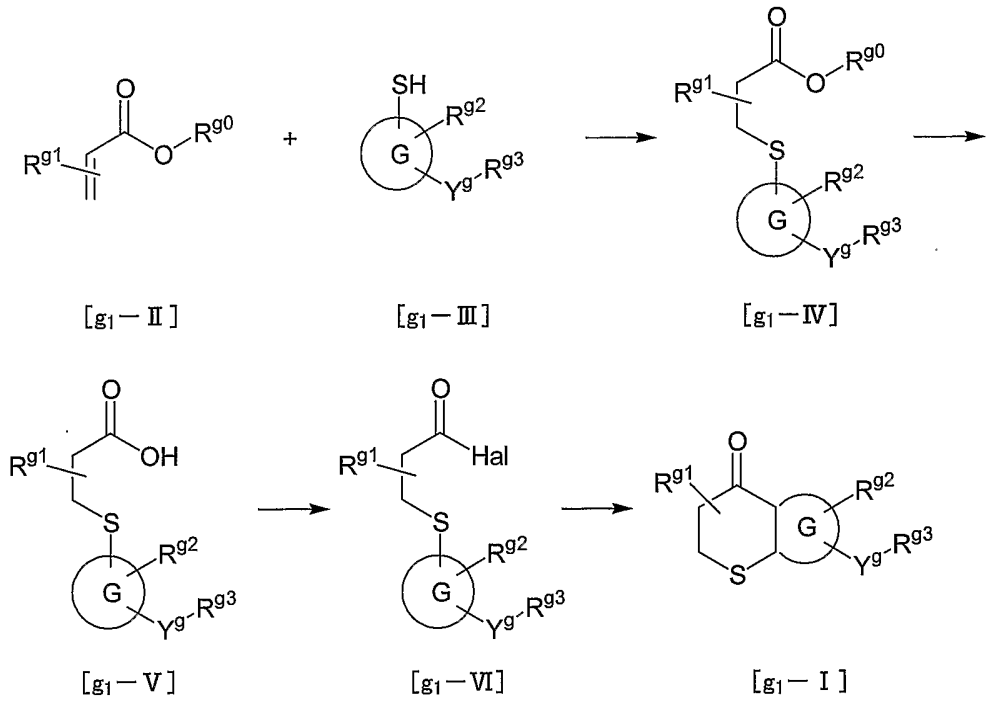
本発明化合物［f－Ｉ］（R^{f5}：窒素原子を介してY^fと結合、Y^f：－ＣＨ＝ＣＨＣH_2－）は、合成経路９に従い合成することができる。すなわち、カルボン酸［f－II］とアミン［f－III］を１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどの縮合剤により縮合しアミド［f－IV］とし、このアミド［f－IV］を水素化ジイソプロピルアルミニウムなどの還元剤で還元しアルコール［f－Ｖ］を得る。このアルコール［f－Ｖ］を三酸化硫黄などの求電子剤存在下のジメチルスルホキシドによる酸化などの方法によりケトン［f－VI］とし、このケトン［f－VI］をジメチルアミンなどの塩基存在下、アルデヒドなどのカルボニル化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と縮合させることにより本発明化合物［f－Ｉ］を得ることができる。

合成経路９



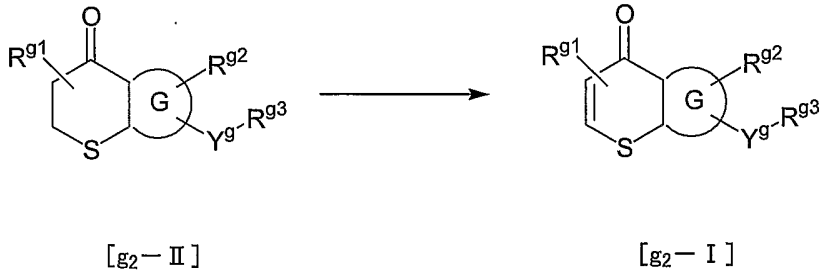
本発明化合物［g_1－Ⅰ］（X^g：－CO－、Z^g：－S－、破線：単結合）は、合成経路１０に従い合成することができる。すなわち、α，β－不飽和エステル［g_1－II］にチオール［g_1－III］を反応させることによりエステル［g_1－Ⅳ］を合成し、このエステル［g_1－Ⅳ］を硫酸などの酸性水溶液で加水分解することでカルボン酸［g_1－Ⅴ］を得る。このカルボン酸［g_1－Ⅴ］を塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハロゲン化物［g_1－Ⅵ］とした後、塩化アルミニウムなどのルイス酸を添加し環化させることで本発明化合物［g_1－Ⅰ］を得ることができる。

合成経路１０



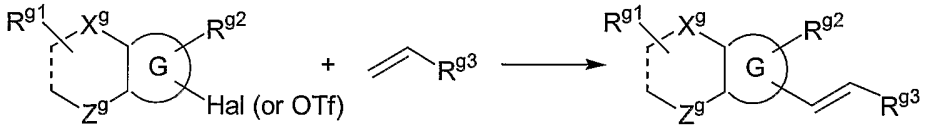
本発明化合物［g_2－Ｉ］（X^g：－ＣＯ－、Z^g：－Ｓ－、破線：二重結合）は、合成経路１１に従い合成することができる。すなわち、本発明化合物［g_2－II］（［g_1－Ｉ］）を２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノンなどの酸化剤で酸化することにより本発明化合物［g_2－Ｉ］を得ることができる。

合成経路１１



本発明化合物［g_3－Ｉ］（Y^g：－ＣＨ＝ＣＨ－）は、合成経路１２に従い合成することができる。すなわち、ハロゲン化物若しくはトリフルオロメタンスルホン酸エステル［g_3－II］をパラジウムなどの触媒存在下、オレフィン［g_3－III］と反応させることにより本発明化合物［g_3－Ｉ］を得ることができる。

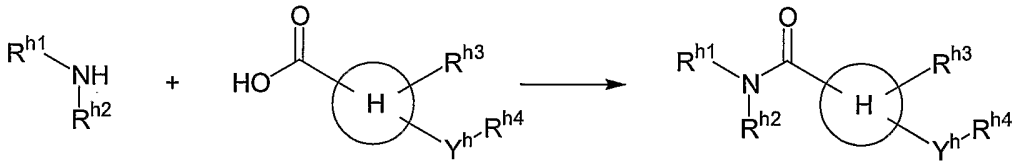
合成経路１２



[g3－Ⅱ]　　[g3－Ⅲ]　　[g3－Ⅰ]

本発明化合物［ｈ－Ⅰ］（Ｘ^{h}：－ＣＯ－）は、合成経路１３に従い合成することができる。すなわち、アミン［ｈ－II］とカルボン酸［ｈ－III］を１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどの縮合剤により縮合することにより本発明化合物［ｈ－Ⅰ］を得ることができる。

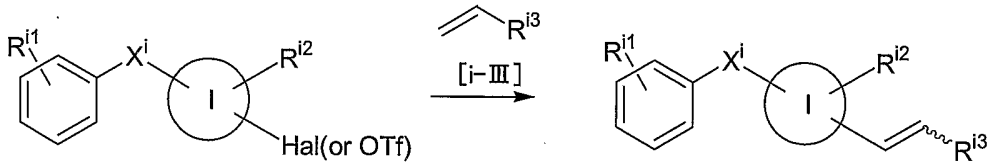
合成経路１３



[h－Ⅱ]　　[h－Ⅲ]　　[h－Ⅰ]

本発明化合物［ｉ－Ⅰ］（Ｙ^{i}：－ＣＨ＝ＣＨ－）は、合成経路１４に従い合成することができる。すなわち、ハロゲン化物若しくはトリフルオロメタンスルホン酸エステル［ｉ－II］をパラジウムなどの触媒存在下、オレフィン［ｉ－III］と反応させることにより本発明化合物［ｉ－Ⅰ］を得ることができる。

合成経路１４

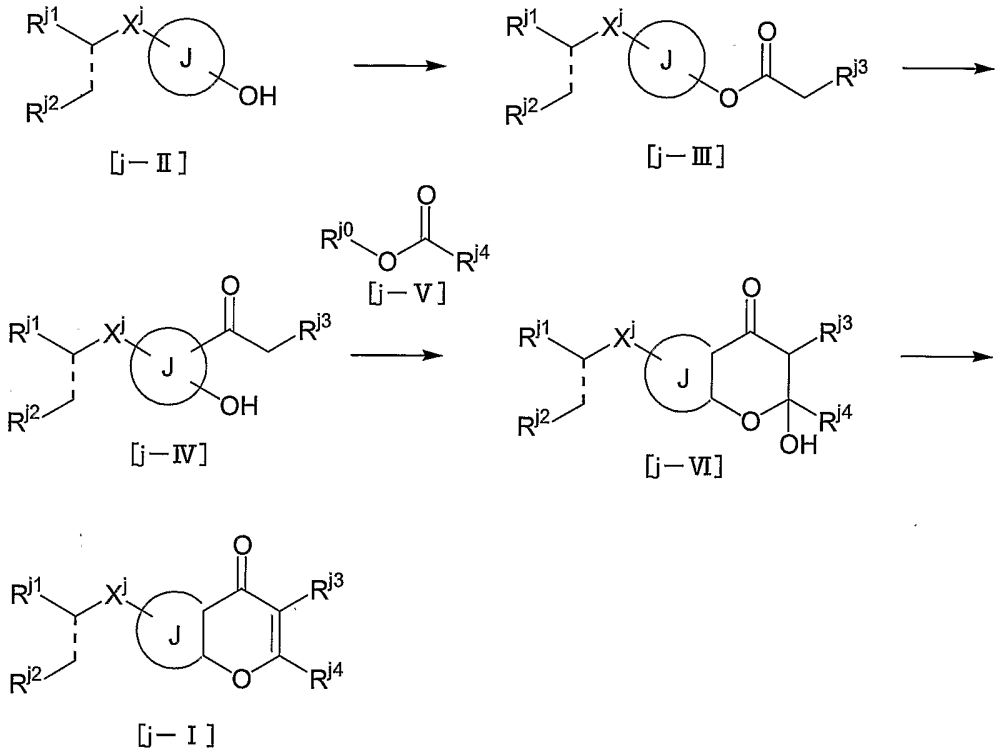


[i-Ⅱ]　　[i-Ⅰ]

本発明化合物［ｊ－Ⅰ］（Ｙ^{j}：－ＣＯ－、Ｚ^{j}：－Ｏ－、）は、合成経路１５に従い合成することができる。すなわち、ヒドロキシ化合物［ｊ－II］を酸ハロゲン化物などのアシル化剤と反応させてエステル［ｊ－III］とし、このエステル［ｊ－III］に塩化アルミニウムなどのルイス酸を作用させることでアシ

ル基を転位させケトン［ｊ－Ⅳ］を得る。このケトン［ｊ－Ⅳ］をナトリウムなどの塩基存在下、エステル［ｊ－Ⅴ］と反応させ二環性化合物［ｊ－Ⅵ］とし、この二環性化合物［ｊ－Ⅵ］を塩酸などの酸で脱水させることにより本発明化合物［ｊ－Ⅰ］を得ることができる。

合成経路１５



前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術を使用して、前述した塩、水和物または溶媒和物の形態とすることもできる。

本発明化合物の有用性を見出すために、(i)ウシ線維柱帯細胞を用いたフルオレセインイソチオシアネートーデキストランの細胞間隙透過性作用試験を実施し、本発明化合物の房水循環改善作用を確認した。さらに、(ii)正常眼圧サルを用いた、本発明化合物の前房内投与による眼圧下降作用試験、(iii)正常眼圧サルを用いた、本発明化合物の短期頻回点眼による眼圧下降作用試験、(iv)正常眼圧麻酔下ネコを用いた、本発明化合物の前房内投与による眼圧下降作用試験を実施して、本発明化合物の眼圧下降作用を確認した。それらの詳細については、後述の実施例［薬理試験］の項で説明するが、本発明化合物が優れた房

水循環改善作用および眼圧下降作用を有することを見出した。

したがって、前述したとおり、本発明化合物は、眼圧が関与する疾患、例えば、緑内障、高眼圧症等の治療剤として非常に有用なものである。

尚、眼圧が関与する疾患とは、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドロームなどの緑内障、高眼圧症等を示す。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸，氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、

パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のｐＨ調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤は通常１日当たり０．０１～１０００ｍｇ、好ましくは１～１００ｍｇを１回または数回に分けて投与することができる。
また、点眼剤は通常０．０００１％～１０％（ｗ／ｖ）、好ましくは０．０１％～５％（ｗ／ｖ）の濃度のものを１回または数回に分けて投与することができる。

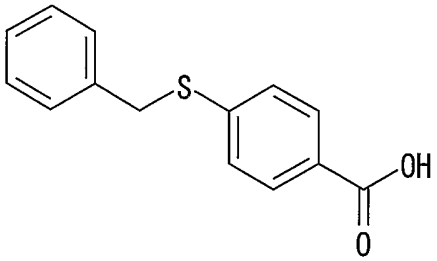
以下に、本発明化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

［製造例］

参考例１

４－（ベンジルチオ）安息香酸（参考化合物１）



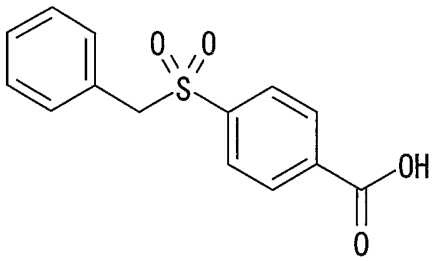
氷冷かつ窒素雰囲気下、４－メルカプト安息香酸（4.73 g, 30.7 mmol）のエタノール（80 ml）懸濁液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（76.7 ml, 76.7 mmol）を加え、１０分間撹拌した。次いで、反応液に臭化ベンジル（3.65 ml, 30.7 mmol）を加えて、室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に

酢酸エチル（200 ml）、２Ｍ塩酸（120 ml）、水（80 ml）を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（150 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をヘキサン：酢酸エチル＝１０：１の混合液で濾取し、標的化合物（6.30 g，収率84%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.34 (s, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 12.83 (br s, 1H)

参考例２

４－ベンジルスルホニル安息香酸（参考化合物２）

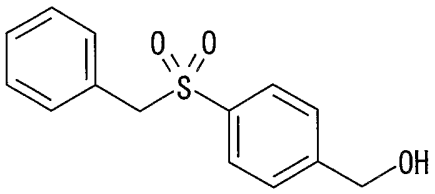


氷冷かつ窒素雰囲気下、４－（ベンジルチオ）安息香酸（0.61 g，2.5 mmol，参考化合物１）の無水ジクロロメタン（8 ml）、無水テトラヒドロフラン（8 ml）溶液にm-クロロ過安息香酸（1.54 g，6.24 mmol）を加えた。反応液を室温まで昇温し、７時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、残留物をクロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒で濾取し、標的化合物（0.60 g，収率87%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.75 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 13.54 (br s, 1H)

参考例３

４－ベンジルスルホニルベンジルアルコール（参考化合物３）

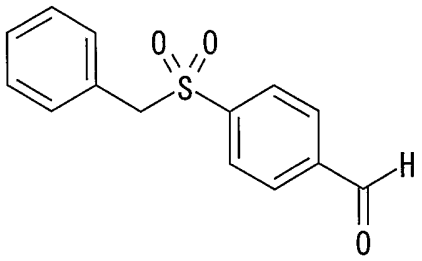


氷冷かつ窒素雰囲気下、４－ベンジルスルホニル安息香酸（0.57 g, 2.1 mmol, 参考化合物２）の無水テトラヒドロフラン（18 ml）溶液に、１．０Ｍボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（6.19 ml, 6.19 mmol）を滴下した。反応溶液を８０℃に昇温し、２時間撹拌した。氷冷下、反応液に水（20 ml）を加えた後、有機層と水層の二層になるまで炭酸カリウムを加えた。分液後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル：ヘキサン＝１：１の混合液で濾取し、標的化合物（0.42 g, 収率78%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

参考例４

４－ベンジルスルホニルベンズアルデヒド（参考化合物４）



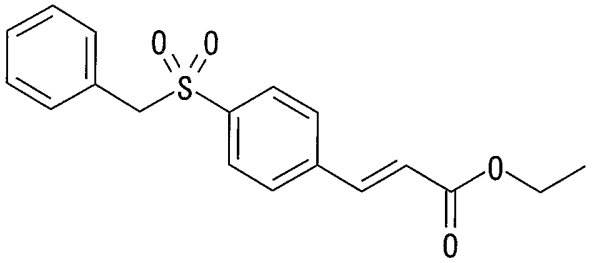
氷冷下、４－ベンジルスルホニルベンジルアルコール（5.09 g, 19.4 mmol, 参考化合物３）、トリエチルアミン（16.2 ml, 116 mmol）のジメチルスルホキシド（40 ml）溶液に三酸化硫黄・ピリジン錯体（10.8 g, 67.9 mmol）を少しずつ加えた。窒素雰囲気下とし、反応液を室温で一晩撹拌した。反応液を氷冷

し、水（50 ml）、１Ｍ塩酸（50 ml）を加えて、酢酸エチル（150 ml）で２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（200 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をヘキサンと酢酸エチルの混合液で濾取し、標的化合物（4.75 g, 94%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.79 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.11 (s, 1H)

参考例５

４－ベンジルスルホニル桂皮酸エチル（参考化合物５－１）



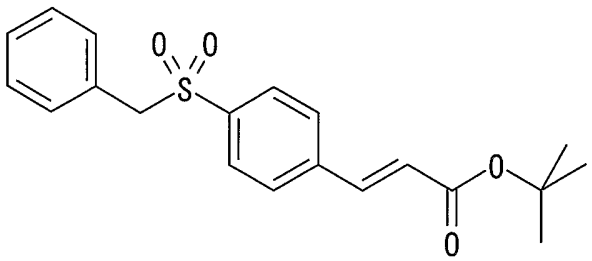
氷冷かつ窒素雰囲気下、４－ベンジルスルホニルベンズアルデヒド（0.34 g, 1.3 mmol, 参考化合物４）の無水アセトニトリル（8 ml）溶液に塩化リチウム（66 mg, 1.6 mmol）、N, N－ジイソプロピルエチルアミン（0.23 ml, 1.3 mmol）、ホスホノ酢酸トリエチル（0.31 ml, 1.6 mmol）を順に加え、室温で５時間撹拌した。反応液に塩化リチウム（17 mg, 0.39 mmol）、N, N－ジイソプロピルエチルアミン（0.070 ml, 0.39 mmol）、ホスホノ酢酸トリエチル（0.080 ml, 0.39 mmol）を追加後、さらに一晩撹拌した。反応液に水（20 ml）、１Ｍ塩酸（10 ml）を加え、酢酸エチル（25 ml）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をヘキサンと酢酸エチルの混合液で濾取し、標的化合物（0.359 g, 83%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.21 (q, J

= 7.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

以下、参考化合物４および市販化合物を使用し、参考化合物５－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物５－２を得た。

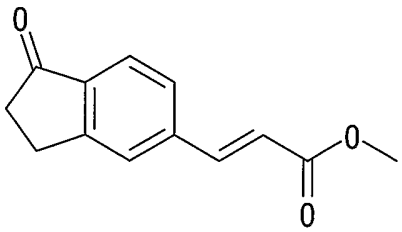
４－ベンジルスルホニル桂皮酸*tert*－ブチル（参考化合物５－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.49 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

参考例６

（E）－３－（１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル（参考化合物６－１）



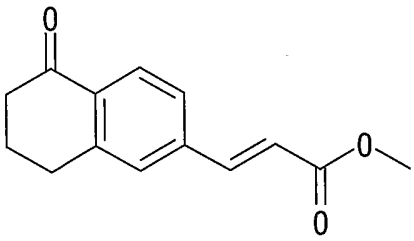
窒素雰囲気下、５－ブロモ－１－インダノン（1.11 g, 5.26 mmol）、酢酸パラジウム（177 mg, 0.788 mmol）、トリ（O－トリル）ホスフィン（481 mg, 1.58 mmol）の混合物に、アセトニトリル（18 ml）、N, N－ジイソプロピルエチルアミン（2.11 ml, 12.1 mmol）、アクリル酸メチル（2.37 ml, 26.3 mmol）を加え、８０℃で３時間撹拌した。酢酸パラジウム（108 mg, 0.481 mmol）

、トリ（*O*－トリル）ホスフィン（299 mg, 0.982 mmol）を追加し、さらに1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（959 mg, 84%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.72-2.75 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H)

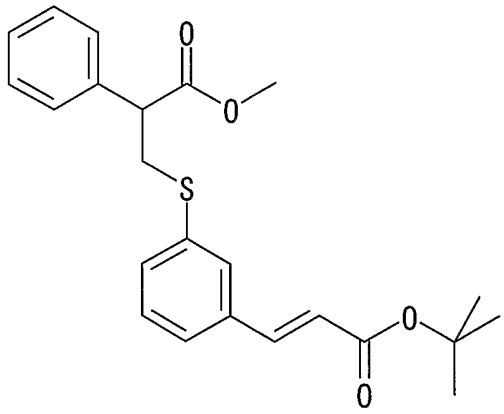
以下、参考化合物８－１、参考化合物１９および市販化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物６－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物６－２～３を得た。

（*E*）－３－（１－オキソテトラロン－６－イル）アクリル酸メチル（参考化合物６－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.13-2.20 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)

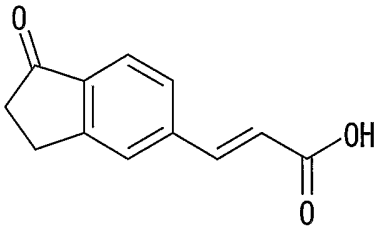
３－（２－メトキシカルボニル－２－フェニルエチルチオ）桂皮酸*tert*－ブチル（参考化合物６－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 9H), 3.25 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 8H), 7.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H)

参考例７

（E）－３－（１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸（参考化合物７－１）



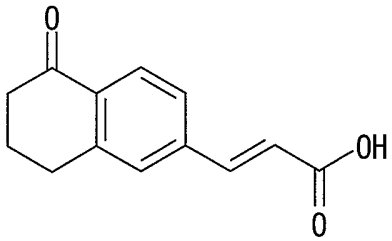
（E）－３－（１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル（566 mg, 2.62 mmol, 参考化合物６－１）の１，４－ジオキサン（28 ml）溶液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（14 ml）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水（150 ml）と１Ｍ塩酸（16 ml）を加え、酢酸エチル（150 ml）で抽出した。有機層を水（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、標的化合物（523 mg, 99%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.65-2.68 (m, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 6.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.

2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H)

以下、参考化合物６－２および市販化合物を使用し、参考化合物７－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物７－２を得た。

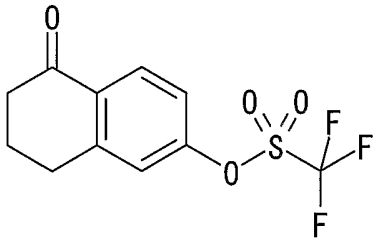
（E）－３－（１－オキソテトラロン－６－イル）アクリル酸（参考化合物７－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.02-2.08 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H)

参考例８

６－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－１－テトラロン（参考化合物８－１）



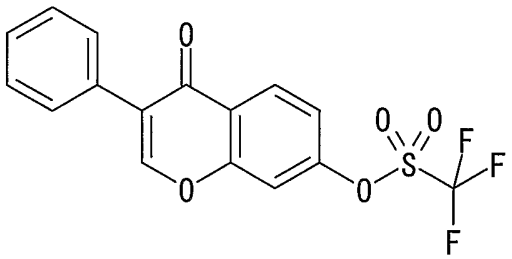
無水トリフルオロメタンスルホン酸（6.01 ml, 35.7 mmol）のジクロロメタン（100 ml）溶液に、窒素雰囲気下、－５０℃で６－ヒドロキシ-1-テトラロン（5.02 g, 31.0 mmol）とトリエチルアミン（5.18 ml, 37.2 mmol）の混合物のジクロロメタン（50 ml）溶液を滴下した。反応液を室温で２間撹拌した後、水（300 ml）を加えた。クロロホルム（150 ml）で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（300 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（300 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（7.54 g, 83%）を橙色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.14-2.22 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

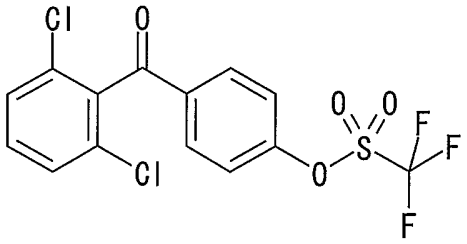
以下、参考化合物２４、参考化合物２５および市販化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物８－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物８－２～３を得た。

３－フェニル－７－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－４*H*－クロメン－４－オン（参考化合物８－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H)

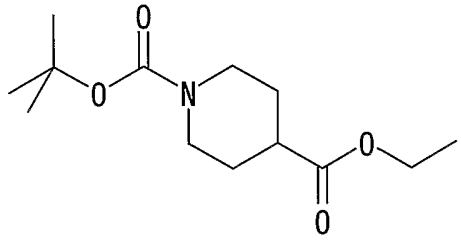
２，６－ジクロロ－４’－トリフルオロメチルスルホニルオキシベンゾフェノン（参考化合物８－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 7.39-7.42 (m, 5H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

参考例９

N－*tert*－ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチル（参考化合物９）

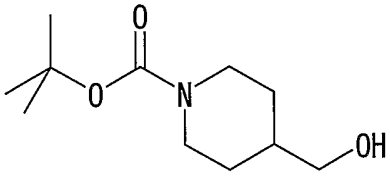


氷冷下、イソニペコチン酸エチル（8.00 g, 50.9 mmol）の無水ジクロロメタン（35 ml）溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル（12.2 g, 56.0 mmol）の無水ジクロロメタン（25 ml）溶液を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、１０％クエン酸水溶液（60 ml）を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、溶媒を減圧留去し、標的化合物（12.45 g, 95%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H)

参考例１０

１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシメチルピペリジン（参考化合物１０）



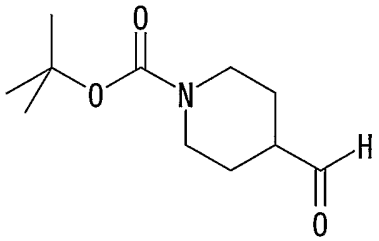
氷冷かつ窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（1.65 g, 43.5 mmol）の無水テトラヒドロフラン（25 ml）懸濁液に*N*－*tert*－ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチル（11.2 g, 43.5 mmol, 参考化合物９）の無水テトラヒドロフラン（35 ml）溶液を滴下し、１時間撹拌した。酢酸エチル（20 ml）、水（35 ml）を順次滴下した後、室温で３０分間撹拌した。セライトを用いて不溶物を濾去し、濾液に酢酸エチル（30 ml）を加え、水（30 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサンで固化させた。固体を濾取後、減圧乾燥し、

標的化合物（8.30g, 86%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ1.10-1.20 (m, 2H), 1.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.62-1.73 (m, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H)

参考例１１

１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ホルミルピペリジン（参考化合物１１）

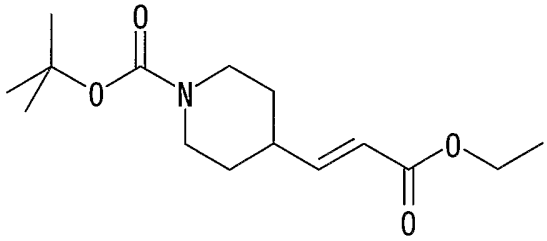


氷冷下かつ窒素雰囲気下、１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシメチルピペリジン（3.00 g, 13.9 mmol, 参考化合物１０）、トリエチルアミン（11.7 ml, 83.6 mmol）のジメチルスルホキシド（20 ml）溶液に、三酸化硫黄・ピリジン錯体（7.76 g, 48.8 mmol）を少しずつ加えた。反応液を４時間撹拌した後、反応液に１０％クエン酸水溶液（20 ml）を加えて、酢酸エチル（35 ml）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（30 ml）でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（2.44g, 82%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ1.46 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 9.66 (s, 1H)

参考例１２

（*E*）－３－（１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）アクリル酸エチル（参考化合物１２）

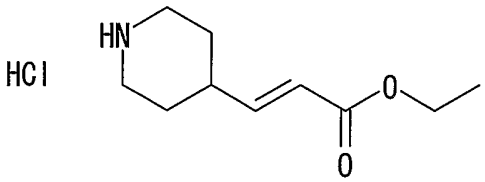


氷冷下、１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ホルミルピペリジン（2.35 g, 11.0 mmol, 参考化合物１１）の無水アセトニトリル（9 ml）溶液に塩化リチウム（0.56 g, 13.2 mmol）、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン（1.92 ml, 11.0 mmol）、ホスホノ酢酸トリエチル（2.62 ml, 13.2 mmol）を加え、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液に水（10 ml）、１０％クエン酸水溶液（10 ml）を加え、酢酸エチル（15 ml）で２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（3.00g, 96%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.80 (dd, *J* = 16.0, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H)

参考例１３

（*E*）－３－（４－ピペリジル）アクリル酸エチル　塩酸塩（参考化合物１３）



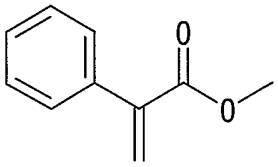
氷冷下、（*E*）－３－（１－*tert*－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）アクリル酸エチル（2.91 g, 10.3 mmol, 参考化合物１２）の酢酸エチル（3 ml）溶液に４Ｍ塩化水素/酢酸エチル（12.8 ml, 51.3 mmol）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物にヘキサンを加えて濾取し、標

的化合物（2.04g, 90%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.86 (dd, J = 16.1, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H)

参考例１４

２－フェニルアクリル酸メチル（参考化合物１４）

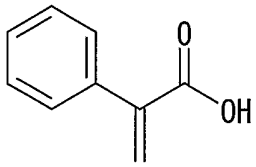


フェニル酢酸メチル（8.00 g, 53.3 mmol）のトルエン（80 ml）溶液に炭酸カリウム（22.1 g, 0.160 mmol）、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム（3.94 g, 10.7 mmol）、パラホルムアルデヒド（4.80 g, 0.160 mmol）を加えて、８５℃で２時間撹拌した。室温に戻した後、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（3.48 g, 40%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.82 (s, 3H), 5.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H)

参考例１５

２－フェニルアクリル酸（参考化合物１５）



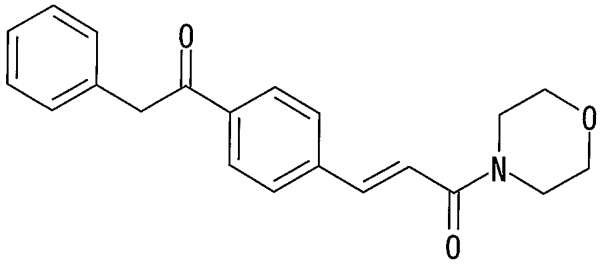
氷冷下、２－フェニルアクリル酸メチル（1.00 g, 6.17 mmol, 参考化合物１４）の１，４－ジオキサン（8ml）溶液に、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（12.3 ml, 12.3 mmol）を加え、室温で２時間３０分間撹拌した。再び反応液を氷冷とした後、２Ｍ塩酸を加えてｐＨを約１とした。水（5 ml）を加えた後酢酸エ

チル（20 ml）で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物にヘキサンを加えて濾取し、標的化合物（0.63g, 69%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 12.80 (s, 1H)

参考例１６

１－［４－［（E）－３－モルホリノ－３－オキソ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノン（参考化合物１６－１）

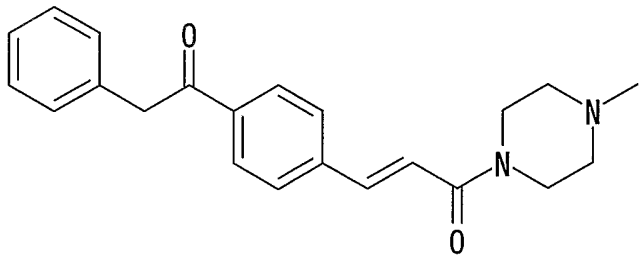


氷冷下、４－フェニルアセチル桂皮酸（700 mg, 2.63 mmol、特開２０００－４４５１３公開公報参照）、N－メチルモルホリン（0.870 ml, 7.89 mmol）、モルホリン（0.230 ml, 2.63 mmol）の混合物のN, N－ジメチルホルムアミド（15 ml）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（605 mg, 3.15 mmol）を加えた。反応液を室温で５時間撹拌した後、酢酸エチル（150 ml）を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（130 ml）、水（100 ml）３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物に酢酸エチル加えて濾取し、標的化合物（465 mg, 52%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.55-3.88 (br, 8H), 4.28 (s, 2H), 6.92 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H)

以下、４－フェニルアセチル桂皮酸および市販化合物を使用し、参考化合物１６－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物１６－２を得た。

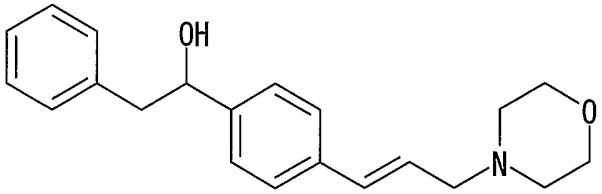
１－［４－［（*E*）－３－（４－メチルピペラジノ）－３－オキソ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノン（参考化合物１６－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 4H), 3.67 (br s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H)

参考例１７

１－［４－［（*E*）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノール（参考化合物１７－１）



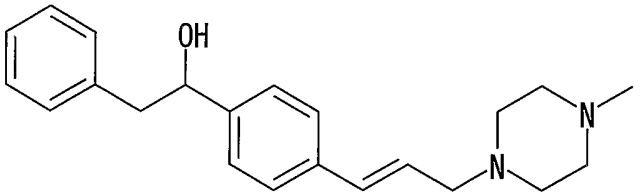
窒素雰囲気下、１－［４－［（*E*）－３－モルホリノ－３－オキソ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノン（440 mg, 1.31 mmol, 参考化合物１６－１）の無水テトラヒドロフラン（10 ml）溶液を－７８℃とし、１．０Ｍ水素化ジイソブチルアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液（4 ml, 4 mmol）を滴下した。反応液を室温で４日撹拌した後、１．０Ｍ水素化ジイソブチルアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液（2 ml, 2 mmol）を追加し、さらに一晩撹拌した。反応液を－７８℃に冷却し１Ｍ塩酸（5 ml）、水（10 ml）、酢酸エチル（20 ml）を加えた。酢酸エチル（80 ml）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（267 mg，63%）を黄色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 4H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 4.69-4.79 (m, 1H), 5.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.09-7.39 (m, 9H)

以下、参考化合物１６－２および市販化合物を使用し、参考化合物１７－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物１７－２を得た。

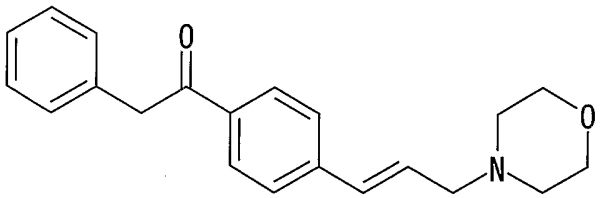
１－［４－［（E）－３－（４－メチルピペラジノ）－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノール（参考化合物１７－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.29 (s, 3H), 2.48 (br, 8H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.16 (d J = 5.9 Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.28 (m, 1H) 6.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 9H)

参考例１８

１－［４－［（E）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノン（参考化合物１８－１）



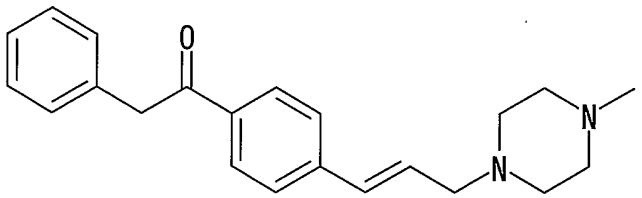
１－［４－［（E）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノール（205 mg, 0.63 mmol, 参考化合物１７－１）とトリ

エチルアミン（0.44 ml, 3.2 mmol）の混合物のジメチルスルホキシド（2 ml）溶液に氷冷下、三酸化硫黄・ピリジン複合体（504 mg, 3.17 mmol）のジメチルスルホキシド（2 ml）溶液を加えた。反応液を室温で５時間撹拌した後、再度氷冷し、クロロホルム（5 ml）と２M水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加えた。室温で１５分間撹拌した後、クロロホルム（50 ml）を加えた。有機層を水（50 ml）２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（117 mg, 57%）を黄橙色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.51-2.53 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 2H), 3.75 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 6.39 (dt, J = 15.4, 6.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

以下、参考化合物１７－２および市販化合物を使用し、参考化合物１８－１の製造方法に準じた製造方法で、参考化合物１８－２を得た。

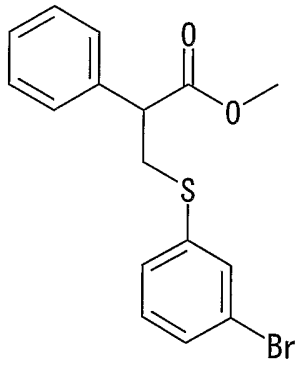
１－［４－［（E）－３－（４－メチルピペラジノ）－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－１－エタノン（参考化合物１８－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 2.49 (br, 8H), 3.18 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.56 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

参考例１９

３－（３－ブロモフェニルチオ）－２－フェニルプロピオン酸メチル（参考化合物１９）

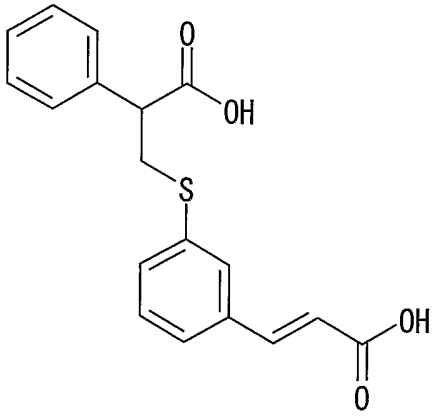


窒素雰囲気下、２－フェニルアクリル酸メチル（1.00 g, 6.17 mmol, 参考化合物１４）と３－ブロモベンゼンチオール（1.00 ml, 9.69 mmol）の混合物のメタノール（30 ml）溶液に、トリエチルアミン（0.171 ml, 1.23 mmol）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ジエチルエーテル）で精製し、標的化合物（1.88 g, 87%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.24 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 7H), 7.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H)

参考例２０

３－（２－カルボキシ－２－フェニルエチルチオ）桂皮酸（参考化合物２０）



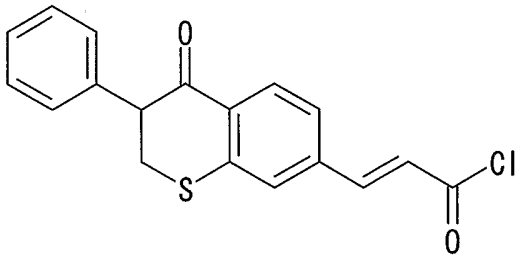
３－（２－メトキシカルボニル－２－フェニルエチルチオ）桂皮酸*tert*－ブチル（789 mg, 1.98 mmol, 参考化合物６－３）を８０％硫酸（7.5 ml）に溶解

し、５０℃で３時間撹拌した。反応液を氷水（200 ml）に注ぎ、クロロホルム（100 ml）で抽出した。有機層を水（100 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、標的化合物（244 mg, 38%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.38 (dd, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.55 (br s, 2H)

参考例２１

（E）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２H－チオクロメン－７－イル）アクリル酸塩化物（参考化合物２１）

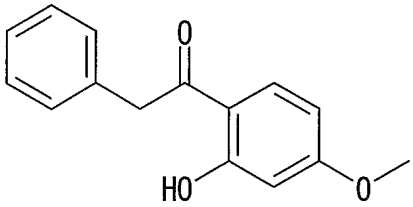


窒素雰囲気下、３－（２－カルボキシ－２－フェニルエチルチオ）桂皮酸（177 mg, 0.540 mmol, 参考化合物２０）のジクロロメタン（10 ml）懸濁液に、N, N－ジメチルホルムアミド（1滴）を加え、０℃とした後塩化チオニル（0.236 ml, 3.24 mmol）を滴下した。反応液を１時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物の１，２－ジクロロエタン（15 ml）溶液を、塩化アルミニウム（172 mg, 1.29 mmol）の１，２－ジクロロエタン（45 ml）懸濁液に、０℃で滴下した。０℃で３０分間撹拌した後、反応液を氷水（100 ml）に注いだ。ジクロロメタン（50 ml）で抽出し、有機層を水（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標的化合物（159 mg, 90%）を黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.36 (dd, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 13.4, 11.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

参考例２２

１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－フェニル－１－エタノン（参考化合物２２）

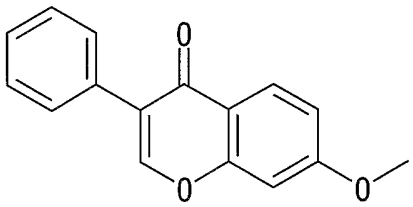


塩化アルミニウム（9.41 g, 70.6 mmol）と塩化亜鉛（962 mg, 7.06 mmol）の１，２－ジクロロエタン（85 ml）懸濁液に内温を５℃に保ちながら１，３－ジメトキシベンゼン（8.12 g, 58.8 mmol）の１，２－ジクロロエタン（25 ml）溶液を滴下した。内温を－７℃以下に保ちながら塩化フェニルアセチル（10.0 g, 64.7 mmol）の１，２－ジクロロエタン（20 ml）溶液を１時間かけて滴下した。反応液を室温で１時間撹拌した後、さらに７０℃に昇温し１時間撹拌した。反応液を氷冷した６Ｍ塩酸（170 ml）に注いだ後、クロロホルム（200ml）で３回抽出した。有機層を水（200 ml）２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（200 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物（3.76 g, 28%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.83 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 12.72 (s, 1H)

参考例２３

７－メトキシ－３－フェニル－４H－クロメン－４－オン（参考化合物２３）

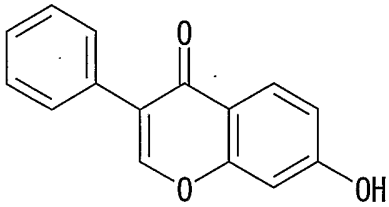


窒素雰囲気かつ氷冷下、１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－フェニル－１－エタノン（3.33 g, 13.7 mmol, 参考化合物２２）とギ酸エチル（18.8 ml, 233 mmol）の混合物の１，４－ジオキサン（14 ml）溶液に、水素化ナトリウム（６０％）（1.48 g, 37.0 mmol）を加えた。反応液を４０℃で１時間撹拌した後、１Ｍ塩酸（100 ml）を加えた。クロロホルム（100 ml）で２回抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物を１８０℃で１時間減圧乾燥し、固体を酢酸エチル：ヘキサン＝１：４の混合液で洗浄し、標的化合物（2.99 g, 86%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 3H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

参考例２４

７－ヒドロキシ－３－フェニル－４H－クロメン－４－オン（参考化合物２４）



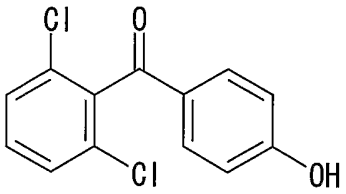
窒素雰囲気下、７－メトキシ－３－フェニル－４H－クロメン－４－オン（2.94 g, 11.7 mmol, 参考化合物２３）のベンゼン（140 ml）溶液に塩化アルミニウム（4.68 g, 35.1 mmol）を加えた。２時間加熱還流した後、反応液を氷水（150 ml）に注いだ。酢酸エチル（150 mlで２回）で抽出した後、有機層を飽

和塩化ナトリウム水溶液（150 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチル：ヘキサン＝１：２の混合液から再結晶し、標的化合物（2.48 g, 89%）を淡茶色結晶で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

参考例2.5

２，６－ジクロロ－４’－ヒドロキシベンゾフェノン（参考化合物２５）

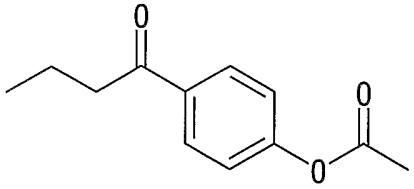


塩化アルミニウム（2.60 g, 19.5 mmol）の１，２－ジクロロエタン（30 ml）溶液に、０℃で塩化２，６－ジクロロベンゾイル（2.05 ml, 14.3 mmol）を滴下した。反応液を０℃で１５分間撹拌した後、アニソール（1.41 ml, 13.0 mmol）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を氷水（100 ml）に注ぎ、クロロホルム（200 ml）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残留物にベンゼン（150 ml）を加え、さらに塩化アルミニウム（5.20 g, 39.0 mmol）を加えて３時間加熱還流した。反応液を氷水（150 ml）に注ぎ、酢酸エチル（100 ml）で２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合液から再結晶し、標的化合物（2.84 g, 74%）を淡黄色結晶で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 5.77 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

参考例２６

１－アセトキシ－４－ブチリルベンゼン（参考化合物２６）

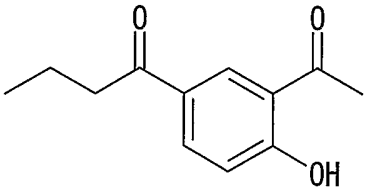


塩化アルミニウム（3.91 g, 29.3 mmol）の１、２－ジクロロエタン（150 ml）懸濁液に、０℃で塩化アセチル（2.00 ml, 28.1 mmol）を滴下した。１８分間撹拌した後、４－ブチリルフェノール（4.00 g, 24.4 mmol）の１，２－ジクロロエタン（50 ml）溶液を滴下した。室温とした後３時間撹拌し、反応液を氷水（300 ml）に注いだ。分液後、有機層を水（100 ml）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、標的化合物（5.26 g, 定量的）を淡茶色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H)

参考例２７

２－アセチル－４－ブチリルフェノール（参考化合物２７）



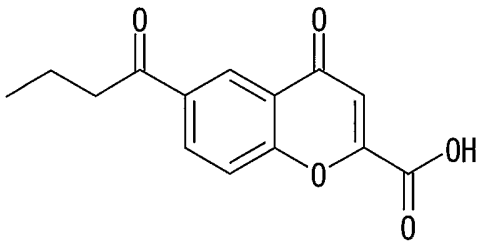
１－アセトキシ－４－ブチリルベンゼン（4.89 g, 23.7 mmol, 参考化合物２６）と塩化アルミニウム（11.1 g, 83.2 mmol）を混合させ外温１３０℃で５時間撹拌した。放冷後反応液を氷水（300 ml）と１Ｍ塩酸（30 ml）の混合液に注いだ。酢酸エチル（200 ml）で抽出し、有機層を水（100 ml）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（3.51 g, 72%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 12.66 (s, 1H)

参考例２８

６－ブチリル－４－オキソ－４H－２－クロメンカルボン酸（参考化合物２８）



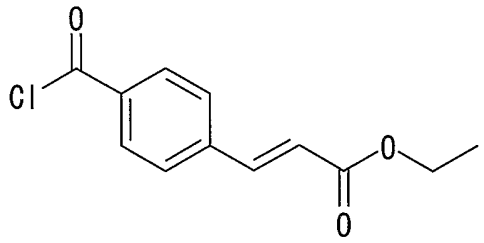
窒素雰囲気下、室温で無水エタノール（7 ml）にナトリウム（313 mg, 13.6 mmol）を数回に分けて加えた後、２時間撹拌した。０℃に冷却した後、２－アセチル－４－ブチリルフェノール（800 mg, 3.88 mmol, 参考化合物２７）とシュウ酸ジエチル（0.527 ml, 3.88 mmol）の無水エタノール（4 ml）溶液を滴下した。２時間加熱還流した後、０℃に冷却し、濃塩酸（2.5 ml）を加え、さらに1時間加熱還流した。０℃に冷却し、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）、水（10 ml）、エタノール（10 ml）を順次加え、室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、２Ｍ塩酸（20 ml）を加え、酢酸エチル（150 ml）で抽出した。有機層を水（100 ml）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物に６Ｍ塩酸（3 ml）、１，４－ジオキサン（10 ml）を加え、３０分間加熱還流した。反応液に水（50 ml）を加え、酢酸エチル（100 ml）で抽出した。有機層を水（50 ml）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチ

ル：ヘキサン＝１：５の混合溶液（30 ml）で洗浄し、標的化合物（613 mg, 61 %）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 14.65 (br s, 1H)

参考例２９

４－［（E）－２－エトキシカルボニルビニル］安息香酸塩化物（参考化合物２９）

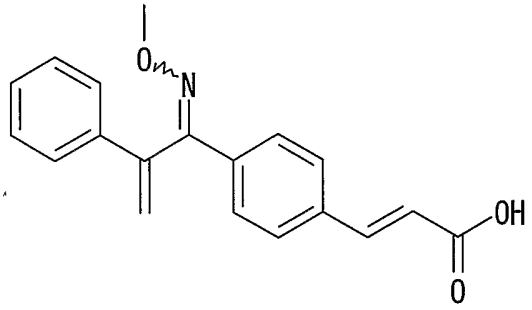


４－［（E）－２－エトキシカルボニルビニル］安息香酸（5.00 g, 22.7 mmol、特開２０００－４４５１３公開公報参照）のクロロホルム（25 ml）溶液にN, N－ジメチルホルムアミド（１滴）を加えた。塩化チオニル（6.62 ml, 90.8 mmol）を加えた後、反応液を３時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、標的化合物（5.36 g, 99%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

実施例１

４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸（化合物１－１）

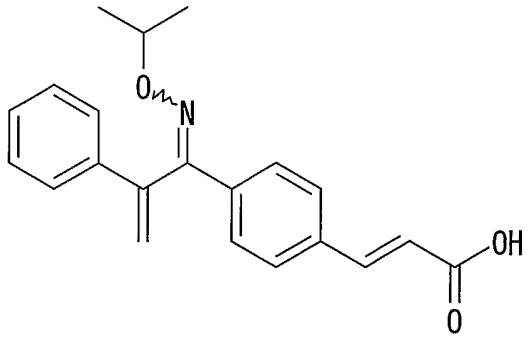


窒素雰囲気下、４－（２－フェニルアクリロイル）桂皮酸（2.50 g, 8.98 mmol、特開２０００－４４５１３公開公報)をクロロホルム：エタノール＝１：１の混合溶液（100 ml）に溶解し、塩化セリウム７水和物(16.7 g, 44.9 mmol)を加え室温で４５分攪拌した。さらに酢酸ナトリウム(5.16 g, 62.9 mmol)、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.75 g, 44.9 mmol)を加え、１時間加熱還流した。反応液に１０％クエン酸水溶液（400 ml）を加え、酢酸エチル(700 ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(300 ml）で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標的化合物（563 mg, 20%）を無色固体として異性体比約３：１で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ3.93 (s, 3H, minor), 3.97 (s, 3H, major), 5.24 (s, 1H, major), 5.39 (s, 1H, minor), 5.67 (s, 1H, minor), 6.04 (s, 1H, major), 6.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.49-7.77 (m, 5H)

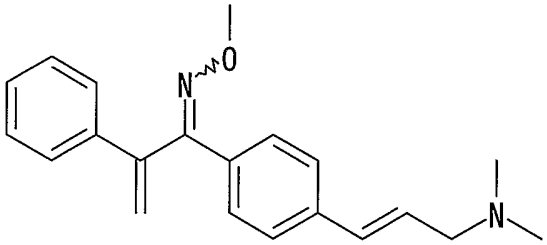
以下、４－（２－フェニルアクリロイル）桂皮酸、１－[４－［（*E*）－３－ジメチルアミノ－１－プロペニル］フェニル]－２－フェニル－２－プロペン－１－オン（特開２０００－２７３０７０公開公報参照）および市販化合物から選択される化合物を使用し、化合物１－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物１－２～３を得た。

４－（１－イソプロピルオキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸（化合物１－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H, major), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6H, minor), 4.41-4.47 (m, 1H), 5.23 (s, 1H, major), 5.38 (s, 1H, minor), 5.66 (s, 1H, minor), 5.97 (s, 1H, major), 6.44 (d, J = 15.6 Hz, 1H, major), 6.45 (d, J = 16.1 Hz, 1H, minor), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.49-7.77 (m, 5H)

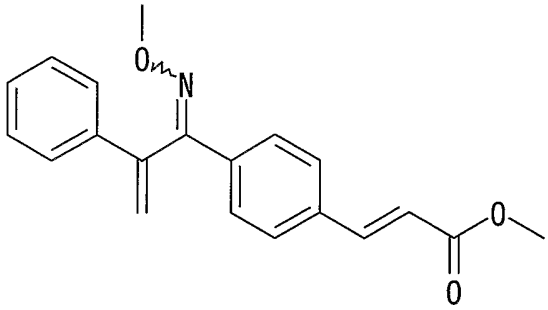
１－[４－［（E）－３－ジメチルアミノ－１－プロペニル］フェニル]－１－メトキシイミノ－２－フェニル－２－プロペン（化合物１－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.26 (s, 6H, major) , 2.28 (s, 6H, minor), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H, minor) , 3.95 (s, 3H, major), 5.22 (s, 1H, major) , 5.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H, minor), 5.66 (d, J = 1.2 Hz , 1H, minor) , 6.01 (s, 1H, major), 6.24-6.31 (m, 1H), 6.46-6.51 (m, 1H), 7.19-7.44 (m, 7H+(2H, minor)), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H, major)

実施例２

４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸メチル（化合物２－１）

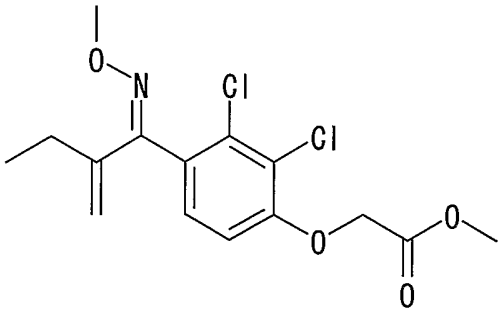


窒素雰囲気下、４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸(562 mg, 1.83 mmol, 化合物１－１)の無水テトラヒドロフラン(6 ml)溶液に１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン(0.72 ml, 3.7 mmol)とヨウ化メチル(0.23 ml, 3.66 mmol)を加え一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標的化合物（435 mg, 74%）を無色油状物として異性体比約５：１で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 3H, minor), 3.96 (s, 3H, major), 5.23 (s, 1H, major), 5.38 (s, 1H, minor), 5.66 (s, 1H, minor), 6.04 (s, 1H, major), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.26-7.53 (m, 7H+(2H, minor)), 7.66 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, major)

以下、化合物４および市販化合物を使用し、化合物２－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物２－２～３を得た。

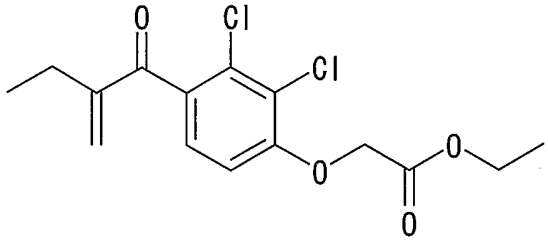
（E）－２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸メチル（化合物２－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.49-2.55 (m,

2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

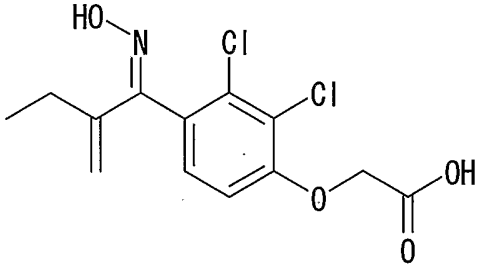
２－［２，３－ジクロロ－４－（２－メチレンブチリル）フェノキシ］酢酸エチル（化合物２－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.15 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.47 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

実施例３

（E）－２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（ヒドロキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸（化合物３－１）



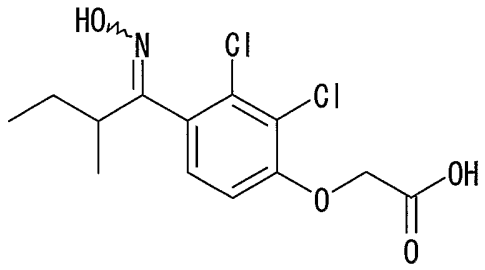
エタクリン酸（20.5 g, 67.6 mmol）とヒドロキシルアミン塩酸塩（14.1 g, 203 mmol）の混合物のピリジン（80 ml）溶液を一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残留物に１Ｍ塩酸（300 ml）を加え、酢酸エチル（200 ml）で２回抽出した。有機層を１Ｍ塩酸（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で６回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（6.34 g, 29%）を淡黄色固体で得

た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.33 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H)

以下、化合物５および市販化合物を使用し、化合物３－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物３－２を得た。

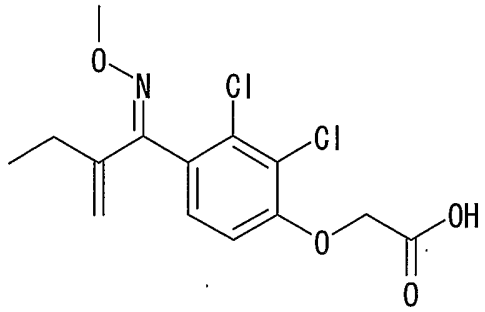
２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキシイミノ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸（化合物３－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H, minor), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, major), 1.07-1.20 (m, 3H), 1.30-1.47 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H, major), 3.15-3.23 (m, 1H, minor), 4.79 (s, 2H, major), 4.81 (s, 1H, minor), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, minor), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, major), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H, major) , 6.99 (d, J = 8.8 Hz, minor)

実施例４

（E）－２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸（化合物４）

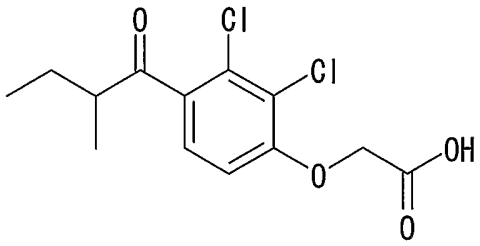


２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（ヒドロキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸（5.51 g，17.3 mmol，化合物３－１）のメタノール（70 ml）溶液によう化メチル（1.62 ml，26.0 mmol）とナトリウムメトキシド（1.87 g，34.6 mmol）を加え、反応液を４０℃で５時間攪拌した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去した後、残留物に１Ｍ塩酸（100 ml）を注ぎ、酢酸エチル（150 ml）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（80 ml）で６回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製した。得られた固体をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合液で洗浄し、標的化合物（2.20 g，38%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.49-2.55 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H)

実施例５

２，３－ジクロロ－４－（２－メチルブチリル）フェノキシ酢酸（化合物５）

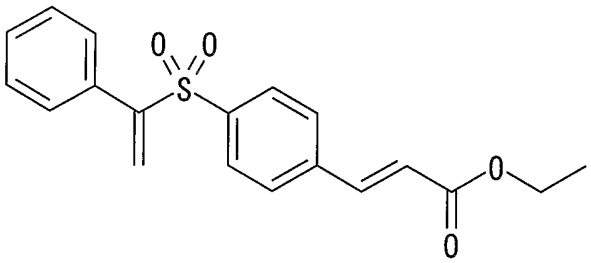


エタクリン酸（3.0 g，10 mmol）の２－プロパノール（30 ml）溶液にパラジウム-炭素（0.15 g）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。パラジウム-炭素をセライト濾過で除去した後、濾液を濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄した後、ベンゼンから再結晶し、標的化合物（2.55 g，84%）を無色結晶で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

実施例６

４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸エチル（化合物６－１）

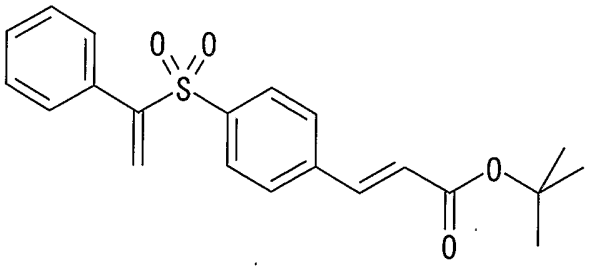


４－ベンジルスルホニル桂皮酸エチル（0.10 g, 0.30 mmol, 参考化合物５－１）のトルエン（6 ml）溶液に炭酸カリウム（0.13 g, 0.91 mmol）、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム（6 mg, 0.02 mmol）、パラホルムアルデヒド（27 mg, 0.91mmol）を加えて、９０℃で２日間撹拌した。室温に戻した後、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（68mg, 68%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.60 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.66 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

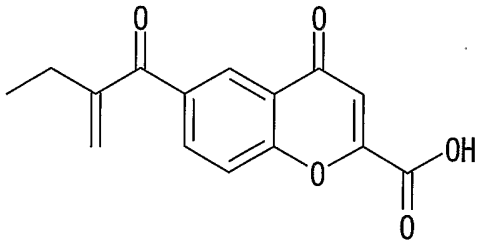
以下、参考化合物５－２、参考化合物２８および市販化合物から選択される化合物を使用し、化合物６－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物６－２～３を得た。

４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸*tert*－ブチル（化合物６－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 6.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

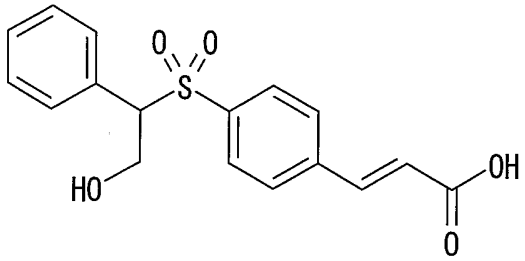
６－（２－メチレンブチリル）－４－オキソ－４H－２－クロメンカルボン酸（化合物６－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.44 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H)

実施例７

４－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエチルスルホニル）桂皮酸（化合物７）



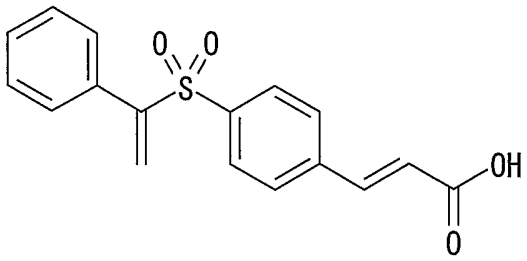
４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸エチル（0.146 g, 0.426 mmol，化合物６－１）の１，４－ジオキサン（2 ml）溶液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（0.70 ml, 0.70 mmol）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に１Ｍ塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル（5ml）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（5ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をヘキサンと酢酸エチルの混合液で濾取し、標的化合物（0.0421 g, 29%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.02 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.67 (t,

J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 6.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.62 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 12.64 (br s, 1H)

実施例８

４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸（化合物８－１）

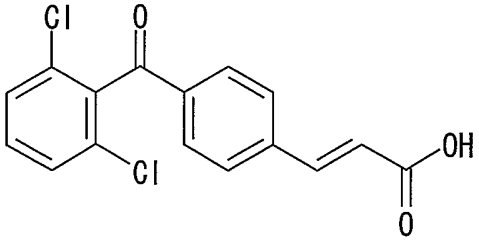


４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸*tert*－ブチル（0.10 g, 0.27 mmol, 化合物６－２）の１，４－ジオキサン（1 ml）溶液に氷冷下、４Ｍ塩化水素１，４－ジオキサン溶液（0.70 ml, 2.7 mmol）を加え、室温で２日間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をジエチルエーテルで濾取し、標的化合物（53mg, 62%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 12.63 (br s, 1H)

以下、化合物２４－２および市販化合物を使用し、化合物８－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物８－２を得た。

４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸（化合物８－２）

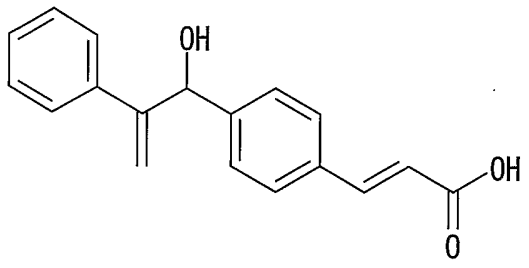


^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 6.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m

, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

実施例９

４－（１－ヒドロキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（化合物９－１）

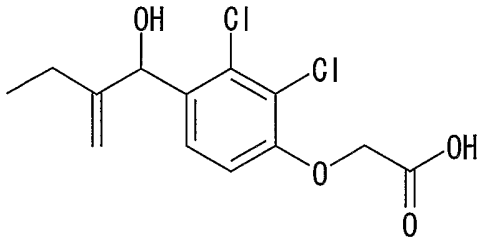


４－（２－フェニルアクリロイル）桂皮酸（3.0 g, 11 mmol、特開２０００－４４５１３公開公報参照）、塩化第一セリウム７水和物（4.0 g, 11 mmol）のメタノール（27 ml）溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（0.41 g, 11 mmol）を数回に分けて加えた。反応液を室温で一晩撹拌した後、メタノール（15 ml）、塩化第一セリウム７水和物（4.0 g, 11 mmol）、水素化ホウ素ナトリウム（0.41 g, 11 mmol）を追加し、さらに一晩撹拌した。再度、氷冷し、反応液に酢酸エチル（90 ml）、１Ｍ塩酸（90 ml）を加えた。分液後、有機層を水（100 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（1.7 g, 57%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 5.47 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 15.9 Hz, 1H)

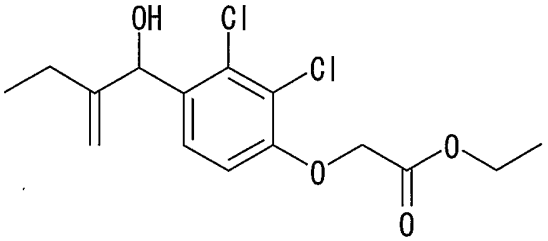
以下、化合物２－３および市販化合物を使用し、化合物９－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物９－２～４を得た。

２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸（化合物９－２）



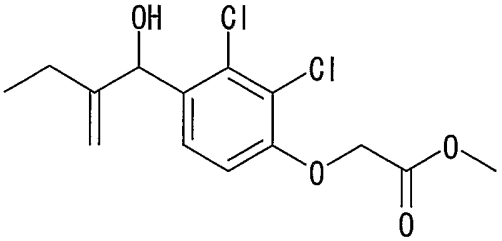
^{1}H-NMR (400MHz, Solv. pyridine-d_5) δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.70 (br s, 2H)

２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸エチル（化合物９－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸メチル（化合物９－４）

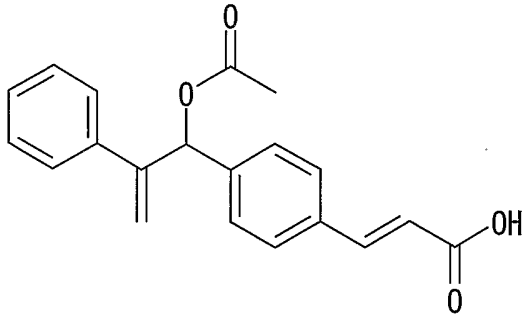


^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

実施例１０

４－（１－アセトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（化合物１０）

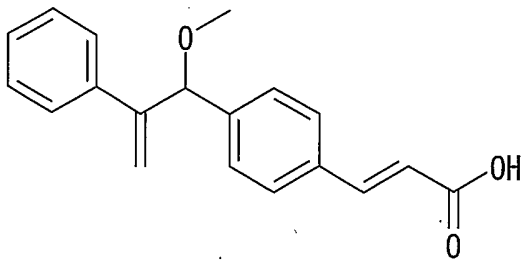


４－（１－ヒドロキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（100 mg, 0.36 mmol, 化合物９－１）のピリジン（1 ml）溶液に氷冷下、無水酢酸（0.34 ml, 3.6 mmol）を滴下した。反応液を室温で一晩撹拌した後、１M塩酸（25 ml）を加えた。酢酸エチル（25 ml）で抽出した後、有機層を水（20 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（115 mg, 定量的）を固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.11 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.49 (d, J = 15.9 Hz. 1H), 6.74 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 12.39 (s, 1H)

実施例１１

４－（１－メトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（化合物１１）

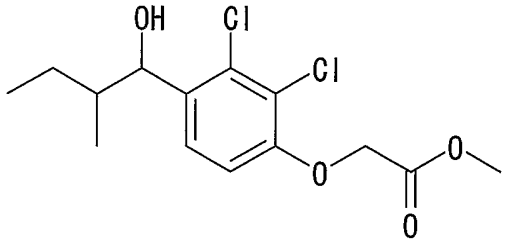


４－（１－ヒドロキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（100 mg, 0.36 mmol, 化合物９－１）の無水テトラヒドロフラン（2 ml）溶液に氷冷下、ヨウ化メチル（0.066 ml, 0.43 mmol）、水素化ナトリウム（６０％）（21 mg, 0.54 mmol）を加えた。反応液を室温で２日間撹拌した後、１Ｍ塩酸（30 ml）を加えた。酢酸エチル（30 ml）で抽出し、有機層を水（30 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（30 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（99 mg, 94%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.32 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.47 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.53 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 12.37 (s, 1H)

実施例１２

２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸メチル（化合物１２）



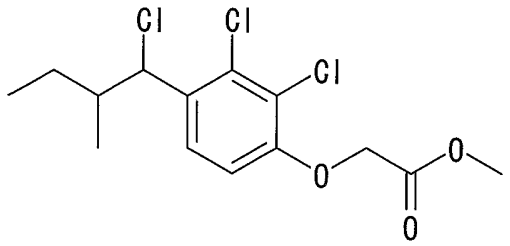
氷冷下、２－［２，３－ジクロロ－４－（２－メチルブチリル）フェノキシ］酢酸（2.28 g, 7.47 mmol, 化合物５）のイソプロピルアルコール（25 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（0.311 g, 8.22 mmol）を加えた。反応液を１時間撹拌した後、室温まで昇温し一晩撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸（20 ml）、水（200 ml）を加え、酢酸エチル（200 ml）で抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（250 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をベンゼン（40 ml）に溶解させた。１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン(1.14 ml, 7.65 mmol)とヨウ化メ

チル(0.476 ml, 7.65 mmol)を加え室温で３時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に酢酸エチル（150 ml）を加え、１０％クエン酸水溶液（100 ml）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 ml）で２回、順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（1.26 g, 53%）を無色油状物として異性体比約３：2で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ0.83-0.99 (m, 6H), 1.22-1.80 (m, 3H), 1.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H, major), 1.88 (d, J = 3.9 Hz, 1H, minor), 3.81 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.93 (m, 1H, major), 5.04 (m, 1H, minor), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H, major), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H, minor)

実施例１３

２－［－４－（１－クロロ－２－メチルブチル）－２，３－ジクロロフェノキシ］酢酸メチル（化合物１３）



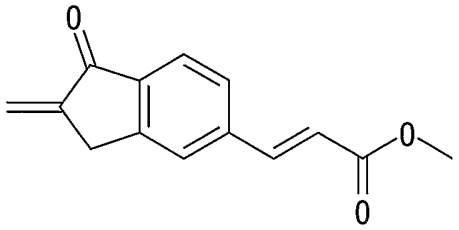
氷冷かつ窒素雰囲気下、２－［－２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキー２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸メチル（0.30 g, 0.93 mmol, 化合物１２）のジクロロメタン（6 ml）溶液にトリエチルアミン（0.39 ml, 2.8 mmol）、塩化メタンスルホニル（0.11 ml, 1.4 mmol）を加えた。反応液を室温で３時間攪拌し、さらに１時間加熱還流した。トリエチルアミン（0.19 ml, 1.4 mmol）、塩化メタンスルホニル（0.055 ml, 0.71 mmol）を追加し、さらに４時間加熱還流した。反応液を１Ｍ塩酸（20 ml）に注ぎ、クロロホルム（20 ml）で抽出した。有機層を１Ｍ塩酸（20 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）

、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、標的化合物（0.31 g, 98%）を褐色油状物として異性体比約２：１で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 0.86-0.99 (m, 6H), 1.25-2.03 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H, minor), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H, major), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, major), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H, minor), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H, minor), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, major)

実施例１４

（E）－３－（２－メチレン－１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル（化合物１４－１）



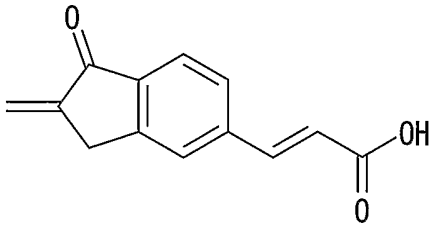
１，４－ジオキサン（5 ml）に（E）－３－（１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル（193 mg, 0.893 mmol, 参考化合物６－１）、パラホルムアルデヒド（107 mg）、ジメチルアミン塩酸塩（291 mg, 3.57 mmol）、酢酸（1滴）を加え、一晩加熱還流した。反応液に水（50 ml）を加え、酢酸エチル（50 ml）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（107 mg, 52%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.79 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.56 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

以下、参考化合物７－１、参考化合物７－２、化合物１９－１、化合物１９－

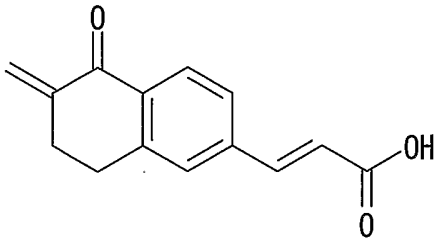
２、参考化合物１８－１、参考化合物１８－２および市販化合物から選択される化合物を使用し、化合物１４－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物１４－２～７を得た。

（*E*）－３－（２－メチレン１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸（化合物１４－２）



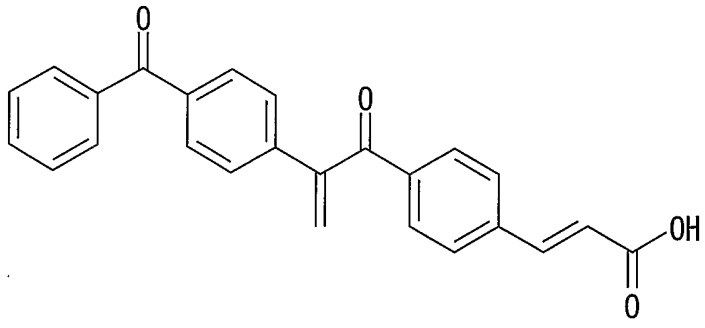
^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.81 (s, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)

（*E*）－３－（２－メチレン－１－オキソテトラロン－６－イル）アクリル酸（化合物１４－３）



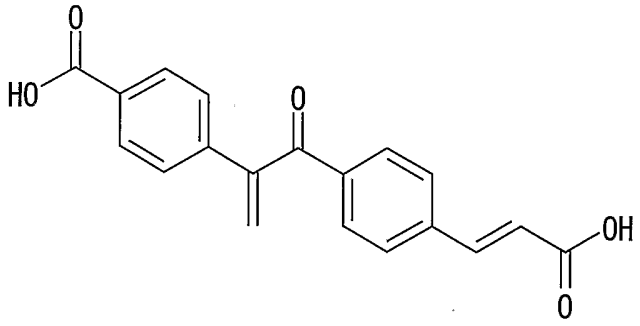
^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.82-2.88 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 5.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 12.58 (br, 1H)

４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アクリロイル］桂皮酸（化合物１４－４）



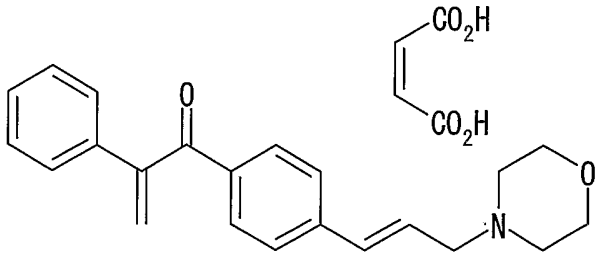
^{1}H-NMR (500MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 5.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.56-7.71 (m, 6H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.60 (br s, 1H)

４－［２－（４－カルボキシフェニル）アクリロイル］桂皮酸（化合物１４－５）



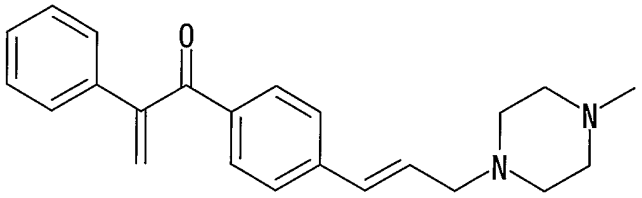
^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 5.78 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.95 (d, J = 8.7Hz, 2H), 12.80 (br s, 2H)

１－［４－［（E）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オン　マレイン酸塩（化合物１４－６）



^{1}H-NMR (500MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.90-3.20 (br, 4H), 3.60-4.00 (br, 6H), 5.61 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.50 (dt, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

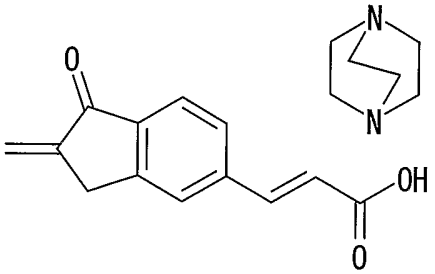
１－［４－［（E）－３－（４－メチルピペラジノ）－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オン（化合物１４－７）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 2.50 (br, 8H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 7H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

実施例１５

１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（E）－３－（２－メチレン１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸塩（化合物１５）



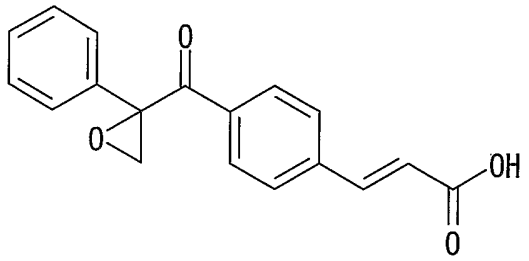
（E）－３－（２－メチレン１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸（32.6 mg, 0.152 mmol, 化合物１４－２）とトリエチレンジアミン（18.7 mg, 0.167 mmol）をエタノール（60 ml）に溶解し、エタノールを減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、標的化合物（28.1 mg, 57%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.65 (s, 12H), 3.80 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1

H), 7.75 (s, 2H), 7.90 (s, 1H)

実施例１６

４－（２－フェニル－２－オキシラニルカルボニル）桂皮酸（化合物１６）

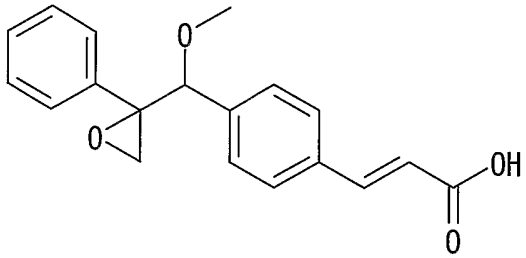


氷冷下、４－（２－フェニルアクリロイル）桂皮酸（0.15 g, 0.54 mmol、特開２０００－４４５１３公開公報参照）のメタノール（3 ml）溶液に、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（1.2 ml, 1.2 mmol）、３０％過酸化水素水（0.070 ml, 0.59 mmol）を加えた。反応液を０℃で一晩撹拌した後、２Ｍ塩酸（15 ml）に注いだ。酢酸エチル（20 ml）で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（15 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（82 mg, 51%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.61 (s, 1H)

実施例１７

４－メトキシ（２－フェニル－２－オキシラニル）メチル桂皮酸（化合物１７）

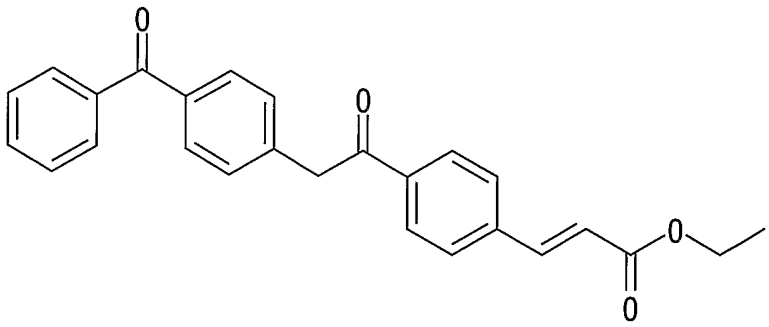


氷冷下、*m*-クロロ過安息香酸（71 mg, 0.41 mmol）のクロロホルム（1.6 ml）溶液に４－（１－メトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸（94 mg, 0.32 mmol, 化合物１１）を加えた。反応液を室温で一晩撹拌した後、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液を数滴加えた。クロロホルム（25 ml）と１Ｍ塩酸（25 ml）を加え、分液した後、有機層を水（25 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（25 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（62 mg, 63%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 2.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 6.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 7H), 7.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 12.37 (br, 1H)

実施例１８

４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アセチル］桂皮酸エチル（化合物１８－１）



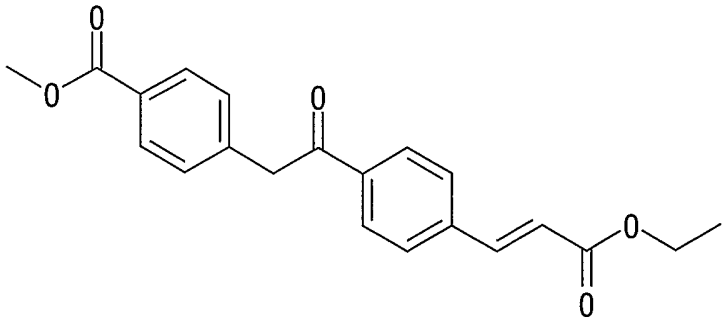
亜鉛粉末（822 mg, 12.6 mmol）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パ

ラジウム（II）（441 mg, 0.628 mmol）の１，２－ジメトキシエタン（8 ml）懸濁液に、氷冷下４－（ブロモメチル）ベンゾフェノン（1.73 g, 6.29 mmol）の１，２－ジメトキシエタン（12 ml）溶液を滴下した。さらに４－［（*E*）－２－エトキシカルボニルビニル］安息香酸塩化物（1.50g、6.28mmol, 参考化合物２９）を加え、反応液を室温で一晩撹拌した。不溶物をセライト濾過で除去した後、濾液に酢酸エチル（100 ml）を加え、１Ｍ塩酸（50 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（621 mg, 25%）を橙色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 z, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 6H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H)

以下、４－［（*E*）－２－エトキシカルボニルビニル］安息香酸塩化物および市販化合物を使用し、化合物１８－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物１８－２を得た。

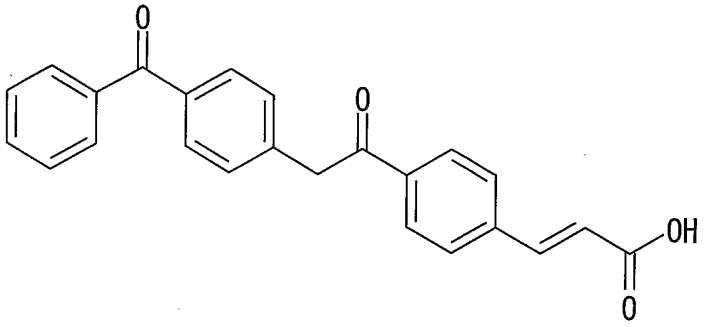
４－［２－（４－メトキシカルボニルフェニル）アセチル］桂皮酸エチル（化合物１８－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.

34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 4H)

４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アセチル］桂皮酸（化合物１９－１）

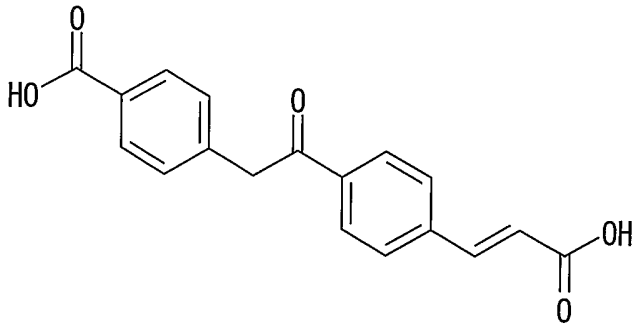


４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アセチル］桂皮酸エチル（428 mg, 1.07 mmol, 化合物１８－１）の１，４－ジオキサン（20 ml）溶液に濃塩酸（10 ml）を加え、反応液を３時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、標的化合物（323 mg, 81%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.58 (s, 2H), 6.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 12.69 (br s, 1H)

以下、化合物１８－２および市販化合物を使用し、化合物１９－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物１９－２を得た。

４－［２－（４－カルボキシフェニル）アセチル］桂皮酸（化合物１９－２）

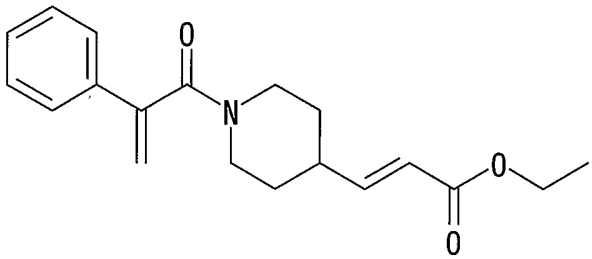


^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 4.53 (s, 2H), 6.68 (d, J = 16.0 Hz, 1

H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 12.71 (br s, 2H)

実施例２０

（E）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸エチル（化合物２０－１）

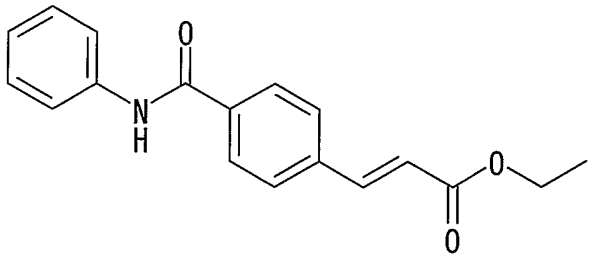


氷冷下、２－フェニルアクリル酸（300 mg, 2.02 mmol, 参考化合物１５）、N－メチルモルホリン（0.61 g, 6.1 mmol）の混合物の無水ジクロロメタン（12 ml）溶液に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.47 g, 2.4 mmol）、（E）－３－（４－ピペリジル）アクリル酸エチル　塩酸塩（440 mg, 2.02 mmol, 参考化合物１３）を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（15 ml）を加えた。１M塩酸（15 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（15 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（15 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標的化合物（542 mg, 86%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.10-1.19 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H)

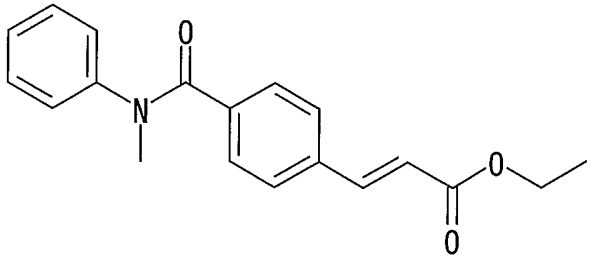
以下、４－［（*E*）－２－エトキシカルボニルビニル］安息香酸（特開２０００－４４５１３公開公報参照）および市販化合物を使用し、化合物２０－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物２０－２～４を得た。

４－フェニルカルバモイル桂皮酸エチル（化合物２０－２）



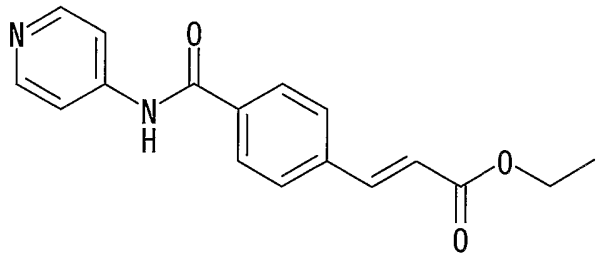
^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (br s, 1H)

４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸エチル（化合物２０―３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 2H), 7.14-7.29 (m, 7H), 7.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H)

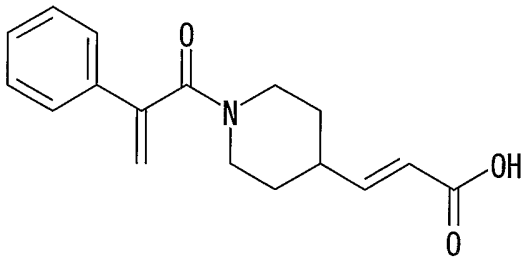
４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸エチル（化合物２０－４）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H)

実施例２１

（E）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸（化合物２１－１）



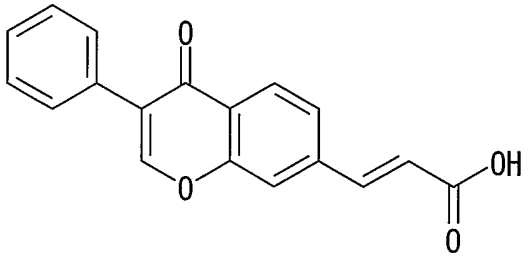
（E）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸エチル（0.47 g, 1.5 mmol, 化合物２０－１）の１，４－ジオキサン（3 ml）溶液に氷冷下、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（2.3 ml, 2.3 mmol）を加え、反応液を室温で３時間撹拌した。氷冷下、２Ｍ塩酸を加えてｐＨを約１とした後、酢酸エチル（15ml）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（10ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標的化合物（0.33g, 77%）を無色油状物で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 1.05-1.15 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.42-2.50 (m, 1

H), 2.78 (dd, J = 12.7, 10.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J =12.0, 11.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.72 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H) 12.20 (br s, 1H)

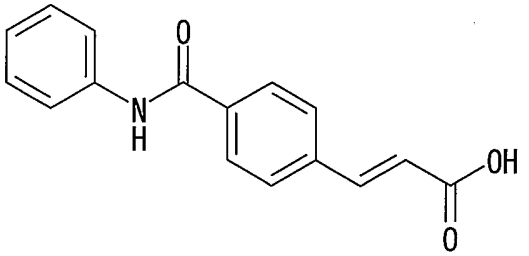
以下、化合物２４－１、化合物２０－２、化合物２０－３、化合物２０－４および市販化合物から選択される化合物を使用し、化合物２１－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物２１－２～５を得た。

（E）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４H－クロメン－７－イル）アクリル酸（化合物２１－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)

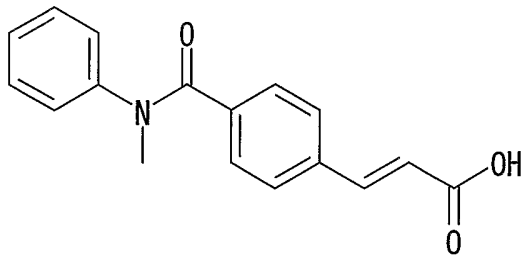
４－フェニルカルバモイル桂皮酸（化合物２１－３）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz

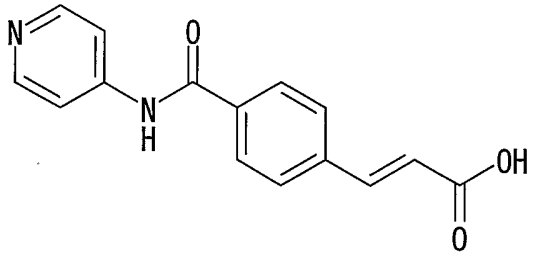
, 2H), 10.30 (s, 1H), 12.55 (s, 1H)

４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸（化合物２１－４）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.37 (s, 3H), 6.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 4H), 7.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 12.44 (s, 1H)

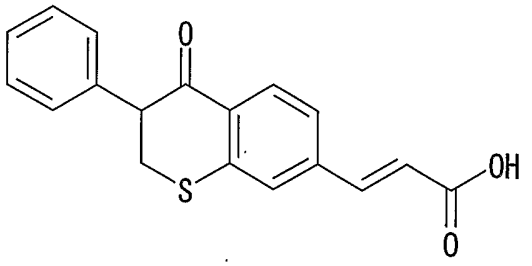
４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸（化合物２１－５）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.70-8.05 (m, 6H), 8.40-8.50 (m, 2H), 10.66 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H)

実施例２２

（E）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２H－チオクロメン－７－イル）アクリル酸（化合物２２）

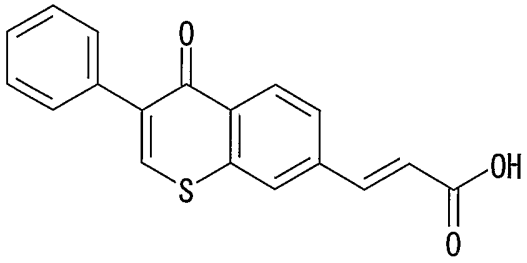


（*E*）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸塩化物（107 mg，0.324 mmol，参考化合物２１）の１，４－ジオキサン（8 ml）溶液に１Ｍ塩酸（3 ml）を加え、室温で５時間撹拌した。反応液に水（100 ml）を加え、酢酸エチル（100 ml）で抽出した。有機層を水（50 ml）、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、標的化合物（63.8 mg，64%）を淡黄色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 3.42 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 13.4, 11.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)

実施例２３

（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸（化合物２３）



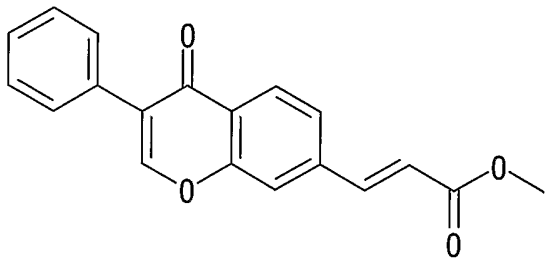
（*E*）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸（53.9 mg，0.174 mmol，化合物２２）、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（172 mg，0.758 mmol）の混合物の１，４－ジオキサン（3 ml）溶液を、窒素雰囲気下７日間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、析出する固体を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残留物にクロロホルム（20 ml）を加えた。析出する固体を濾取した後、１，

４－ジオキサン（2 ml）と酢酸エチル（3 ml）の混合溶液から再結晶し、標的化合物（12.0 mg, 22%）を淡黄色結晶得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. DMSO-d_6) δ 6.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.68 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)

実施例２４

（E）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４H－クロメン－７－イル）アクリル酸メチル（化合物２４－１）



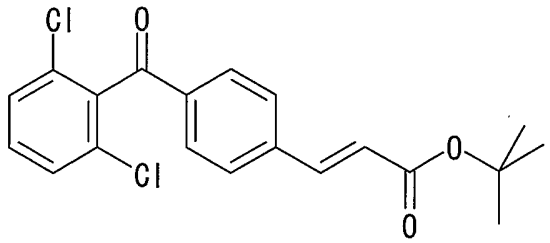
窒素雰囲気下、３－フェニル－７－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－４H－クロメン－４－オン（1.16 g, 3.13 mmol, 参考化合物８－２）、酢酸パラジウム（70.2 mg, 0.313 mmol）、トリ（O－トリル）ホスフィン（191 mg, 0.626 mmol）の混合物に、アセトニトリル（11 ml）、N, N－ジイソプロピルエチルアミン（1.25 ml, 7.20 mmol）、アクリル酸メチル（1.41 ml, 15.7 mmol）を加え、８０℃で一晩撹拌した。酢酸パラジウム（70.2 mg, 0.313 mmol）、トリ（O－トリル）ホスフィン（191 mg, 0.626 mmol）、アクリル酸メチル（1.41 ml, 15.7 mmol）を追加し、さらに一晩撹拌した。０℃に冷却後、析出する固体を濾取した。固体をクロロホルム（50 ml）に溶解し、銀色不溶物を濾去した後、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、標的化合物（280 mg, 29%）を無色固体で得た。

^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 3.85 (s, 3H), 6.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.55 (m, 4H); 7.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.04 (s,

1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

以下、参考化合物８－３および市販化合物を使用し、化合物２４－１の製造方法に準じた製造方法で、化合物２４－２を得た。

４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸*tert*－ブチル（化合物２４－２）



^{1}H-NMR (400MHz, Solv. $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 9H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.60 (d, J =15.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

［製剤例］

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

１）錠剤（１００ｍｇ中）

本発明化合物	１ｍｇ
乳糖	６６．４ｍｇ
トウモロコシデンプン	２０ｍｇ
カルボキシメチルセルロースカルシウム	６ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	４ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．６ｍｇ

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）２ｍｇを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

２）カプセル剤（１５０ｍｇ中）

本発明化合物	５ｍｇ

乳糖　　１４５ｍｇ

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

３）点眼剤（１００ｍｌ中）

本発明化合物	１００ｍｇ
塩化ナトリウム	９００ｍｇ
ポリソルベート８０	２００ｍｇ
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

本発明化合物ならびに添加剤の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

［薬理試験］

本発明化合物の有用性を調べるため、１．ウシ線維柱帯細胞を用いたフルオレセインイソチオシアネートーデキストラン（Fluorescenin isothiocyanate-dextran、以下、ＦＩＴＣーデキストランという）の細胞間隙透過性作用試験、２．正常眼圧サルを用いた前房内投与による眼圧下降作用試験、３．正常眼圧サルを用いた短期頻回点眼による眼圧下降作用試験、４．正常眼圧麻酔下ネコを用いた前房内投与による眼圧下降作用試験を実施し、本発明化合物の房水循環改善作用および眼圧下降作用について検討した。

１．ウシ線維柱帯細胞を用いたＦＩＴＣーデキストランの細胞間隙透過性作用試験

本発明化合物の線維柱帯に対する作用を確認するために、培養ウシ線維柱帯細胞を本発明化合物で処理した時の培養ウシ線維柱帯細胞のＦＩＴＣーデキストラン透過性亢進作用を検討した。

１）被験化合物溶液の調製

被験化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解後、アンフォテリシ

ンB（２．５μｇ/ｍｌ）およびゲンタマイシン（５０μｇ/ｍｌ）を含むほ乳類細胞培養基本培地Ｄ－ＭＥＭ(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Gibco社製、以下、培地Ａとする)を加えて、所定の濃度（1×10^{-6}～1×10^{-4}M）になるよう１００倍希釈し、被験化合物溶液とした。

２）試験方法

（１）ウシ胎児血清（１５％）を加えた培地Ａ（以下、培地Ｂとする）で培養した培養ウシ線維柱帯細胞（継代数４～７）をトリプシン－ＥＤＴＡ溶液（０．２５％トリプシン）で処理し、１２穴トランズウェル・クリアー（transwell clear）（直径１２ｍｍ，穴径０．４μｍ，Corning社製）のインサート側に播種（1×10^{4} ｃｅｌｌ／ｗｅｌｌ）し、アウター側には培地Ｂを添加し、５％二酸化炭素雰囲気下、３７℃で約２～６日培養した。培地は下記の被験化合物溶液添加の２時間前に培地Ａに交換した。

（２）2×10^{-6} Ｍ ＦＩＴＣ－デキストラン含有の被験化合物溶液をインサート側に、含有しない被験化合物溶液をアウター側に同時に添加し、前記（１）と同様の条件で培養を継続した。添加後１時間毎に３回アウター側から被験化合物溶液をサンプリングし、被験物質溶液のＦＩＴＣ蛍光強度を、蛍光マイクロプレートリーダー(excitation ４６５ｎｍ, emission ５３０ｎｍ)を用いて測定した。

（３）被験化合物によるＦＩＴＣ－デキストラン透過性亢進作用は、各被験化合物における最大ＦＩＴＣ蛍光強度の５０％を示す被験化合物濃度（EC_{50}値）で表した。

３）結果および考察

被験化合物として化合物８－２、化合物１４－３、化合物１４－４、化合物１４－５、化合物１４－６、化合物１４－２および化合物２１－３を使用した場合の試験結果［EC_{50}］を表１に示す。表１から明らかなように本発明化合物は優れたＦＩＴＣ－デキストランの細胞間隙透過性亢進作用を示した。すなわち、本発明化合物は、房水循環改善剤として有用であることが認められる。

表１

被験化合物	EC_{50}（M）
化合物８－２	１．１×１０$^{-4}$
化合物１４－２	２．１×１０$^{-5}$
化合物１４－３	５．８×１０$^{-6}$
化合物１４－４	５．０×１０$^{-7}$
化合物１４－５	２．９×１０$^{-5}$
化合物１４－６	３．１×１０$^{-7}$
化合物２１－３	１．４×１０$^{-5}$

２．正常眼圧サルを用いた前房内投与による眼圧下降作用試験

１）被験化合物溶液の調製

被験化合物を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ性水溶液に溶解した後、生理食塩水を加えて所定の濃度（１０$^{-3}$Ｍまたは１０$^{-4}$M）に希釈し、被験化合物溶液とした。

２）投与方法および測定方法

（１）塩酸ケタミン（５～１０ｍｇ／ｋｇ）を実験動物（カニクイザル：雄性）に筋肉内投与し、全身麻酔を施した。

（２）マイクロシリンジおよび３０Ｇ針により、被験化合物溶液１０μｌを実験動物の片眼に前房内投与した。尚、もう一方の眼は無処置とした。

（３）被験化合物溶液の投与直前および被験化合物溶液の投与後の所定時間に圧平式眼圧計を用い、実験動物の両眼の眼圧を各々測定した。尚、各眼圧測定の直前に、０．４％塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール０．４％液）を両眼に各々１滴点眼し、局所麻酔を施した。また、被験化合物溶液の投与直前の眼圧を初期眼圧とした。

３）眼圧下降幅の計算式

眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）＝|ＩＯＰ（Ｄ－ｔ）－ＩＯＰ（Ｄ－０）|

ＩＯＰ（Ｄ－ｔ）：被験化合物溶液投与ｔ時間後の被験化合物投与眼の眼圧

ＩＯＰ（Ｄ－０）：被験化合物投与眼の初期眼圧

４）結果と考察

被験化合物として化合物４、化合物８－２、化合物１４－４、化合物１４－

５、化合物１４－６、化合物１５、化合物１７、化合物２１－３、化合物２１－４および化合物２１－５を使用した場合の試験結果［最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）］を表２に示す。表２から明らかなように本発明化合物は優れた眼圧下降作用を示した。すなわち、本発明化合物は、眼圧下降剤として有用であることが認められる。

表２

被験化合物	最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）
化合物４	４．２
化合物８－２	１．７
化合物１４－２	１．７
化合物１４－４	５．２
化合物１４－５	０．９
化合物１４－６	０．５
化合物１７	１．３
化合物２１－３	１．９
化合物２１－４	３．５
化合物２１－５	０．７

尚、最大眼圧下降幅は、１０群２例の平均値を示す。また、化合物８－２および化合物２１－３を使用した場合の被験化合物投与濃度は10^{-4}Mとした。

３．正常眼圧サルを用いた短期頻回点眼による眼圧下降作用試験

１）被験化合物溶液の調製

被験化合物を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ性水溶液に溶解した後、生理食塩水を加えて所定の濃度（３％）に希釈し、被験化合物溶液とした。

２）投与方法および測定方法

（１）被験化合物溶液の投与直前に０．４％塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール０．４％液）を実験動物（カニクイザル：雄性）の両眼に各々１滴点眼し、局所麻酔を施し、眼圧を測定した。また、この眼圧を初期眼圧とした。

（２）ピペットマンにより、被験化合物溶液２０μｌを実験動物の片眼に、５分間隔で３回点眼投与した。尚、もう一方の眼は無処置とした。

（３）被験化合物溶液の投与後、所定時間に圧平式眼圧計を用い、実験動物の両眼の眼圧を各々測定した。尚、各眼圧測定の直前に、０．４％塩酸オキシブ

プロカイン点眼液（商品名：ベノキシール０．４％液）を両眼に各々１滴点眼し、局所麻酔を施した。

３）眼圧下降幅の計算式

眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）＝｜ＩＯＰ（Ｄ－t）－ＩＯＰ（Ｄ－０）｜

ＩＯＰ（Ｄ－ｔ）：被験化合物溶液投与ｔ時間後の被験化合物投与眼の眼圧

ＩＯＰ（Ｄ－０）：被験化合物投与眼の初期眼圧

４）結果と考察

被験化合物として化合物１－１を用いた場合の試験結果［最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）］を表３に示す。表３から明らかなように本発明化合物は優れた眼圧下降作用を示した。すなわち、本発明化合物は、眼圧下降剤として有用であることが認められる。

表３

被験化合物	最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）
化合物１－１	６．８

尚、最大眼圧下降幅は、１群４例の平均値を示す。

４．正常眼圧麻酔下ネコを用いた前房内投与による眼圧下降作用試験

１）被験化合物溶液の調製

被験化合物を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ性水溶液に溶解した後、生理食塩水を加えて所定の濃度（10^{-4}M）に希釈し、被験化合物溶液とした。

２）投与方法および測定方法

（１）ペントバルビタール・リンゲル混合液（１２．５μｇ／ｋｇ／分）を実験動物（ネコ：ヨーロピアン、雄性）に点滴投与（８時間）し、全身麻酔を施した。

（２）マイクロシリンジおよび３０Ｇ針により、被験化合物溶液２０μｌを実験動物の片眼に前房内投与した。尚、もう一方の眼は無処置とした。

（３）被験化合物の投与直前および被験化合物溶液の投与後、所定時間に圧平式眼圧計を用い、実験動物の両眼の眼圧を各々測定した。尚、各眼圧測定の直前に、０．1％塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール０．４％

液を希釈して使用）を両眼に各々１滴点眼し、局所麻酔を施した。また、被験化合物溶液の投与直前の眼圧を初期眼圧とした。

３）眼圧下降幅の計算式

眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）＝｜［ＩＯＰ（Ｄ－ｔ）－ＩＯＰ（Ｎ－ｔ）］－［ＩＯＰ（Ｄ－０）－ＩＯＰ（Ｎ－０）］｜

ＩＯＰ（Ｄ－ｔ）：被験化合物溶液投与ｔ時間後の被験化合物投与眼の眼圧

ＩＯＰ（Ｎ－ｔ）：被験化合物溶液投与ｔ時間後の無処置眼の眼圧

ＩＯＰ（Ｄ－０）：被験化合物溶液投与直前の被験化合物投与眼の初期眼圧

ＩＯＰ（Ｎ－０）：被験化合物溶液投与直前の無処置眼の眼圧

４）結果と考察

被験化合物として化合物６－３、化合物７、化合物８－１、化合物８－２、化合物１６、化合物１７、化合物２１－２、化合物２１－３、化合物２２および化合物２３を使用した場合の試験結果［最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）］を表４に示す。表４から明らかなように本発明化合物は優れた眼圧下降作用を示した。すなわち、本発明化合物は、眼圧下降剤として有用であることが認められる。

表４

被験化合物	最大眼圧下降幅（ｍｍＨｇ）
化合物６－３	５．７
化合物７	３．２
化合物８－１	５．６
化合物８－２	３．０
化合物１６	５．３
化合物１７	５．１
化合物２１－２	３．２
化合物２１－３	４．５
化合物２２	２．７
化合物２３	３．０

尚、最大眼圧下降幅は、１０群３～５例の平均値を示す。

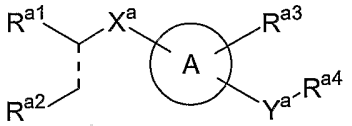
産業上の利用可能性

本発明は、医薬として有用な桂皮酸関連化合物を提供する。本発明に係る化

合物は優れた房水循環改善作用および眼圧下降作用を有し、眼圧が関与する疾患、例えば、緑内障、高眼圧症等の治療剤として有用である。

請求の範囲

1．下記一般式［I］で表される化合物またはその塩。



[I]

［式中、環Ａは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{a1}は水素原子、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または２の基を示し；

R^{a2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、および置換または無置換アルキル基から選択される２または３の基を示し；

R^{a3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{a4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^aは－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－、－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－、－ＮR^{a8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{a5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{a6}およびR^{a7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{a6}およびR^{a7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{a8}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{a}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

破線は単結合または二重結合を示す。]

２．環Ａがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項１記載の化合物またはその塩。

３．環Ａがベンゼン環を示す請求項１記載の化合物またはその塩。

４．環Ａがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項１記載の化合物またはその塩。

５．X^{a}が－Ｃ（＝Ｎ－R^{a5}）－を示す請求項１～４のいずれかに記載の化合物またはその塩。

６．R^{a5}がヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アリールオキシ基を示す請求項５記載の化合物またはその塩。

７．R^{a5}がヒドロキシ基、または無置換アルコキシ基を示す請求項５または６記載の化合物またはその塩。

８．X^{a}が－Ｃ$R^{a6}R^{a7}$－を示す請求項１～４のいずれかに記載の化合物またはその塩。

９．R^{a6}およびR^{a7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基を示す請求項８記載の化合物またはその塩。

１０．R^{a6}およびR^{a7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、または無置換アルコキシ基を示す請求項８または９記載の化合物またはその塩。

１１．X^aが－SO_2－を示す請求項１～４のいずれかに記載の化合物またはその塩。

１２．破線が単結合を示す請求項１～１１のいずれかに記載の化合物またはその塩。

１３．破線が二重結合を示す請求項１～１１のいずれかに記載の化合物またはその塩。

１４．R^{a1}が水素原子、無置換アルキル基および無置換アリール基から選択される１または２の基を示し；

R^{a2}が水素原子およびヒドロキシ基から選択される２または３の基を示し；

R^{a3}が水素原子およびハロゲン原子から選択される１または複数の基を示し；

R^{a4}がカルボキシ基若しくはそのエステル、または置換アミノ基を示し；

Y^aが－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す請求項１～１３のいずれかに記載の化合物またはその塩。

１５．・４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸、

・４－（１－イソプロピルオキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸、

・１－［４－［（*E*）－３－ジメチルアミノ－１－プロペニル］フェニル］－１－メトキシイミノ－２－フェニル－２－プロペン、

・４－（１－メトキシイミノ－２－フェニルアリル）桂皮酸メチル、

・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸メチル、

・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（ヒドロキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸、

・２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキシイミノ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸、

・２－［２，３－ジクロロ－４－［２－エチル－１－（メトキシイミノ）アリル］フェノキシ］酢酸、

・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸エチル、

・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸*tert*－ブチル、

・４－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエチルスルホニル）桂皮酸、

・４－（１－フェニルビニルスルホニル）桂皮酸、

・４－（１－ヒドロキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸、

・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸、

・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸エチル、

・２－［２，３－ジクロロ－４－（２－エチル－１－ヒドロキシアリル）フェノキシ］酢酸メチル、

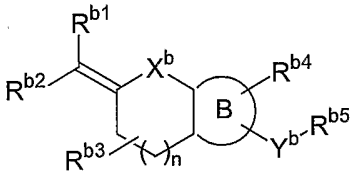
・４－（１－アセトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸、

・４－（１－メトキシ－２－フェニルアリル）桂皮酸、

・２－［２，３－ジクロロ－４－（１－ヒドロキ－２－メチルブチル）フェノキシ］酢酸メチル、および、

・２－［４－（１－クロロ－２－メチルブチル）－２，３－ジクロロフェノキシ］酢酸メチルから選択される化合物またはその塩。

１６．下記一般式［II］で表される化合物またはその塩。



［II］

［式中、環Ｂは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{b1}およびR^{b2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{b3}およびR^{b4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示

し；

R^{b5}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^bは－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{b6}）－、－Ｃ$R^{b7}R^{b8}$－、－ＮR^{b9}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{b6}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{b7}およびR^{b8}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{b7}およびR^{b8}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{b9}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^bはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

ｎは０または１を示す。]

１７．環Ｂがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項１６記載の化合物またはその塩。

１８．環Ｂがベンゼン環を示す請求項１６記載の化合物またはその塩。

１９．環Ｂがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項１６記載の化合物またはその塩。

２０．X^bが－ＣＯ－を示す請求項１６～１９のいずれかに記載の化合物またはその塩。

２１．R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}およびR^{b4}が水素原子を示し；

R^{b5}がカルボキシ基またはそのエステルを示し；

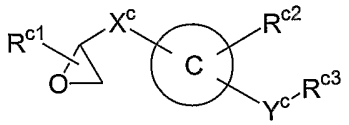
Y^bがアルケニレン基を示す請求項１６～２０のいずれかに記載の化合物またはその塩。

２２．・（*E*）－３－（２－メチレン－１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸メチル、

・（*E*）－３－（２－メチレン１－オキソ－５－インダニル）アクリル酸、および、

・（*E*）－３－（２－メチレン－１－オキソテトラロン－６－イル）アクリル酸から選択される化合物またはその塩。

２３．下記一般式［III］で表される化合物またはその塩。



［III］

［式中、環Ｃは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{c1}およびR^{c2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{c3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^cは、－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{c4}）－、－$CR^{c5}R^{c6}$－、－NR^{c7}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{c4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無

置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{c5}およびR^{c6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{c5}およびR^{c6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{c7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{c}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。]

２４．環Ｃがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項２３記載の化合物またはその塩。

２５．環Ｃがベンゼン環を示す請求項２３記載の化合物またはその塩。

２６．環Ｃがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項２３記載の化合物またはその塩。

２７．X^{c}が－ＣＯ－を示す請求項２３～２６のいずれかに記載の化合物またはその塩。

２８．X^{c}が－$CR^{c5}R^{c6}$－を示す請求項２３～２６のいずれかに記載の化合物またはその塩。

２９．R^{c5}およびR^{c6}は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アリールオキシ基を示す請求項２８記載の化合物またはその塩。

３０．R^{c5}およびR^{c6}は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基または無置換アルコキシ基を示す請求項２８または２９記載の化合物またはその塩。

３１．R^{c1}が無置換アリール基を示し；

R^{c2}が水素原子を示し；

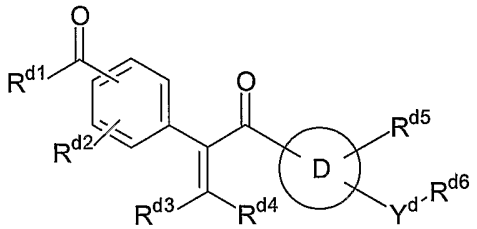
R^{c3}がカルボキシ基を示し；

Y^{c}がアルケニレン基を示す請求項２３～３０のいずれかに記載の化合物またはその塩。

３２．・４－（２－フェニル－２－オキシラニルカルボニル）桂皮酸、および

・４－メトキシ（２－フェニル－２－オキシラニル）メチル桂皮酸から選択される化合物またはその塩。

３３．下記一般式［IV］で表される化合物またはその塩。



［IV］

［式中、環Ｄは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{d1}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

R^{d2}およびR^{d5}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{d3}およびR^{d4}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{d6}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^dはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。］

３４．環Ｄがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項３３記載の化合物またはその塩。

３５．環Ｄがベンゼン環を示す請求項３３記載の化合物またはその塩。

３６．環Ｄがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項３３記載の化合物またはその塩。

３７．R^{d1}がヒドロキシ基または無置換アリール基を示し；

R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}およびR^{d5}が水素原子を示し；

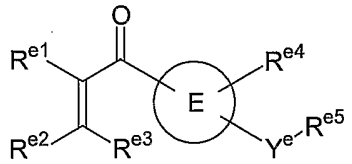
R^{d6}がカルボキシ基を示し；

Y^dがアルケニレン基を示す請求項３３～３６のいずれかに記載の化合物またはその塩。

３８．・４－［２－（４－ベンゾイルフェニル）アクリロイル］桂皮酸、および、

・４－［２－（４－カルボキシフェニル）アクリロイル］桂皮酸から選択される化合物またはその塩。

３９．下記一般式［Ｖ］で表される化合物またはその塩。



［V］

［式中、環Ｅは複素六員環を示し；

R^{e1}は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

R^{e2}およびR^{e3}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{e4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{e5}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^{e}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。]

４０．環Ｅがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項３９記載の化合物またはその塩。

４１．環Ｅがピペリジン環を示す請求項３９記載の化合物またはその塩。

４２．R^{e1}が無置換アリール基を示し；

R^{e2}、R^{e3}およびR^{e4}が水素原子を示し；

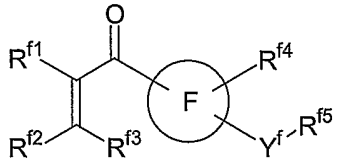
R^{e5}がカルボキシ基またはそのエステルを示し；

Y^{e}がアルケニレン基を示す請求項３９～４１のいずれかに記載の化合物またはその塩。

４３．・（*E*）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸エチル、および、

・（*E*）－３－［１－（２－フェニルアクリロイル）－４－ピペリジル］アクリル酸から選択される化合物またはその塩。

４４．下記一般式［VI］で表される化合物またはその塩。



[VI]

［式中、環Ｆは炭化水素六員環を示し；

R^{f1}は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

R^{f2}およびR^{f3}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R^{f4}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、および置換若しくは無置換アリール基から選択される複数の基を示し；

R^{f5}は置換若しくは無置換複素環基を示し；

Y^{f}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。]

４５．環Ｆがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項４４記載の化合物またはその塩。

４６．環Ｆがベンゼン環を示す請求項４４記載の化合物またはその塩。

４７．R^{f1}が無置換アリール基を示し；

R^{f2}、R^{f3}およびR^{f4}が水素原子を示し；

R^{f5}がモルホリン環またはピペラジン環を示し；

Y^{f}がアルケニレン基を示す請求項４４～４６のいずれかに記載の化合物またはその塩。

４８．・１－［４－［（*E*）－３－モルホリノ－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オン、および、

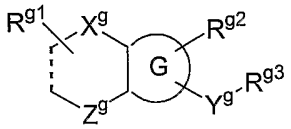
・１－［４－［（*E*）－３－（４－メチルピペラジノ）－１－プロペニル］フェニル］－２－フェニル－２－プロペン－１－オンから選択される化合物またはその塩。

４９．請求項１～４８のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

５０．請求項１～４８のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分とする房水循環改善剤。

５１．請求項１～４８のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分とする眼圧下降剤。

５２．下記一般式［VII］で表される化合物またはその塩を含む医薬組成物。



［VII］

［式中、環Ｇは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{g1}およびR^{g2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{g3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^{g}は－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{g4}）－、－Ｃ$R^{g5}R^{g6}$－、－ＮR^{g7}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{g4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{g5}およびR^{g6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{g5}およびR^{g6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{g7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{g}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示し；

Z^{g}は－Ｓ－または－Ｏ－を示し；

破線は単結合または二重結合を示す。]

５３．環Ｇがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項５２記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

５４．環Ｇがベンゼン環を示す請求項５２記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

５５．環Ｇがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項５２記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

５６．X^gが－ＣＯ－を示す請求項５２～５５のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

５７．R^{g1}およびR^{g2}が同一または異なって、水素原子および無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{g3}がカルボキシ基またはそのエステルを示し；

Y^gがアルケニレン基を示す請求項５２～５６のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

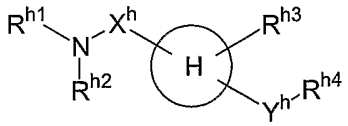
５８．・（*E*）－３－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－フェニル－２*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸、

・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－チオクロメン－７－イル）アクリル酸、

・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－クロメン－７－イル）アクリル酸、

・（*E*）－３－（４－オキソ－３－フェニル－４*H*－クロメン－７－イル）アクリル酸メチルから選択される化合物またはその塩を含む医薬組成物。

５９．下記一般式［VIII］で表される化合物またはその塩を含む医薬組成物。



[VIII]

［式中、環Ｈは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{h1}およびR^{h2}は同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

R^{h3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{h4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^hは－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{h5}）－、－Ｃ$R^{h6}R^{h7}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{h5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{h6}およびR^{h7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{h6}およびR^{h7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

Y^hはアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。］

６０．環Ｈがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項５９記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６１．環Ｈがベンゼン環を示す請求項５９記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６２．環Ｈがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項５９記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６３．X^hが－ＣＯ－を示す請求項５９～６２のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６４．R^{h1}およびR^{h2}が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アリール基または無置換複素環基を示し；

R^{h3}が水素原子を示し；

R^{h4}がカルボキシ基またはそのエステルを示し；

Y^hが－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す請求項５９～６３のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６５．・４－フェニルカルバモイル桂皮酸エチル、

・４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸エチル、

・４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸エチル、

・４－フェニルカルバモイル桂皮酸

・４－メチル（フェニル）カルバモイル桂皮酸

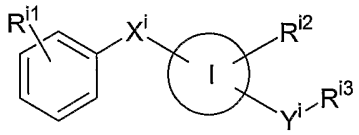
・４－（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸、

・４－ベンジルカルバモイル桂皮酸、

・４－ベンジルカルバモイル桂皮酸エチル、および、

・４－メチル（４－ピリジル）カルバモイル桂皮酸エチルから選択される化合物またはその塩を含む医薬組成物を含む医薬組成物。

６６．下記一般式［IX］で表される化合物またはその塩を含む医薬組成物。



[IX]

［式中、環Ｉは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{i1}およびR^{i2}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{i3}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アミノ基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

X^{i}は－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{i4}）－、－Ｃ$R^{i5}R^{i6}$－、－ＮR^{i7}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^{i4}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{i5}およびR^{i6}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{i5}およびR^{i6}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{i7}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

Y^{i}はアルキレン基、－Ｏ－アルキレン基またはアルケニレン基を示す。］

６７．環Ｉがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項６６記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６８．環Ｉがベンゼン環を示す請求項６６記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

６９．環Ｉがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項６６記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７０．X^{I}が－ＣＯ－を示す請求項６６～６９のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７１．R^{i1}およびR^{i2}が同一または異なって、水素原子およびハロゲン原子から選択される１または複数の基を示し；

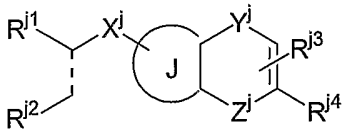
R^{i3}がカルボキシ基またはそのエステルを示し；

Y^{i}がアルケニレン基を示す請求項６６～７０のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７２．・４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸、および、

・４－（２，６－ジクロロベンゾイル）桂皮酸*tert*－ブチルから選択される化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７３．下記一般式［X］で表される化合物またはその塩を含む医薬組成物。



[X]

［式中、環Ｊは炭化水素六員環または複素六員環を示し；

R^{j1}は水素原子、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または２の基を示し；

R^{j2}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、および置換または無置換アルキル基から選択される２

または３の基を示し；

R^{j3}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換または無置換アルコキシ基、置換または無置換アリールオキシ基、置換または無置換アルキル基、および置換または無置換アリール基から選択される１または複数の基を示し；

R^{j4}はカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

X^jおよびY^jは同一または異なって、－ＣＯ－、－Ｃ（＝Ｎ－R^{j5}）－、－Ｃ$R^{j6}R^{j7}$－、－ＮR^{j8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

Z^jは－Ｏ－または－Ｓ－を示し；

R^{j5}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、または置換若しくは無置換アミノ基を示し；

R^{j6}およびR^{j7}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換低級アルキル基、あるいはカルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミドを示し；

R^{j6}およびR^{j7}は一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく；

R^{j8}は水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

破線は単結合または二重結合を示す。]

７４．環Ｊがベンゼン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環またはシクロヘキサン環を示す請求項７３記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７５．環Ｊがベンゼン環を示す請求項７３記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７６．環Ｊがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオピラン環、テトラヒドロチオピラン環またはチオモルホリン環を示す請求項７３記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７７．X^jが－ＣＯ－を示す請求項７３～７６のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７８．Y^jが－ＣＯ－を示す請求項７３～７７のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

７９．Z^jが－Ｏ－を示す請求項７３～７８のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

８０．R^{j1}が無置換アルキル基を示し；

R^{j2}およびR^{j3}が水素原子を示し；

R^{j4}がカルボキシ基を示し；

破線が二重結合を示す請求項７３～７９のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物。

８１．６－（２－メチレンブチリル）－４－オキソ－４*H*－２－クロメンカルボン酸またはその塩を含む医薬組成物。

８２．請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分とする房水循環改善剤。

８３．請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分とする眼圧下降剤。

８４．請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を患者に投与することからなる成分とする房水循環改善方法。

８５．請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を患者に投与することからなる成分とする眼圧下降方法。

８６．房水循環改善剤の製造のための請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

８７．眼圧降下剤の製造のための請求項５２～８１のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014262

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3501503 A (Merck & Co., Inc.), 17 March, 1970 (17.03.70), Table I (Family: none)	23-25,27,49 1-22,26, 28-48,50-83, 86,87
X A	US 4342782 A (Merck & Co., Inc.), 03 August, 1982 (03.08.82), Table I, examples 12, 14, 18 (Family: none)	44-46,49 1-43,47, 50-83,86,87
X A	US 5506226 A (Alcon Laboratories, Inc.), 09 April, 1996 (09.04.96), Columns 4 to 6 (Family: none)	44-46,49-51 1-43,47,48, 52-83,86,87
X A	JP 2000-63340 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 29 February, 2000 (29.02.00), Claims & EP 947494 A1	44-46,49 1-43,47, 50-83,86,87
X A	JP 11-514015 A (DONG A PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 November, 1999 (30.11.99), Claims; examples & WO 98/4541 A1 & EP 915864 A1	52-54,56 1-51,55, 57-83,86,87
X A	JP 2001-139550 A (Shionogi & Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Claims; page 20, tables Ib-15, Ib-16 (Family: none)	59-61,63-65 1-58,62, 66-83,86,87
X A	JP 2000-336063 A (Shuichi HIRONO), 05 December, 2000 (05.12.00), Claims; examples; Par. No. [0439] & WO 00/27792 A1 & EP 1127869 A1	66-68,70-72 1-65,69, 73-83,86,87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014262

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C317/44 (2006.01), ***C07D295/10*** (2006.01), ***C07D211/34*** (2006.01), ***C07D311/36*** (2006.01), ***C07D335/06*** (2006.01), ***C07D213/75*** (2006.01), ***C07D301/12*** (2006.01), ***C07D303/22*** (2006.01), ***C07D303/32*** (2006.01), ***A61K31/192*** (2006.01), ***A61K31/216*** (2006.01), ***A61K31/495*** (2006.01), ***A61K31/5375*** (2006.01), ***A61K31/445*** (2006.01), ***A61K31/382*** (2006.01), ***A61P27/06*** (2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C317/44 (2006.01), ***C07D295/10*** (2006.01), ***C07D211/34*** (2006.01), ***C07D311/36*** (2006.01), ***C07D335/06*** (2006.01), ***C07D213/75*** (2006.01), ***C07D301/12*** (2006.01), ***C07D303/22*** (2006.01), ***C07D303/32*** (2006.01), ***A61K31/192*** (2006.01), ***A61K31/216*** (2006.01), ***A61K31/495*** (2006.01), ***A61K31/5375*** (2006.01), ***A61K31/445*** (2006.01), ***A61K31/382*** (2006.01), ***A61P27/06*** (2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014262

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.: 84, 85
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 84 and 85 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

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

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１４２６２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7] ***C07C59/88*** (2006.01), ***C07C59/48*** (2006.01), ***C07C59/125*** (2006.01), ***C07C59/64*** (2006.01), ***C07C59/84*** (2006.01), ***C07C69/734*** (2006.01), ***C07C69/738*** (2006.01), ***C07C233/65*** (2006.01), ***C07C251/48*** (2006.01), ***C07C317/44*** (2006.01),

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7] ***C07C59/88*** (2006.01), ***C07C59/48*** (2006.01), ***C07C59/125*** (2006.01), ***C07C59/64*** (2006.01), ***C07C59/84*** (2006.01), ***C07C69/734*** (2006.01), ***C07C69/738*** (2006.01), ***C07C233/65*** (2006.01), ***C07C251/48*** (2006.01), ***C07C317/44*** (2006.01),

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５年

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

CA(STN),　REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP 7-258074 A(三和生薬株式会社)1995.10.09, 表1の化合物No. 11　　(ファミリーなし)	1-3,12,14,49
A		4-11,13,15-48, 50-83,86,87
X	JP 2000-256259 A(日本臓器製薬株式会社)2000.09.19, 特許請求の範囲, 実施例23　(ファミリーなし)	1-3,12,14,49
A		4-11,13,15-48, 50-83,86,87

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

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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０２．１１．２００５	１５．１１．２００５

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｈ	３０３６
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	吉良　優子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	JP 10-509987 A (センタ　インタナショナル　ドゥ　リシェルシェ　デルマトロジーク　ガルデルマ) 1998.09.29, 特許請求の範囲, 実施例17 & WO 97/33881 A1 & EP 832081 A1 & US 6147255 A	1-3,12,14,49 4-11,13,15-48, 50-83,86,87
X A	US 3501503 A (Merck & Co., Inc.) 1970.03.17, TABLE I (ファミリーなし)	23-25,27,49 1-22,26,28-48, 50-83,86,87
X A	US 4342782 A (Merck & Co., Inc.) 1982.08.03, TABLE I の Example12,14,18 (ファミリーなし)	44-46,49 1-43,47,50-83, 86,87
X A	US 5506226 A (Alcon Laboratories, Inc.) 1996.04.09, 第4－6欄 (ファミリーなし)	44-46,49-51 1-43,47,48,52-83,86,87
X A	JP 2000-63340 A (エフ・ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー) 2000.02.29, 特許請求の範囲 & EP 947494 A1	44-46,49 1-43,47,50-83, 86,87
X A	JP 11-514015 A (ドン　ア　ファーマシューティカル　カンパニー　リミテッド) 1999.11.30, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 98/4541 A1 & EP 915864 A1	52-54,56 1-51,55,57-83, 86,87
X A	JP 2001-139550 A (塩野義製薬株式会社) 2001.05.22, 特許請求の範囲, 第20頁表中 No.Ib-15, Ib-16 (ファミリーなし)	59-61,63-65 1-58,62,66-83, 86,87
X A	JP 2000-336063 A (広野　修一) 2000.12.05, 特許請求の範囲, 実施例, 【0439】 & WO 00/27792 A1 & EP 1127869 A1	66-68,70-72 1-65,69,73-83, 86,87

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き

Int.Cl.[7] ***C07D295/10*** (2006.01), ***C07D211/34*** (2006.01), ***C07D311/36*** (2006.01), ***C07D335/06*** (2006.01), ***C07D213/75*** (2006.01), ***C07D301/12*** (2006.01), ***C07D303/22*** (2006.01), ***C07D303/32*** (2006.01), ***A61K31/192*** (2006.01), ***A61K31/216*** (2006.01), ***A61K31/495*** (2006.01), ***A61K31/5375*** (2006.01), ***A61K31/445*** (2006.01), ***A61K31/382*** (2006.01), ***A61P27/06*** (2006.01)

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））の続き

Int.Cl.[7] ***C07D295/10*** (2006.01), ***C07D211/34*** (2006.01), ***C07D311/36*** (2006.01), ***C07D335/06*** (2006.01), ***C07D213/75*** (2006.01), ***C07D301/12*** (2006.01), ***C07D303/22*** (2006.01), ***C07D303/32*** (2006.01), ***A61K31/192*** (2006.01), ***A61K31/216*** (2006.01), ***A61K31/495*** (2006.01), ***A61K31/5375*** (2006.01), ***A61K31/445*** (2006.01), ***A61K31/382*** (2006.01), ***A61P27/06*** (2006.01)

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１４２６２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

1．☑ 請求の範囲84,85 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲８４、８５は［治療による人体の処置方法に関するもの］であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

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

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

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

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

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

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。