

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523484

(P2010-523484A)

(43) 公表日 平成22年7月15日(2010.7.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 3 6
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 139 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-500284 (P2010-500284)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年11月19日 (2009. 11. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/053672
 (87) 国際公開番号 W02008/116920
 (87) 国際公開日 平成20年10月2日 (2008. 10. 2)
 (31) 優先権主張番号 102007015169.3
 (32) 優先日 平成19年3月27日 (2007. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 509267258
 ユニベルシタート デス サーランドス
 ドイツ連邦共和国 ザールブリュッケン
 6 6 1 2 3, キャンパス ザールブリュッ
 ケン
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホルモンに関連する疾患の治療用の17β-オキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤

(57) 【要約】

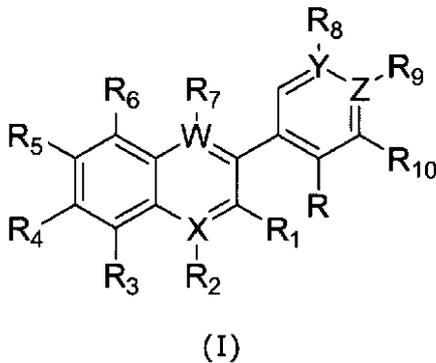
本発明は、ホルモン依存性、特にエストロゲン依存性の疾患の治療および予防のための非ステロイド系17β-オキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤の使用に関する。本発明はさらに、適切な阻害剤およびその製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホルモンに関連する疾患の治療および予防のための、下記構造 (I) を有する化合物、およびその薬理的に許容される塩の使用

【化 1 4 9】



10

[式中、

W、X、YおよびZは独立に - C = または - N = であり、

RはH、水素、アルキル、アルコキシまたはアルキルスルファニルであり、

20

R₁はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NHSO₂R'、-R''、-NHCOOR'、-CONHR'、-R''-NHCOOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

R₂はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NHSO₂R'、-R''、-NHCOOR'、-CONHR'、-R''-NHCOOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、またはXが-N=である場合には存在せず、

30

R₃はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NHSO₂R'、-R''、-NHCOOR'、-CONHR'、-R''-NHCOOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

R₄はHまたはOHであり、

R₅はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NHSO₂R'、-R''、-NHCOOR'、-CONHR'、-R''-NHCOOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

40

R₆はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NHSO₂R'、-R''、-NHCOOR'、-CONHR'、-R''-NHCOOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-S

50

OR'であり、

R₇はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、またはWが-N=である場合には存在せず、

R₈はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、またはYが-N=である場合には存在せず、

R₉はH、ハロゲン、CN、COOHまたはCH₂OHであり、あるいはZが-N=である場合には存在せず、

R₁₀はH、OH、CN、COOH、CH₂OH、NO₂またはNH₂であり、

ただし、R₈およびR₁₀の少なくとも一方はOHまたはCOOHであり、

R'はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R''はアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R'およびR''中のアリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基は、1~5個の残基R'''で置換されていてもよく、残基R'''は独立に、ハロゲン、OH、CN、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキルスルファニル、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アリール、ヘテロアリール(これらのアリールおよびヘテロアリール残基は、ハロゲン、OH、CN、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂および-N(R₁₁)₂から選択される最大3個の置換基を任意選択で有することができる)、-(低級アルキレン)-NH₂SO₂R''、-(低級アルキレン)-SO₂NHR''、-(低級アルキレン)-NHCOR''、-(低級アルキレン)-CONHR''、-(低級アルキレン)-COOR''、-(低級アルキレン)-OOCR''(R'''は任意選択でハロゲン化された低級アルキル、任意選択でハロゲン化された低級アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールである)、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂および-N(R₁₁)₂から選択され、

R、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R'およびR''中のアルキル、アルコキシおよびアルキレン残基は、ハロゲン、OH、CN、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂およびN(R₁₁)₂から独立に選択される1~3個の残基で置換されていてもよく、

R₁₁は独立に、Hおよび低級アルキルから選択され、または2個の残基R₁₁が、それらと結合したN原子と一緒になって5員環~7員環の飽和複素環を形成する]。

【請求項2】

式(I)の前記化合物において、

(i)変数W、X、YおよびZのうち少なくとも2つが-C=、より好ましくは変数W、X、YおよびZのうち少なくとも3つが-C=であり、かつ/または

(ii)RがH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは(低級アルキル)スルファニルであり、かつ/または

(iii)R₃およびR₅の一方がH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂

10

20

30

40

50

NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR' (R'およびR''は請求項1に記載の意味を有し、前記アリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基のように、1~3個の残基R'''で置換されていてもよく、R'''は請求項1に記載の意味を有する)であり、前記2個の残基R₃およびR₅の他方が、前記残基R₁、R₂、R₆およびR₇のように、好ましくは、H、ハロゲン、OH、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'および-SOR' (R'は低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである)から選択され、かつ/または

(iv) R₈がH、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR' (R'は低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである)であり、かつ/または

(v) R₉がH、CN、COOHもしくはCH₂OHであり、またはZが-N=である場合には存在せず、かつ/または

(vi) R₄がOHであり、かつ/または

(vii) W、X、YおよびZが-C=であり、R₄がOHであり、R、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇およびR₉がHであり、R₈およびR₁₀の一方がOHで他方がHである化合物が除外される、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

(i) W、X、YおよびZが-C=であり、またはWおよびXの一方が-N=であり、他方がYおよびZのように-C=であり、かつ/または

(ii) R₃が、H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'および-SOR'、好ましくはアリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'および-SOR' (R'およびR''は請求項1に記載の意味を有し、前記アリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基のように、1~3個の残基R'''で置換されていてもよく、R'''は請求項1に記載の意味を有する)から選択され、かつ/または

(iii) R₁、R₂、R₅、R₆およびR₇が独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、フェニル、ピリジニル、フェニルスルファニル、-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-SO₂R'および-SOR' (R'は低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである)から選択され、好ましくは、H、F、Cl、CN、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、かつ/または

(iv) R₈がH、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、フェニル、ピリジニル、フェニルスルファニル、-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-SO₂R'または-SOR' (R'は低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである)であり、好ましくは、H、F、Cl、OH、CN、COOH、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、かつ/または

(v) R_{10} が H、OH、CN、COOH または CH_2OH であり、かつ / または
 (vi) R_8 および R_{10} の少なくとも一方が OH である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

W、X、Y および Z が -C= であり、または W および X の一方が -N= であり、他方が Y および Z のように -C= であり、

R 、 R_1 、 R_5 、 R_7 および R_9 が H であり、

R_4 と、 R_8 および R_{10} の少なくとも一方が OH であり、

R_2 、 R_3 および R_6 が独立に、請求項 3 に記載の意味を有し、

好ましくは、

W、X、Y および Z が -C= であり、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_9 が H であり、

R_4 が OH であり、

R_8 および R_{10} の一方が OH であり、他方が H であり、

R_3 がアリーール、ヘテロアリーール、 $-R''-NHSO_2R'$ 、 $-R''-SO_2NHR'$ 、 $-R''-NHCOOR'$ 、 $-R''-CONHR'$ 、 $-R''-COOR'$ または $-R''-OOCR'$ であり、 R' がアリーールまたはヘテロアリーールであり、 R'' がアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記アリーールおよびヘテロアリーール残基が、請求項 1 に記載の置換基 R'' を有することができ、より好ましくは、 R'' が 1,3-アリーレンまたは 1,3-ヘテロアリーレン結合を有し、または R_3 がアリーールもしくはヘテロアリーールであり、置換基 R'' が、二環式中心環を有する R_3 の前記結合に対してメタ位にある、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記構造 (I) の化合物が、以下の化合物：3-(2-ナフチル)フェノール(3)、3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリジン(4)、3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)安息香酸(7)、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)安息香酸(8)、N-[3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]アセトアミド(9)、6-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-ナフトール(10)、6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-ナフトール(11)、2-(3-ヒドロキシフェニル)-キノリン-6-オール(12)、3-(キノリン-3-イル)フェノール(13)、3-(4-ヒドロキシフェニル)-キノリン-7-オール(15)、3-(3-ヒドロキシフェニル)キノリン-7-オール(16)、5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-オール(17)、6-(2-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(18)、6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(19)、6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-ナフトール(24)、6-(3-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-2-ナフトール(26)、5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1,1'-ビフェニル-3,4'-ジオール(27)、6-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-2-ナフトール(28)、3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-N-メチルベンズアミド(29)、3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-N-フェニルベンズアミド(30)、(E)-3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-メチルアクリルアミド(31)、(E)-3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-フェニルアクリルアミド(32)、3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-メチルプロピオンアミド(33)、3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-フェニルプロピオンアミド(34)、N-[2-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]アセトアミド(35)、N-[2-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]ベンズアミド(36)、3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2-ナフトアミド(37)、3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-2-ナフトアミド(38)、(E)-3-[2-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - N - メチルアクリルアミド (39)
 、 (E) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] -
 N - フェニルアクリルアミド (40) 、 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル)
) - N - メチル - 1 - ナフトアミド (41) 、 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフ
 ェニル) - N - フェニル - 1 - ナフトアミド (42) 、 2 - ヒドロキシ - N , 6 - ビス (3
 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトアミド (43) 、 [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 -
 ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] (モルホリノ) メタノン (44) 、 [2 - ヒドロ
 キシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] (ピペラジン - 1 - イル) メタ
 ノン (45) 、 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - N - (チアゾール
 - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (46) 、 N - (3 , 4 - ジメチルイソオキサゾール -
 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトアミド (4
 7) 、 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (5 - メチル - 1 , 3 ,
 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (48) 、 2 - ヒドロキシ - 6 - (3
 - ヒドロキシフェニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (49) 、
 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (ピリミジン - 2 - イル) - 1
 - ナフトアミド (50) 、 [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナ
 フチル] (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (51) 、 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキ
 シフェニル) - 2 - ナフトール (52) 、 7 - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシ - フェ
 ニル) - 1 - ナフトニトリル (53) 、 3 - ヒドロキシ - 7 - (3 - ヒドロキシフェニル)
) - 1 - ナフトニトリル (54) 、 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 1 - ナフチル] - N - メチル - プロパンアミド (55) 、 6 - (3 - ヒドロキシ
 フェニル) - 1 - フェニル - 2 - ナフトール (56) 、 1 , 6 - ビス (3 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 2 - ナフトール (57) 、 1 - (3 - フリル) - 6 - (3 - ヒドロキシフェニ
 ル) - 2 - ナフトール (58) 、 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3
 - イル) - 2 - ナフトール (59) 、 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - ピリ
 ジル) - 2 - ナフトール (60) 、 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (ピリミジン
 - 5 - イル) - 2 - ナフトール (61) 、 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (6 -
 メトキシ - 3 - ピリジル) - 2 - ナフトール (62) 、 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3
 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] 安息香酸 (63) 、 N - { 3 - [2 - ヒドロキ
 シ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } メタンスルホンアミド
 (64) 、 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - モルホリンフェニル) - 2 - ナ
 フトール (65) 、 N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1
 - ナフチル] フェニル } アセトアミド (66) 、 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3
 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニルアミノ) - 4 - オキソブタン酸 (67
) 、 1 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフトール (6
 8) 、 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - N
 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (69) 、 3 - [2 - ヒドロキシ -
 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チ
 アジアゾール - 2 - イル) ベンゼン - スルホンアミド (70) 、 3 - [2 - ヒドロキシ -
 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イ
 ル) ベンズアミド (71) 、 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) -
 1 - ナフチル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンズア
 ミド (72) 、 N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナ
 フチル] フェニル } キノリン - 8 - スルホンアミド (73) 、 5 - クロロ - N - { 3 - [2
 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } チオフェ
 ン - 2 - スルホンアミド (74) 、 N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ
 フェニル) - 1 - ナフチル] フェニル - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (75) 、 2
 - シアノ - N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチ
 ル] フェニル } ベンゼンスルホンアミド (76) 、 4 - クロロ - N - { 3 - [2 - ヒドロ
 キシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 3 - ニトロベンゼ

10

20

30

40

50

ンスルホンアミド (77)、メチル5 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニルスルファモイル } - 4 - メトキシチオフエン - 3 - カルボキシレート (78)、N - (4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - フェニルスルファモイル } フェニル) アセトアミド (79)、N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 5 - [2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - イル] チオフエン - 2 - スルホンアミド (80)、N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (81)、4 - ブロモ - N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 2 - (トリフルオロメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド (82)、2 - ニトロ - N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (83)、N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] - チアゾール - 5 - スルホンアミド (84)、4 , 5 - ジブロモ - N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } チオフエン - 2 - スルホンアミド (85)、N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - スルホンアミド (86)、N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - フェニル } チオフエン - 2 - スルホンアミド (87)、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [2 - (4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] フェニルスルファモイル } フェニル) エチル] - アセトアミド (88)、4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - N - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 - ナフチル] フェニル } ベンゼンスルホンアミド (89)、3 - [2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフチル] - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (90)、6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 2 - ナフトール (91)、6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) スルホニル - 2 - ナフトール (92)、および薬理的に許容されるそれらの塩から選択され、好ましくは化合物 (19)、(56)、(57)、(59)、(60)、(64)、(68) および (69) から選択される、請求項1に記載の使用。

10

20

30

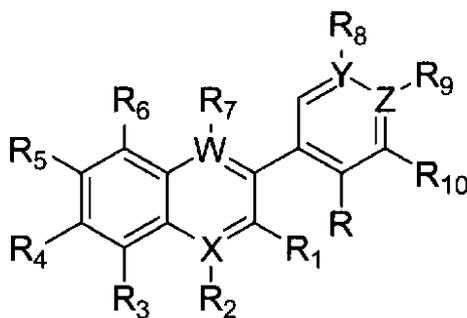
【請求項6】

前記構造 (I) の化合物が、ホルモンに関連する、特にエストロゲンに関連する疾患の治療および予防、好ましくは、エストラジオール濃度の調節が必要とされる疾患の治療および予防、より好ましくは、子宮内膜症、子宮内膜がん、腺筋症、乳がんおよび卵巣がんの治療および予防に使用される、請求項1から5のいずれかに記載の使用。

【請求項7】

下記構造 (I) を有する化合物、およびその薬理的に許容される塩

【化150】



(I)

40

50

[式中、

W、X、YおよびZは独立に - C = または - N = であり、

R は H、水素、アルキル、アルコキシまたはアルキルスルファニルであり、

R₁ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、

R₂ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、または X が - N = である場合には存在せず、

10

R₃ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、

20

R₄ は H または OH であり、

R₅ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、

R₆ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、

30

R₇ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、または W が - N = である場合には存在せず、

40

R₈ は H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、または Y が - N = である場合には存在せず、

R₉ は H、ハロゲン、CN、COOH または CH₂OH であり、あるいは Z が - N = である場合には存在せず、

R₁₀ は H、OH、CN、COOH、CH₂OH、NO₂ または NH₂ であり、

ただし、R₈ および R₁₀ の少なくとも一方は OH または COOH であり、

50

R' はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R'' はアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R' および R'' 中のアリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基は、1～5個の残基 R'' で置換されていてもよく、残基 R'' は独立に、ハロゲン、OH、CN、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキルスルファニル、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アリール、ヘテロアリール（これらのアリールおよびヘテロアリール残基は、ハロゲン、OH、CN、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、（低級アルキル）スルファニル、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂ および -N(R₁₁)₂ から選択される最大3個の置換基を任意選択で有することができる）、-（低級アルキレン）-NH₂SO₂R''、-（低級アルキレン）-SO₂NHR''、-（低級アルキレン）-NHCOOR''、-（低級アルキレン）-CONHR''、-（低級アルキレン）-COOR''、-（低級アルキレン）-OOCR''、（R'' は任意選択でハロゲン化された低級アルキル、任意選択でハロゲン化された低級アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールである）、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂ および -N(R₁₁)₂ から選択され、

10

R、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R' および R'' 中のアルキル、アルコキシおよびアルキレン残基は、ハロゲン、OH、CN、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、（低級アルキル）スルファニル、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂ および N(R₁₁)₂ から独立に選択される1～3個の残基で置換されていてもよく、

20

R₁₁ は独立に、H および低級アルキルから選択され、または2個の残基 R₁₁ が、それらと結合したN原子と一緒にあって5員環～7員環の飽和複素環を形成し、ただし、

(a) W、X、Y および Z が -C= であり、R₄ が OH または H であり、R、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ および R₉ が H である場合、R₈ および R₁₀ の一方は OH ではなく、他方は H であり、

(b) X、Y および Z が -C= であり、W が -N= であり、R₇ が存在せず、R、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆ および R₉ が H であり、R₄ が OH または H である場合、R₈ および R₁₀ の一方は OH ではなく、他方は H であり、

30

(c) X、Y および Z が -C= であり、W が -N= であり、R₇ が存在せず、R、R₁、R₃、R₅、R₆ および R₉ が H であり、R₂ が COOH で R₄ が OH である場合、R₈ および R₁₀ の一方は OH ではなく、他方は H であり、

(d) X、Y および Z が -C= であり、W が -N= であり、R₇ が存在せず、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₉ が H である場合、R₈ および R₁₀ の一方は COOH ではなく、他方は H であり、

(e) Y および Z が -C= であり、X および W が -N= であり、R₂ および R₇ が存在せず、R、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₉ が H である場合、R₈ および R₁₀ の一方は OH ではなく、他方は H である]。

【請求項 8】

40

前記式 (I) の化合物が請求項 2 から 5 に定義されている、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 7 または 8 に記載の化合物の少なくとも1種と、任意選択で薬理的に適切な担体とを含有する薬剤または医薬組成物。

【請求項 10】

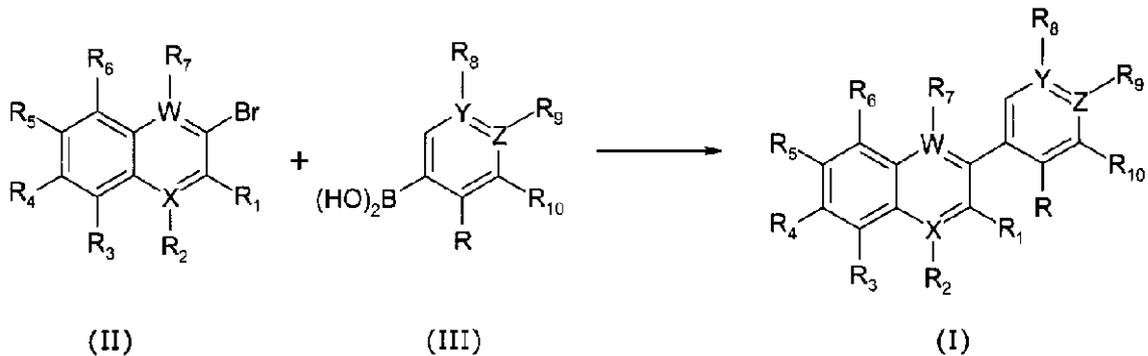
ホルモンに関連する、特にエストロゲンに関連する疾患の治療および予防に、好ましくは、エストラジオール濃度の調節が必要とされる疾患の治療および予防に、より好ましくは、子宮内膜症、子宮内膜がん、腺筋症、乳がんおよび卵巣がんの治療および予防に適している、請求項 9 に記載の薬剤または医薬組成物。

【請求項 11】

50

以下の化合物 (II) と化合物 (III) の反応を含む、請求項 7 に記載の構造 (I) を有する化合物の調製のための方法

【化 151】



10

[式中、W、X、Y、Z、R および R₁ ~ R₁₀ は請求項 7 に記載の意味を有し、またはその保護変異体である]。

【請求項 12】

請求項 1 から 6 または 7 から 8 に記載の構造 (I) を有する化合物を患者に投与することを含む、前記患者のホルモンに関連する疾患の治療および予防のための方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホルモンに関連する、特にエストロゲンに関連する疾患の治療および予防のための非ステロイド系 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型 (17β-HSD1) 阻害剤の使用に関する。さらに、適切な阻害剤およびその調製方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

ステロイドホルモンは、細胞機能の長期にわたる包括的な制御に役立つ重要な化学的情報担体である。それらステロイドホルモンは、多くの器官の成長ならびに分化および機能を制御する。一方で、それらステロイドホルモンは、悪影響を及ぼし、乳がんや前立腺がんなど、生体における疾患の病因および増殖を支持することもある (Deroo, B. J. ら、J. Clin. Invest., 116: 561-570 (2006)、Fernandez, S. V. ら、Int. J. Cancer, 118: 1862-1868 (2006))。

30

【0003】

ステロイド類の生合成は精巣または卵巣で起こり、性ホルモンが産生される。加えて、グルコルチコイドおよびミネラルコルチコイドの産生は副腎で起こる。さらに、個々の合成段階は、腺の外で、すなわち、脳内または末梢組織、たとえば脂肪組織内でも起こる (Bulun, S. E. ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79: 19-25 (2001)、Gangloff, A. ら、Biochem. J., 356: 269-276 (2001))。これに関連して、Labrie が 1988 年に用語「細胞組織内分泌学 (intracrinology)」を初めて作った (Labrie, C. ら、Endocrinology, 123: 1412-1417 (1988)、Labrie, F. ら、Ann. Endocrinol. (Paris), 56: 23-29 (1995)、Labrie, F. ら、Horm. Res., 54: 218-229 (2000))。したがって、末梢組織において局所的に形成され、そこで血液循環に入ることなく作用も示すステロイド類の合成に注目した。ホルモン類の活性の強度は、様々な酵素によって標的組織において調節される。

40

50

【0004】

したがって、エストロンからエストラジオールへの転換を触媒する17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(17 β -HSD1)は子宮内膜組織および乳がん組織内により豊富であるが、逆反応を触媒する17 β -HSD2型が欠乏していることがわかった(Bulun, S.E.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25(2001)、Miyoshi, Y.ら、Int. J. Cancer, 94:685-689(2001))。

【0005】

主要なクラスのステロイドホルモンはエストロゲン、その生合成が主に卵巣で生じ、排卵直前にその最大に達する女性ホルモンによって形成される。しかしながら、エストロゲンは脂肪組織、筋肉および一部の腫瘍でも生じる。それら女性ホルモンの主な機能として、生殖活動、すなわち、女性の性徴の発現および維持、ならびに皮下脂肪組織の発現をもたらす生殖器外脂質同化作用が挙げられる。加えて、それら女性ホルモンは、子宮内膜症、子宮内膜がん、腺筋症、乳がんなど、エストロゲンに関連する疾患の病因および増殖に関与する。(Bulun, S.E.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25(2001)、Miyoshi, Y.ら、Int. J. Cancer, 94:685-689(2001)、Gunnarsson, C.ら、Cancer Res., 61:8448-8451(2001)、Kitawaki, J.、Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155(2003)、Vihko, P.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 83:119-122(2002)、Vihko, P.ら、Mol. Cell. Endocrinol., 215:83-88(2004))

【0006】

最も強力なエストロゲンは、閉経前の女性において、主に卵巣において形成されるエストラジオール(E_2)である。内分泌経路上で、エストラジオールは標的組織に到達し、その標的組織において、エストラジオールはエストロゲン受容体(ER)との相互作用によってその作用を示す。閉経後、血しょう E_2 濃度は、閉経前の女性に見られるエストラジオール濃度の1/10まで減少する(Santner, S.J.ら、J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:29-33(1984))。 E_2 は主に、末梢組織、たとえば、胸部組織、子宮内膜、脂肪組織および皮膚において、硫酸エストロン(E_1-S)、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、DHEA-Sなどの不活性前駆体から産生される。これらの反応は、末梢組織において一部より豊富に産生される様々なステロイド産生酵素(ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、アロマトラーゼ)が関与して起こり、末梢組織においてこれらの活性エストロゲンはそれらの作用を示す。 E_2 の形成についてのこのような細胞内分泌機構の結果として、特にエストロゲンに関連する疾患における、末梢組織内の E_2 の濃度が、健常組織内の濃度よりも高くなる。とりわけ、多くの乳がん細胞株の成長は、局所的に増大したエストラジオール濃度によって刺激される。さらに、子宮内膜症、子宮平滑筋症(leimyosis)、腺筋症、月経過多、異常子宮出血、月経困難症などの疾患の発生および進行は、結果として病変した組織における著しく増大したエストラジオール濃度に依存する。

【0007】

子宮内膜症は、妊娠可能年齢のすべての女性の約5~10%を悩ます、エストロゲンに関連する疾患である(Kitawaki, J.、Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155(2003))。腹痛および/または不妊に悩む女性の35~50%が、子宮内膜症の兆候を示す(Urdl, W.、J. Reproduktionsmed. Endocrinol., 3:24-30(2006))。この疾患は、組織学的に検出された異所性子宮内膜腺および間質組織と定義される。相応じて重症な症例においては、再発する傾向にあるこの慢性疾患が、異なる強度および可変特性の痛みを招き、場合によっては不妊を

10

20

30

40

50

招く。3種の巨視的臨床像、腹膜子宮内膜症、子宮腺筋症を含めた腹膜後深部湿潤子宮内膜症、および嚢胞性卵巣子宮内膜症が識別されている。子宮内膜症の病因についての様々な説明的理論、たとえば、化生理論、移植理論、およびLeyendecker (Leyendecker, G.ら、Hum. Reprod., 17: 2725 - 2736 (2002))によって確立された子宮の自動トラウマ化 (autotraumatization) の理論がある。

【0008】

化生理論 (Meyer, R., Zentralbl. Gynakol., 43: 745 - 750 (1919)、Nap, A.W.ら、Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 18: 233 - 244 (2004))によれば、多能性体腔上皮は、一定の条件下においては成人においてさえも、子宮内膜の病巣を分化し形成する能力を有するとされている。この理論は、子宮内膜症、一部重症の子宮内膜症が、子宮欠損および鎖陰 (gynastresy) の女性に起こることがあるという観察によって支持されている。前立腺がんが原因で高用量エストロゲン治療を受けた男性でさえも、特異な症例においては子宮内膜症が検出されることがある。

10

【0009】

Sampson (Halme, J.ら、Obstet. Gynecol., 64: 151 - 154 (1984)、Sampson, J., Boston Med. Surg. J., 186: 445 - 473 (1922)、Sampson, J., Am. J. Obstet. Gynecol., 14: 422 - 469 (1927))によって仮定された理論によれば、逆行性月経により、正常な子宮内膜細胞または正所性子宮内膜の断片が、腹腔 (peritoneal space) 内でこのような細胞の潜在的着床を伴う腹腔へと放出され、さらに発現して子宮内膜の病巣を形成する。生理学的事象として逆行性月経が検出されることがある。しかしながら、逆行性月経を有する女性すべてが子宮内膜症で具合が悪くなるわけではなく、サイトカイン、酵素、成長因子 (たとえば、マトリックスメタロプロテアーゼ) など様々な要因が重要な役割を担う。

20

【0010】

増強した自律性の非循環的なエストロゲン産生および活性、ならびに低減したエストロゲン不活性化は、子宮内膜組織の典型的な特異性である。この増強した局所的エストロゲン産生および活性は、正常な子宮内膜と比較して、アロマターゼの著しい過剰発現、17β-HSD 1の発現、および17β-HSD 2の不足による強力なE₂の不活性化の低減によって引き起こされる (Bulun, S.E.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79: 19 - 25 (2001)、Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83: 149 - 155 (2003) Karaer, O.ら、Acta Obstet. Gynecol. Scand., 83: 699 - 706 (2004)、Zeitoun, K.ら、J. Clin. Endocrinol. Metab., 83: 4474 - 4480 (1998))。

30

【0011】

子宮内膜症によって引き起こされる多形性の症状として、小骨盤における任意の疼痛症状、背痛、性交不快症、排尿困難および排便困難が挙げられる。

40

【0012】

子宮内膜症において最も頻繁に採用される治療的措置の1つは、子宮内膜の病巣の外科的切除である (Urdl, W., J. Reproduktionsmed. Endokrinol., 3: 24 - 30 (2006))。新しい治療概念があるにもかかわらず、薬物治療は依然として開発を必要としている。月経困難症の純粋な対症療法は、アセチルサリチル酸、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナクなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) によって行われる。悪性腫瘍においても子宮内膜症を有する女性の正所性子宮内膜においてもCOX 2過剰発現が観察されることがあるため、セレコキシブ (celecoxib) などの選択的COX 2阻害剤による治療が考えられる (Fagot

50

ti, A.ら、Hum. Reprod. 19: 393 - 397 (2004)、Hayes, E. C.ら、Obstet. Gynecol. Surv., 57: 768 - 780 (2002)。それら選択的COX2阻害剤は、NSAIDと比較してより優れた胃腸の副作用プロファイルを有するが、心血管疾患、梗塞症および脳卒中のリスクが、特に予損傷を受けた(predamaged)心血管系を有する患者については増大する(Dogne, J. M.ら、Curr. Pharm. Des., 12: 971 - 975 (2006))。この原因薬物理論は、関連変数副作用および一般的に避妊の特性を伴うエストロゲン枯渇に基づいている。子宮内膜に抗エストロゲン効果および増殖阻害効果を及ぼすゲスターゲンは、大きな治療的意義を有する。最も頻繁に採用される物質として、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、酢酸シプロテロンが挙げられる。ダナゾールの使用は、潜在的な体重増加、多毛症およびアクネを伴うそのアンドロゲン性副作用プロファイルのために減少しつつある。GnRH類似体による治療は、子宮内膜症の治療において重要性の鍵を握っている(Rice, V., Ann. NY Acad. Sci., 955: 343 - 359 (2001))。しかしながら、治療期間は6カ月を超えるべきではない。というのは、より長期にわたる適用は、不可逆的損傷および骨折のリスクの上昇を伴うためである。GnRH類似体の副作用プロファイルとしては、顔面潮紅、無月経、性無欲症および骨粗しょう症が挙げられ、最後の症状は主に長期治療の範囲内にある。

10

【0013】

別の治療的アプローチは、ステロイドおよび非ステロイド系アロマターゼ阻害剤を伴う。非ステロイド系アロマターゼ阻害剤、レトロゾール(letrozole)を使用すると、月経困難症および性交不快症の頻度および重症度が大幅に減少し、また子宮内膜症のマーカ-CA125の濃度が減少することがわかった(Soyosal, S.ら、Hum. Reprod., 19: 160 - 167 (2004))。アロマターゼ阻害剤の副作用プロファイルは、顔面潮紅、嘔気、疲労から骨粗しょう症および心臓病に及ぶ。長期にわたる影響を除外することはできない。

20

【0014】

本明細書中に言及されている可能性のある療法はすべて、子宮平滑筋症、腺筋症、月経過多、異常子宮出血、月経困難症などの疾患の治療においても採用される。

【0015】

女性人口におけるがん疾患の4回に1回は、乳がんが該当する。この疾患は、35~54歳の西洋女性人口における主死因である(Nicholls, P. J., Pharm. J., 259: 459 - 470 (1997))。これらの腫瘍の多くはエストロゲン依存性増殖を示し、いわゆるHDBC(ホルモン依存性乳がん)と称される。ER+腫瘍とER-腫瘍とを区別する。分類基準は、適切な療法の選択にとって重要である。閉経前の女性における乳がんの症例の約50%が、また閉経後の女性における乳がんの症例の約75%がER+である(Coulson, C., Steroid biosynthesis and action, 第2版、95 - 122 (1994)、Lower, E.ら、Breast Cancer Res. Treat., 58: 205 - 211 (1999))。すなわち、腫瘍の成長は、病変した組織中のエストロゲンの生理的濃度の低さによって促進される。

30

40

【0016】

乳がんの初期段階における最適な治療は、外科的措置、可能であれば乳房温存手術である。わずかな数の症例においてのみ、乳房切除術が行われる。再発を回避するためには、手術の後放射線治療を行う、またはより大きな腫瘍を手術可能な寸法にまで縮小するために放射線治療を最初に行う。進行した状態において、またはリンパ節、皮膚または脳に転移が生じた場合、目的はもはや疾患を治すことではなく、疾患の緩和制御を実現することである。

【0017】

乳がんの療法は、腫瘍のホルモン受容体の状態に、患者のホルモン状態に、また腫瘍の状態に依存する(Paepke, S.ら、Onkologie, 26 Suppl., 7

50

: 4 - 10 (2003))。様々な治療的アプローチが利用可能であるが、すべてホルモン枯渇 (成長促進内因性ホルモンの枯渇) またはホルモン干渉 (外因性ホルモンの供給) に基づいている。しかしながら、このような反応性の前提条件は、HDBC ER + 腫瘍と共に存在する、腫瘍の内分泌感受性である。内分泌療法において採用される薬物として、GnRH類似体、抗エストロゲンおよびアロマターゼ阻害剤が挙げられる。goserelineなどのGnRH類似体は標的器官、下垂体内の特定の膜受容体に結合することになり、それによりFSHおよびLHの分泌が増加する。これら2種のホルモンにより、下垂体細胞においてネガティブフィードバックループにおけるGnRH受容体が低減する。GnRHに対する下垂体細胞の結果として生じる除感作により、FSHおよびLHの分泌が阻害され、その結果ステロイドホルモンフィードバックループが遮断される。このような治療薬の副作用として、顔面潮紅、発汗、および骨粗しょう症が挙げられる。

10

【0018】

別の治療の選択肢は、エストロゲン受容体における抗エストロゲン、アンタゴニストの使用である。それらアンタゴニストの活性は、ERに競合的に結合し、したがって内因性エストロゲンの特定の結合を回避する能力に基づいている。したがって、天然ホルモンはもはや腫瘍成長を促進させることができない。今日、治療的使用は、骨や肝臓などの組織においてエストロゲン闘争性を発現させるが、胸部組織または子宮において拮抗作用および/または最小限のアゴニスト作用を及ぼすいわゆるSERM (選択的エストロゲン受容体モジュレータ) を伴う (Holzgrabe, U., Pharm. Unserer Zeit, 33: 357 - 359 (2004), Pasqualini, J. R., Biochim. Biophys. Acta., 1654: 123 - 143 (2004), Sexton, M. J. ら、Prim Care Update Ob Gyns, 8: 25 - 30 (2001))。したがって、これらの化合物は、乳がんの治療に有効であるだけでなく、骨密度を増大させ、閉経後の女性における骨粗しょう症のリスクを低減させる。SERMタモキシフェンの使用が最も広く広まっている。しかしながら、約12 ~ 18カ月の治療の後、耐性が発現し、ERにおける部分的なアゴニスト活性により子宮体がんおよび血栓塞栓性疾患のリスクが高まる (Goss, P. E. ら、Clin. Cancer Res., 10: 5717 - 5723 (2004), Nunez, N. P. ら、Clin. Cancer Res., 10: 5375 - 5380 (2004))。

20

【0019】

酵素によって触媒されたエストロゲン生合成は、選択的酵素阻害剤の影響を受けることもある。C19ステロイドをC18ステロイドに転換する酵素アロマターゼは、エストラジオール濃度を下げたための最初の標的の1つであった。シトクロムP - 450酵素に属するこの酵素複合体は、アンドロゲン性A環の芳香族化を触媒してエストロゲンを形成する。それによりステロイドの位置10にあるメチル基は切断される。乳がんの治療に採用される最初のアロマターゼ阻害剤は、アミノグルテチミド (aminogluthetimide) であった。しかしながら、アミノグルテチミドは、シトクロムP - 450スーパーファミリーの酵素数種に影響を及ぼし、したがって他の複数の生化学的転換を阻害する。たとえば、数ある中でも、この化合物は副腎のステロイド産生をかなり激しく妨げるため、グルココルチコイドの置換もミネラルコルチコイドの置換も共に必要となることがある。一方、ステロイド系化合物と非ステロイド系化合物とにさらに分割することができる、より強力であり選択的なアロマターゼ阻害剤が市場に出ている。ステロイド系阻害剤としては、たとえば、アンドロゲン受容体に対するその親和性に関連する骨密度にプラス効果をもたらすエキセメスタン (exemestane) が挙げられる (Goss, P. E. ら、Clin. Cancer Res., 10: 5717 - 5723 (2004))。しかしながら、このタイプの化合物は、顔面潮紅、嘔気、疲労など、相当な数の副作用もある不可逆阻害剤である。一方、治療に使用される非ステロイド系化合物、たとえば、レトロゾールもある。これらの化合物の利点は、副作用がより少ないことにあり、子宮肥大を引き起こさないが、骨密度にプラス効果がなく、LDL (低密度リポタンパク質)、コレステロールおよびトリグリセリドの濃度を増大させる (Goss, P. E. ら、Clin. Canc

30

40

50

r Res., 10:5717-5723 (2004)、Nunez, N. P. ら、Clin. Cancer Res., 10:5375-5380 (2004)。今日、第二選択治療薬としてアロマターゼ阻害剤が主に採用される。しかしながら、一方で、タモキシフェンなどのアロマターゼ阻害剤のSERMに対する等価性または優位性が、臨床研究において証明されている (Geisler, J. ら、Crit. Rev. Oncol. Hematol., 57:53-61 (2006)、Howell, A. ら、Lancet, 365:60-62 (2005))。したがって、第一選択治療薬としてのアロマターゼ阻害剤の使用も立証されている。

【0020】

一方、末梢組織におけるエストロゲン生合成は、標的組織、たとえば、乳房腫瘍に局所的に存在する酵素アロマターゼを回避することによってE1およびより強力なE2を産生するための他の経路も含む。乳がん組織におけるエストロゲン産生のための2つの経路、アロマターゼ経路 (Abul-Hajj, Y. J. ら、Steroids, 33:205-222 (1979)、Lipton, A. ら、Cancer, 59:779-782 (1987)) およびスルファターゼ経路 (Perel, E. ら、J. Steroid Biochem., 29:393-399 (1988)) が仮定されている (Pasqualini, J. R., Biochim. Biophys. Acta., 1654:123-143 (2004))。アロマターゼ経路は、酵素アロマターゼが関与するアンドロゲンからのエストロゲンの産生を含む。アロマターゼ経路は、酵素ステロイドスルファターゼ、硫酸エストロンおよびDHEA-SのエストロンおよびDHEAへの転換を触媒する酵素によってエストロン/エストラジオールを産生するための経路である。このようにして、アロマターゼ経路と比較して10倍のエストロンが標的組織において形成される (Santner, S. J. ら、J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:29-33 (1984))。エストロンはその後、酵素17 β -HSD1によって低減されて、E2、最も強力なエストロゲンを形成する。ステロイドスルファターゼおよび17 β -HSD1が、エストロゲンに関連する疾患との闘いにおける、特に乳がんに対する治療薬の開発のための新たな標的である (Pasqualini, J. R., Biochim. Biophys. Acta., 1654:123-143 (2004))。

【0021】

一方、エストロゲン受容体においてアゴニスト活性を示した強力な不可逆阻害剤EMATEを含めた、数多くのステロイドスルファターゼ阻害剤を見出すことができた (Cioabanu, L. C. ら、Cancer Res., 63:6442-6446 (2003)、Hanson, S. R. ら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 43:5736-5763 (2004))。COUMATEおよび誘導体、ならびにテトラヒドロナフタレン、インダノンおよびテトラロンの数多くのスルファミン酸塩誘導体など、一部の強力な非ステロイド系スルファターゼ阻害剤を見出すこともできた (Hanson, S. R. ら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 43:5736-5763 (2004))。しかしながら、スルファターゼ阻害剤は、これまでエストロゲンに関連する疾患の治療に参加することができていなかった。

【0022】

E2、最も強力なエストロゲンの生合成における鍵酵素17 β -HSD1の阻害が、閉経前および閉経後両方の女性のエストロゲンに関連する疾患の治療における選択肢として考えられた (Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155 (2003)、Allan, G. M. ら、Mol. Cell Endocrinol., 248:204-207 (2006)、Penning, T. M. Endocr. Rev., 18:281-305 (1997)、Sawicki, M. W. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:840-845 (1999)、Vihko, P. ら、Mol. Cell Endocrinol., 171:71-76 (2001))。この手法の利点は、エストロゲン生合成の最後の段階において介入が生じる、すなわち、E

10

20

30

40

50

1のかなり強力なE₂への転換が阻害されることである。末梢組織において起こる生合成段階において介入が生じ、その結果エストラジオール産生の減少が病変した組織において局所的に起こる。それに応じた選択的阻害剤を使用すると、おそらく副作用をほとんど伴わないはずである。というのは、他のステロイドの合成は依然として生じていないためである。アゴニスト結合は活性化、したがって標的細胞の増殖および分化を伴うため、このような阻害剤がERにおいて、特にER_αにおいてアゴニスト活性を示さない、またはほとんど示さないことが重要となるはずである。対照的に、ERにおけるこのような化合物のアゴニスト活性により、受容体における天然基質の結合が防がれ、標的細胞の増殖がさらに減少するはずである。数多くのエストロゲン依存性疾患の治療のための、たとえば、乳がん、卵巣の腫瘍、前立腺がん、子宮内膜がん、子宮内膜症、腺筋症のための選択的

10

【0023】

ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)を様々な異なる分類にさらに分割することができる。11-HSDはグルココルチコイドの活性を調節し、3-HSDは5-3-ヒドロキシステロイド(DHEAまたは5-アンドロステン-3、17-ジオール)の反応を触媒して、5-3-ケトステロイド(アンドロステンジオンまたはテストステロン)を形成する。17-HSDはあまり活性が高くない17-ケトステロイドを対応する高活性の17-ヒドロキシ化合物に(アンドロステンジオンをテストステロンに、またE₁をE₂に)、または逆に転換する(Payne, A. H. ら、Endocr. Rev., 25: 947-970 (2004)、Peltoketo, H. ら、J. Mol. Endocrinol., 23: 1-11 (1999)、Suzuki, T. ら、Endocr. Relat. Cancer, 12: 701-720 (2005))。したがって、HSDは、ステロイドホルモンの活性化においても不活性化においても重要な役割を果たす。細胞のステロイドホルモンの必要性に応じて、それらステロイドホルモンは性ホルモンの効能を変える(Pennings, T. M., Endocr. Rev., 18: 281-305 (1997))。たとえば、E₁が17-HSD1によって極めて強力なE₂に転換され、一方E₂が17-HSD2によってあまり強力でないE₁に転換される。17-HSD2によりE₂は不活性化され、一方17-HSD1によりE₁は活性化される。

20

30

【0024】

これまで、14種の様々な異なる17-HSDが特定されており(Mindnich, R. ら、Mol. Cell Endocrinol., 218: 7-20 (2004)、Lukacik, P. ら、Mol. Cell Endocrinol., 248: 61-71 (2006))、これらの酵素のうち12種をクローン化することができた(Suzuki, T. ら、Endocr. Relat. Cancer, 12: 701-720 (2005))。ケトレダクターゼである17-HSD5を除いてそれら酵素はすべて、いわゆる短鎖デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR)群に属する。異なる17-HSD間のアミノ酸相同性は20~30%と低く(Luu-The, V., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 76: 143-151 (2001))、それらの酵素は膜結合酵素または可溶性酵素である。6種のヒトサブタイプ(human subtype) X線構造が知られている(1, 4, 5, 10, 11, 14)(Ghosh, D. ら、Structure, 3: 503-513 (1995)、Kissinger, C. R. ら、J. Mol. Biol., 342: 943-952 (2004)、Zhou, M. ら、Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr., 58: 1048-1050 (2002))。17-HSDはNAD(H)依存性およびNADP(H)依存性酵素である。それらの構造は、ヒトのホルモン性制御において重要な役割を果たす。これらの酵素は、それら酵素の組織分布、触媒の好み(酸化または還元)、

40

50

基質特異性および細胞内局在性によって区別される。同じHSDサブタイプが異なる組織に見られた。すべての17-HSDが異なるエストロゲン依存性組織において異なる濃度で発現される可能性がある。病変した組織においては、異なるサブタイプ間の比率は健常組織と比較して変化しており、一部のサブタイプは過剰発現されるが、他は存在しないことがある。これにより、対応するステロイドの濃度の増加または減少を生じることがある。したがって、17-HSDは、性ホルモンの活性の調節において極めて重要な役割を果たす。さらに、それらの酵素は、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮内膜がんなどのエストロゲン感受性疾患、ならびに前立腺がん、良性前立腺肥大、アクネ、多毛症などのアンドロゲンに関連する疾患の発現に関与する。一部の17-HSDは、さらなる疾患、たとえば、疑雌雄同体現象(17-HSD3 (Geissler, W. M.ら、Nat. Genet., 7:34-39 (1994))、二機能性酵素欠損症(17-HSD4 (van Grunsven, E. G.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:2128-2133 (1998))、多発性嚢胞腎疾患(17-HSD8 (Maxwell, M. M.ら、J. Biol. Chem., 270:25213-25219 (1995))、アルツハイマー病(17-HSD10 (Kissinger, C. R.ら、J. Mol. Biol., 342:943-952 (2004)、He, X. Y.ら、J. Biol. Chem., 274:15014-15019 (1999)、He, X. Y.ら、Mol. Cell Endocrinol., 229:111-117 (2005)、He, X. Y.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 87:191-198 (2003)、Yan, S. D.ら、Nature, 389:689-695 (1997))の発現にも関与することがわかっている。

【0025】

17-HSDのうち最も良く特徴付けられている要素は、1型17-HSDである。17-HSD1は、SDR族からの酵素であり、ヒト胎盤エストラジオールデヒドロゲナーゼとも称される(Gangloff, A.ら、Biochem. J., 356:269-276 (2001)、Jornvall, H.ら、Biochemistry, 34:6003-6013 (1995))。EC (enzyme commission)によって割り当てられているその記号は、E.C.1.1.1.62である。

【0026】

Engelら(Langer, L. J.ら、J. Biol. Chem., 233:583-588 (1958))が、1950年代にこの酵素について最初に記載した。1990年代には、最初の結晶化の試みが行われ、その結果今日では合計16種の結晶学的構造を阻害剤の開発において回帰することができる(Alho-Richmond, S.ら、Mol. Cell Endocrinol., 248:208-213 (2006))。酵素のみのX線構造だけでなく、酵素とその基質との、他の配位子または基質/配位子との、またコファクターとの二元および三元複合系のX線構造も利用可能である。

【0027】

17-HSD1は可溶性細胞質内酵素である。NADPHはコファクターとして働く。17-HSD1は、2.2 kbの転写産物に変換される、6つのエキソンと5つのイントロンとで構成される3.2 kbの遺伝子によってコードされる(Luu-The, V.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 76:143-151 (2001)、Labrie, F.ら、J. Mol. Endocrinol. 25:1-16 (2000))。17-HSD1は、327個のアミノ酸で構成される。単量体の分子量は34.9 kDaである(Pennning, T. M.ら、Endocr. Rev., 18:281-305 (1997))。17-HSD1は、胎盤、肝臓、卵巣、子宮内膜、前立腺、脂肪組織や乳がん細胞などの末梢組織において発現される(Pennning, T. M.ら、Endocr. Rev., 18:281-305 (1997))。17-HSD1は、ヒト胎盤から初めて分離された(Jarabak, J.ら、J. Biol. Chem., 237:345-357 (1962))。17-HSD1の主な機能は、

あまり活性が高くないエストロンの極めて強力なエストラジオールへの転換である。一方で17 β -HSD1は、それほどではないにせよ、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)の5 α -アンドロステン-3 β ,17 β -ジオール、エストロゲン活性を示すアンドロゲンへの反応を触媒する(Labrie, F., Mol. Cell. Endocrinol., 78: C113-118 (1991), Poirier, D., Curr. Med. Chem., 10: 453-477 (2003), Poulin, R., Cancer Res., 46: 4933-4937 (1986))。体外では、この酵素はE₁とE₂との間の還元および酸化を触媒するが、生理学的条件下では還元のみを触媒する。これらの二基質反応は、ランダム触媒機構に従って進行する。すなわち、ステロイドまたはコファクターが最初に酵素に結合する(Betz, G., J. Biol. Chem., 246: 2063-2068 (1971))。コファクターが最初に酵素に結合する触媒機構も仮定されている(Neugebauer, A., Bioorg. Med. Chem., eingereicht (2005))。

10

20

30

40

50

【0028】

酵素は、基質結合部位と、コファクター結合部位に開口しているチャンネルとで構成される。基質結合部位は、ステロイドに対して高い相補性を有する疎水性のトンネルである。ステロイド中の3-ヒドロキシおよび17-ヒドロキシ基は、アミノ酸残基His221、Glu282、Ser142およびTyr155と4つの水素結合を形成する。疎水性ファンデルワールス相互作用は、ステロイドとの主な相互作用を形成するようであるが、水素結合は酵素に対するステロイドの特異性に関与する(Labrie, F., Steroids, 62: 148-158 (1997))。この群の他の酵素すべてと同様に、コファクター結合部位として存在するのがロスマンフォールドで、このロスマンフォールドは、 α -ヘリックスおよび β -シート(α - β)₂と、一般的に生じるモチーフGly-Xaa-Xaa-Xaa-Gly-Xaa-Glyと、活性部位内のナンセンス領域Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Lysとで構成される領域である。活性にとって重要なことは、ステロイドおよびヒドリド移動時のニコチンアミドにおけるリボースを安定化するTyr155-Lys159-Ser142-Asn114で構成される触媒4部位(catalytic tetrad)である(Alho-Richmond, S., Mol. Cell. Endocrinol., 248: 208-213 (2006), Labrie, F., Steroids, 62: 148-158 (1997), Nahoum, V., Faseb. J., 17: 1334-1336 (2003))。

【0029】

17 β -HSD1をコードする遺伝子は、染色体17q11-q21上の、突然変異の影響を非常に受けやすく受け継ぐことがある乳がんおよび卵巣がんの遺伝子、BRCA1遺伝子に関係する(Labrie, F., J. Mol. Endocrinol., 25: 1-16 (2000))。実証されているように、17 β -HSD1の活性は、健常組織と比較して子宮内膜組織および乳がん細胞においてより高く、このことは必然的に高い細胞内エストラジオール濃度を伴い、それによりさらには病変した組織の増殖および分化を生じる(Bulun, S.E., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79: 19-25 (2001), Miyoshi, Y., Int. J. Cancer, 94: 685-689 (2001), Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83: 149-155 (2003), Pasqualini, J.R., Biochim. Biophys. Acta., 1654: 123-143 (2004), Vihko, P., Mol. Cell. Endocrinol., 171: 71-76 (2001), Miettinen, M., Breast Cancer Res. Treat., 57: 175-182 (1999), Sasano, H., J. Clin. Endocrinol. Metab., 81: 4042-4046 (1996), Yoshimura, N., Breast Cancer Res., 6: R46-55 (2004))。17 β -HSD1の阻害により、エストラジオール濃度が下がり、したがってエ

ストロゲンに関連する疾患を退縮させることができる。さらに、乳がんの遺伝的素因がある場合に、予防のために 17 β -HSD 1 の選択的阻害剤を使用することができる (Miettinen, M. ら、J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia、5: 259 - 270 (2000))。

【0030】

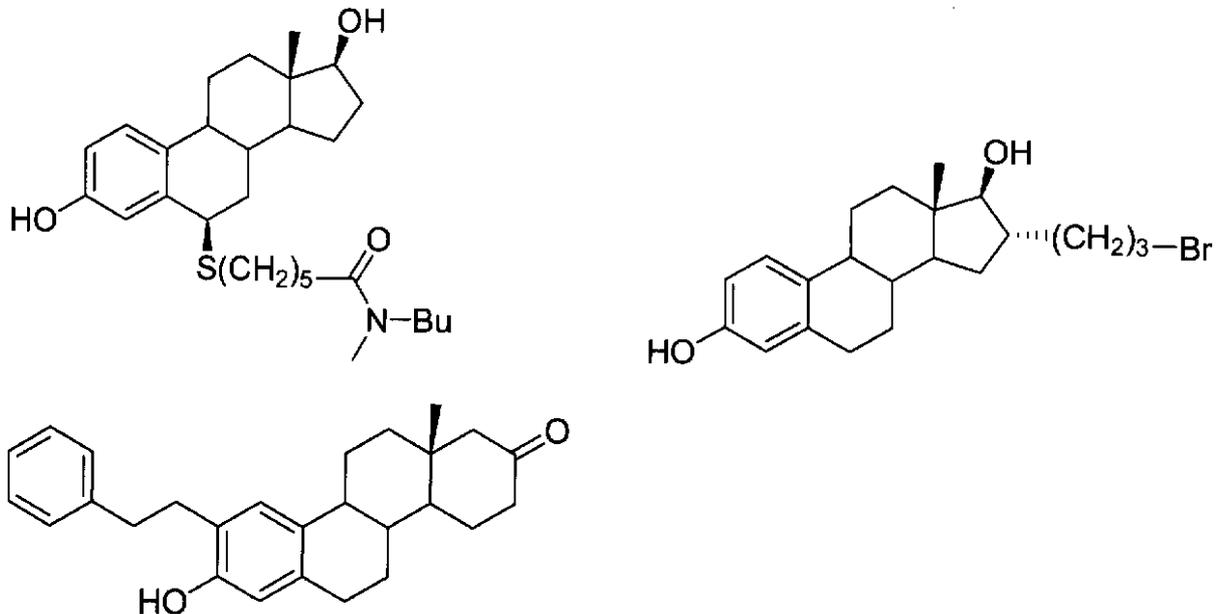
したがって、エストロゲンに関連する疾患との闘いにおける治療薬としての新規の選択的および非ステロイド系阻害剤の開発のための標的として、この酵素が考えられるはずである。しかしながら、これまで概念実証 (proof of concept) がなされていない。

【0031】

文献には、17 β -HSD 1 の阻害剤としてほんの数種の化合物しか記載されていない (Poirier, D., Curr. Med. Chem., 10: 453 - 477 (2003))。大部分の阻害剤が、エストロゲン骨格の異なる様々な変形によって得られるステロイド系化合物である (Allan, G. M. ら、J. Med. Chem., 49: 1325 - 1345 (2006)、DeLuca, D. ら、Mol. Cell. Endocrinol., 248: 218 - 224 (2006)、WO2006/003012、US2006/652461、WO2005/047303)。

【0032】

【化1】



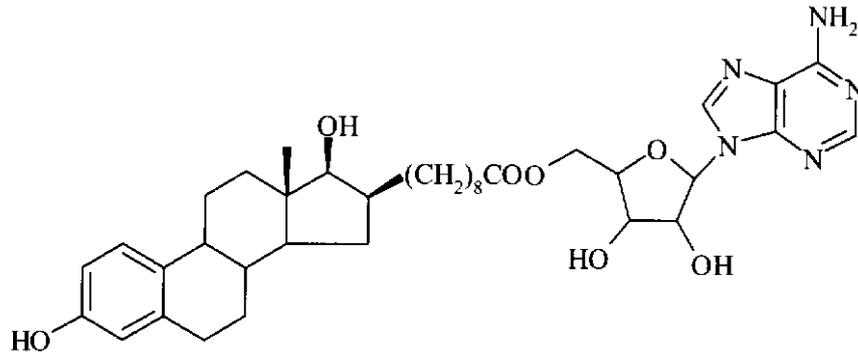
【0033】

記載されている別の化合物群は、いわゆるハイブリッド阻害剤 (Qiu, W. ら、FASEB J., 16: 1829 - 1830 (2002)、オンライン: doi 10.1096/fj.02.0026fje)、それらの分子構造により基質結合部位において攻撃するだけでなく、コファクター結合部位との相互作用を受ける化合物である。これらの阻害剤は以下の構造を有する。

- ・コファクター結合部位と相互作用することができるアデノシン部分または簡易誘導体。
- ・基質結合部位と相互作用するエストラジオールまたはエストロン部分。
- ・これら2つの部分間の結合要素としての様々な長さのスペーサ。

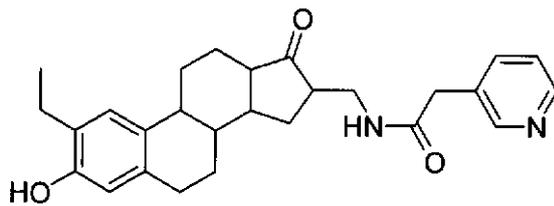
【0034】

【化2】



10

(A)

EM1745 $K_i = 3.0 \pm 0.8$ nM

20

(B)

IC₅₀ 27nM

【0035】

これらの化合物の中でも、優れた酵素阻害性および17β-HSD2（化合物B（Lawrence, H. R.ら、J. Med. Chem., 48: 2759-2762 (2005)））についての優れた選択性を示す阻害剤が合成されてきた。加えて、発明者らは、ステロイド骨格のC2における置換によって小さなエストロゲン効果を実現することができる（Cushman, M.ら、J. Med. Chem., 38: 2041-2049 (1995)、Leese, M. P.ら、J. Med. Chem., 48: 5243-5256 (2005)）と考えているが、この効果は試験ではまだ実証されていない。

30

【0036】

しかしながら、これらのステロイド系化合物の欠点は、低選択性であることがある。ステロイドを用いると、これらの化合物がステロイド生合成の他の酵素も攻撃し、このことが副作用を招いてしまう危険性がある。加えて、それら化合物のステロイド構造により、化合物がステロイド受容体に対する親和力を有し、アゴニストまたはアンタゴニストとして機能することがある。

【0037】

エストロゲン受容体に対する親和力を有し、生理学的条件に応じてエストロゲンまたは抗エストロゲンとして作用するフィトエストロゲン類の中で、フラボン類、イソフラボン類およびリグナン類は、阻害活性について試験された（Makela, S.ら、Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 217: 310-316 (1998)、Makela, S.ら、Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 208: 51-59 (1995)、Brooks, J. D.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 94: 461-467 (2005)）。クメストロールが特に強力であることがわかったが、もちろんエストロゲン活性を示した（Nogowski, L., J. Nutr. Biochem., 10: 664-669 (1999)）。ゴシポール誘導体も、阻害剤として合成された（US 2005/0228038）。しかしながら、この

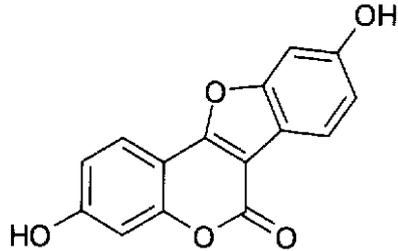
40

50

場合、基質結合部位ではなくコファクター結合部位が標的部位として選択され (Brown, W. M. ら、Chem. Biol. Interact.、143 - 144, 481 - 491 (2003))、NAD(H) または NADP(H) を利用する他の酵素に関する選択性の問題を必然的に伴うことがある。

【0038】

【化3】



クメストロール $IC_{50} = 0.2 \mu M$

10

【0039】

酵素に関する研究に使用された2,3-ブタンジオンやグリオキサールなどのジケトン類に加えて、自殺阻害剤も試験した。しかしながら、アルコールの対応する反応型、すなわちケトンへの酸化率が弱すぎるため、これら自殺阻害剤は治療に利用可能ではないことがわかった (Poirier, D.、Curr. Med. Chem.、10:453 - 477 (2003))。

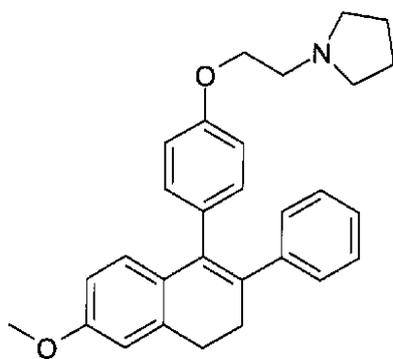
20

【0040】

他の研究においては、Jarabak ら (Jarabak, J. ら、Biochemistry, 8:2203 - 2212 (1969)) が、様々な非ステロイド系阻害剤をそれらの阻害作用について試験し、この群において最も強力な化合物として見出された U-11-100A を試験した。しかしながら、他の非ステロイド系化合物と比較して、U-11-100A は 17 - HSD1 に対する弱い阻害剤である。

【0041】

【化4】



U-11-100A $K_i = 0.61 \mu M$

40

【0042】

さらなる非ステロイド系阻害剤として、チオフェンピリミジノン類が調査されている (US 2005/038053、Messinger, J. ら、Mol. Cell. Endocrinol.、248:192 - 198 (2006)、WO 2004/110459)。

50

【0043】

加えて、一部のフェニルナフタレンおよびフェニルキノリン誘導体が、文献から知られている。

【0044】

6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール、6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オールおよび6 - フェニルナフタレン - 2 - オールが、エストロゲン活性を有する化合物として記載されている (Cassebaum, H., *Chemische Berichte*, 90: 2876 - 2888 (1957)、WO2005/014551、WO2003/051805、Mewshaw, R. E. ら、*J. Med. Chem.*, 48: 3953 - 3979 (2005)、Shunk, C. ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 71: 3946 - 3950 (1949)、Tao, B. ら、*Tetrahedron Letters*, 43: 4955 - 4957 (2002)、Hey, D. ら、*J. Chem. Soc.*, 374 - 383 (1940))。

10

【0045】

4 - (ナフタレン - 2 - イル) フェノールについては、WO2006/045096、Mewshaw, R. ら、*J. Med. Chem.*, 48: 3953 - 3979 (2005) およびWO2003/051805に記載されている。4 - (ナフタレン - 2 - イル) フェノールのさらなる誘導体については、WO2003/051805およびSmith, M. S. ら、*J. Med. Chem.*, 36: 3015 - 3020 (1993) から公知である。

20

【0046】

3 - (ナフタレン - 2 - イル) フェノール (Eichinger, K. ら、*Synthesis*, 8: 663 - 664 (1991)、Nasipuri, D. ら、*J. Chem. Soc. [Section] D: Chemical Communications*, 13: 660 - 661 (1971)、Raychaudhuri, S. R., *Chem. Ind.*, 7: 293 - 294 (1980))、4 - (キノリン - 3 - イル) フェノール (Cacchi, S. ら、*Tetrahedron*, 52: 10225 - 10240 (1996)、Kaslow, C. ら、*J. Org. Chem.*, 23: 271 - 276 (1958)、Ma, Z. Z. ら、*Phytochemistry*, 53: 1075 - 1078 (2000)) および2 - (3 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 6 - オール (Kamenikova, L., *Folia Pharmaceutica* (ブラハ), 4: 37 - 71 (1982)) が、鎮痛効果を有する化合物として記載されている。

30

【0047】

4 - カルボキシ - 2 - (3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) キノリン、4 - カルボキシ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) キノリン、2 - (3 - カルボキシフェニル) キノリン、4 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) キノリンおよび4 - カルボキシ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - キノリンが、US1,181,485、Bass, R. J., *Chem. Ind.*, 17: 849 (1973)、Gilman, H. およびSoddy, T. S., *J. Org. Chem.*, 23: 1584 - 85 (1958) およびHoldsworth, M. G. およびLions, F., *J. Proc. Royal Soc. NSW*, 66: 473 - 476 (1933) からそれぞれ公知である。

40

【0048】

2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) キノキサリン、2 - (3 - ヒドロキシフェニル) キノキサリンおよび2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) キノキサリンが、Kovacs, O. ら、*in Chem. Ber.* 84: 795 - 801 (1951) および *in Chem. et Phys.*, 3: 35 - 37 (1950) から公知である。

【0049】

3 - (キノリン - 3 - イル) フェノールは商品 (Akos Consulting Solution GmbH, バーゼル、スイス、注文番号BH - 1322、Aurora

50

Fine Chemicals, グラーツ, オーストリア, 注文番号 k a c c m - 0 0 0 2 4 2 1) である。

【0050】

WO2003/051805はさらに、高いエストロゲン受容体親和力および高いエストロゲン受容体アゴニスト活性(エストロゲン性)を有するエストロゲン受容体リガンドである、6-(4-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-2-オール骨格を有する幅広い様々な化合物について説明している。しかしながら、言及した化合物のいずれも、17-HSD1の阻害剤としてはこれまで報告されていない。これらの化合物は高いエストロゲン受容体親和力のために最適化されているため、17の強い阻害が第一に予想されるものではない。しかしたとえこれらの化合物が17-HSD1の阻害剤であったとしても、それら化合物の強いエストロゲン受容体親和力により全身作用が生じることになる。また一方、このような全身作用は一部の用途には全く望ましくない。

10

【発明の概要】

【0051】

一部のフェニルナフタレンおよびフェニルナフタレン誘導体が17-HSD1の強力阻害剤であるが、同時に、17-HSD2ならびにエストロゲン受容体 および に対しては低い親和性を示すことが今では見出されている。本発明の17-HSD1阻害剤のエストロゲン受容体親和性は、表2に示す例示的な値から導くことができる通り極めて低い。したがって、本発明は以下に関する。

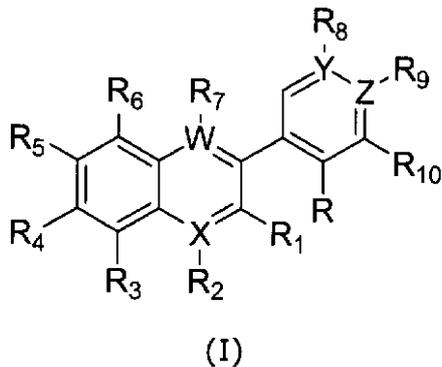
【0052】

20

(1) ホルモンに関連する疾患の治療および予防のための、下記構造(I)を有する化合物、およびその薬理的に許容される塩の使用

【0053】

【化5】



30

[式中、

W、X、YおよびZは独立に - C = または - N = であり、

RはH、水素、アルキル、アルコキシまたはアルキルスルファニルであり、

R₁はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂R'、-R''-NH₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

40

R₂はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂R'、-R''-NH₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'もしくは-

50

SOR'であり、またはXが-N=である場合には存在せず、

R₃はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

R₄はHまたはOHであり、

R₅はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

10

R₆はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'または-SOR'であり、

20

R₇はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'もしくは-SOR'であり、またはWが-N=である場合には存在せず、

R₈はH、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、-NH₂SO₂R'、-R''-NH₂SO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R'もしくは-SOR'であり、またはYが-N=である場合には存在せず、

30

R₉はH、ハロゲン、CN、COOHまたはCH₂OHであり、あるいはZが-N=である場合には存在せず、

R₁₀はH、OH、CN、COOH、CH₂OH、NO₂またはNH₂であり、

ただし、R₈およびR₁₀の少なくとも一方はOHまたはCOOHであり、

R'はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R''はアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R'およびR''中のアリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基は、1~5個の残基R'''で置換されていてもよく、残基R'''は独立に、ハロゲン、OH、CN、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキルスルファニル、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アリール、ヘテロアリール(これらのアリールおよびヘテロアリール残基は、ハロゲン、OH、CN、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、-COOR₁₁、-CH₂OH、-NO₂および-N(R₁₁)₂から選択される最大3個の置換基を任意選択で有することができる)、-(低級アルキレン)-NH₂SO₂R''''、-(低級アルキレン)-SO₂NHR''''、-(低級アルキレン)-NHCOR''''、-(低級アルキレン)-CONHR''''、-(低級アルキレン)-COOR''''、-(低級アルキレン)-OOCR''''(R''''は任意選択でハロ

40

50

ゲン化された低級アルキル、任意選択でハロゲン化された低級アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールである)、 $-COOR_{11}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NO_2$ および $-N(R_{11})_2$ から選択され、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R' および R'' 中のアルキル、アルコキシおよびアルキレン残基は、ハロゲン、 OH 、 CN 、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、 $-COOR_{11}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NO_2$ および $N(R_{11})_2$ から独立に選択される1~3個の残基で置換されていてもよく、

R_{11} は独立に、 H および低級アルキルから選択され、または2個の残基 R_{11} が、それらと結合した N 原子と一緒になって5員環~7員環の飽和複素環を形成する]。

10

【0054】

(2) 構造(I)の化合物、およびその薬理的に許容される塩[式中、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は(1)に記載の意味を有し、

ただし、

(a) W 、 X 、 Y および Z が $-C=$ であり、 R_4 が OH または H であり、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_9 が H である場合、 R_8 および R_{10} の一方は OH ではなく、他方は H であり、

(b) X 、 Y および Z が $-C=$ であり、 W が $-N=$ であり、 R_7 が存在せず、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_9 が H であり、 R_4 が OH または H である場合、 R_8 および R_{10} の一方は OH ではなく、他方は H であり、

20

(c) X 、 Y および Z が $-C=$ であり、 W が $-N=$ であり、 R_7 が存在せず、 R 、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_9 が H であり、 R_2 が $COOH$ で R_4 が OH である場合、 R_8 および R_{10} の一方は OH ではなく、他方は H であり、

(d) X 、 Y および Z が $-C=$ であり、 W が $-N=$ であり、 R_7 が存在せず、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_9 が H である場合、 R_8 および R_{10} の一方は $COOH$ ではなく、他方は H であり、

(e) Y および Z が $-C=$ であり、 X および W が $-N=$ であり、 R_2 および R_7 が存在せず、 R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_9 が H である場合、 R_8 および R_{10} の一方は OH ではなく、他方は H である]。

30

【0055】

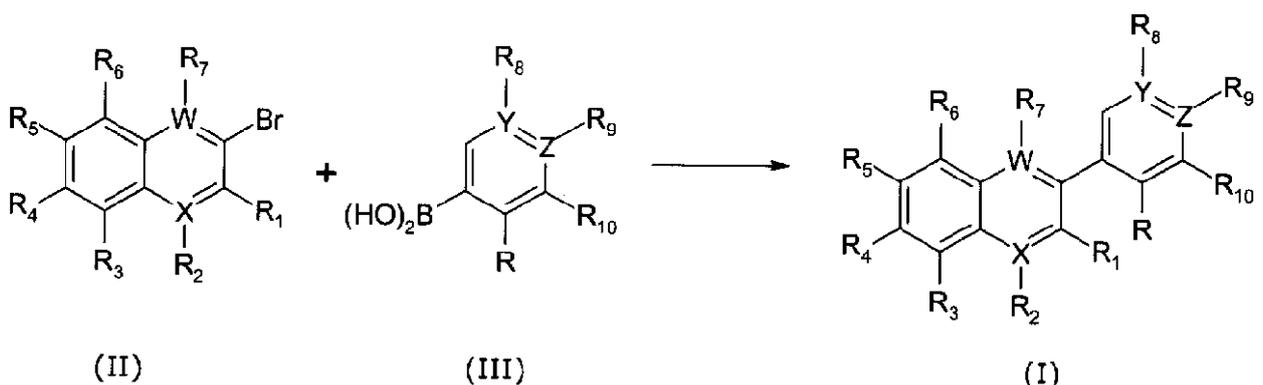
(3) (2) で定義した化合物の少なくとも1種と、任意選択で薬理的に適切な担体とを含有する薬剤または医薬組成物。

【0056】

(4) 以下の化合物(II)と化合物(III)の反応を含む、構造(I)を有する(2)で定義した化合物の調製のための方法

【0057】

【化6】



40

50

式中、W、X、Y、Z、Rおよび $R_1 \sim R_{10}$ は(2)に記載の意味を有し、またはその保護変異体である]。

【0058】

(5)(1)または(2)で定義した構造(I)を有する化合物を患者に投与することを含む、前記患者のホルモンに関連する疾患の治療および予防のための方法。

【0059】

本発明によれば、(1)または(2)で定義した構造(I)の化合物と、(3)で定義した薬剤または医薬組成物と、(5)で定義した方法は、ホルモンに関連する、特にエストロゲンに関連する疾患の治療および予防に適している。好ましくは、子宮内膜症、子宮内膜がん、腺筋症、乳がんおよび卵巣がんの治療および予防など、エストラジオール濃度の調節が必要とされる疾患の治療および予防に適している。

【0060】

発明の詳細な説明

本発明の式(I)の化合物において、それら化合物のキャラクタリゼーションのために使用する変数および用語は、以下の意味を有する。

【0061】

本発明の意義の範囲内の「アルキル残基」および「アルコキシ残基」は、直鎖であっても、枝分れ鎖であっても、または環状であってもよく、また飽和していても、(部分的に)不飽和であってもよい。好ましいアルキル残基およびアルコキシ残基は飽和している、あるいは1つまたは複数の二重および/または三重結合を有する。直鎖または枝分れ鎖アルキル残基のうち、炭素数が1~10であるアルキル残基が好ましく、より好ましくは炭素数が1~6であるアルキル残基、さらにより好ましくは炭素数が1~3であるアルキル残基である。環状アルキル残基のうち、炭素数が3~15である単環式または二環式アルキル残基がより好ましく、とりわけ炭素数が3~8である単環式アルキル残基が好ましい。

【0062】

本発明の意義の範囲内の「低級アルキル残基」および「低級アルコキシ残基」は、直鎖、枝分れ鎖または環状の飽和低級アルキル残基および低級アルコキシ残基、あるいは二重または三重結合を有する低級アルキル残基および低級アルコキシ残基である。直鎖の低級アルキル残基および低級アルコキシ残基のうち、炭素数が1~6、とりわけ炭素数が1~3である低級アルキル残基および低級アルコキシ残基が特に好ましい。

【0063】

本発明の意義の範囲内の「アリール」には、炭素数が3~18である単環式、二環式および三環式アリール残基が含まれ、これらのアリール残基は任意選択で、1つまたは複数の飽和環でアニレート化(anellate)されていてもよい。アントラセニル、ジヒドロナフチル、フルオレニル、ヒドリダニル、インダニル、インデニル、ナフチル、ナフテニル、フェナントレニル、フェニルおよびテトラリニルが特に好ましい。

【0064】

特に明記しない限り、「ヘテロアリール残基」は、3~12個の環原子を有し、好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する単環式または二環式ヘテロアリール残基であり、これらのヘテロアリール残基は、1つまたは複数の飽和環でアニレート化されていてもよい。好ましい窒素含有単環式または二環式ヘテロアリール類には、ベンズミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、シンノリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、フリル、ホモペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソインドリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラ

10

20

30

40

50

ゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン - 2 - オニル、ピロリニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、テトラヒドロピロリル、チアジアゾリル、チアジニル、チアゾリジニル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが含まれる。5 ~ 10 個の環原子を有し、好ましくは 1 ~ 3 個の窒素原子を有する単環式または二環式ヘテロアリール残基が特に好ましく、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジルおよびピリミジルがより好ましい。

【0065】

本発明の意義の範囲内の「5員環~7員環飽和複素環式化合物」には、上記ヘテロアリール化合物の飽和等価物が含まれ、モルホリン、ピペラジンおよびピペリジンがより好ましい。

10

【0066】

本発明の意義の範囲内の「アルキレン」、「低級アルキレン」、「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」には、上で定義したアルキル、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリール残基の二価等価物が含まれる。

【0067】

「ハロゲン」にはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【0068】

本発明の意義の範囲内の「ハロゲン化された」または「任意選択でハロゲン化された」残基には、1 ~ すべての H 原子が上記ハロゲン原子またはこのようなハロゲン原子の組合せによって置換されている任意の残基が含まれる。

20

【0069】

本発明の意義の範囲内の「薬理的に許容される塩」には、化合物の有機酸（乳酸、酢酸、アミノ酸、シュウ酸など）、無機酸（HCl、HBr、リン酸など）との塩が含まれ、化合物が酸置換基を有する場合、有機または無機塩基との塩も含まれる。HCl との塩が好ましい。

【0070】

本発明の意義の範囲内の「薬理的に適切な担体」は、所望の剤形に応じて当業者によって選択される。

【0071】

以下では、(1) および (2) における式 (I) の化合物の好ましい諸実施形態を示す。したがって、変数 W、X、Y および Z のうち少なくとも 2 つが -C= であり、より好ましくは変数 W、X、Y および Z の少なくとも 3 つが -C= であることが好ましい。

30

【0072】

さらに、R が H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは（低級アルキル）スルファニルであることが好ましい。

【0073】

R₃ および R₅ の一方が H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、R' および R'' が上に記載の意味を有する -NHSO₂R'、-R''-NHSO₂R'、-SO₂NHR'、-R''-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-R''-NHCOR'、-R''-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-R''-COOR'、-R''-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' または -SOR' であり、アリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基のように、1 ~ 3 個の残基 R'' で置換されていてもよく、R'' が上に記載の意味を有するそれらの化合物も好ましい。2 個の残基 R₃ および R₅ の他方が、残基 R₁、R₂、R₆ および R₇ のように、H、ハロゲン、OH、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、（低級アルキル）スルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、R' が低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである -NHSO₂R'、-SO₂NHR'、-NHCOR'、-CONHR'、-COOR'、-OOCR'、-CHNR'、-SO₂R' および -SOR' から好ましくは選択される。

40

50

【0074】

また、 R_8 が H、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、 $-NHSO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-OOCR'$ 、 $-CHNR'$ 、 $-SO_2R'$ または $-SOR'$ で、 R' が低級アルキル、フェニルまたはピリジニルであるそれらの化合物も好ましい。

【0075】

最後に、 R_9 が H、CN、COOH もしくは CH_2OH である、または Z が $-N=$ である場合には存在しないそれらの化合物、ならびに R_4 が OH であるそれらの化合物が好ましい。

10

【0076】

(1) および (2) の特に好ましい諸実施形態においては、構造 (I) の化合物において、W、X、Y および Z が $-C=$ 、あるいは W および X の一方が $-N=$ 、他方が Y および Z のように $-C=$ である。

【0077】

R_3 が H、ハロゲン、OH、CN、COOH、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、 $-NHSO_2R'$ 、 $-R''$ 、 $-NHSO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-R''$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-R''$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-R''$ 、 $-CONHR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-OOCR'$ 、 $-R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-R''$ 、 $-OOCR'$ 、 $-CHNR'$ 、 $-SO_2R'$ および $-SOR'$ 、好ましくはアリール、ヘテロアリール、アリールスルファニル、 $-NHSO_2R'$ 、 $-R''$ 、 $-NHSO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-R''$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-R''$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-R''$ 、 $-CONHR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-OOCR'$ 、 $-R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-R''$ 、 $-OOCR'$ 、 $-CHNR'$ 、 $-SO_2R'$ および $-SOR'$ から選択され、 R' および R'' が上に記載の意味を有し、アリール、アリーレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン残基のように、1~3個の残基 R'' で置換されていてもよく、 R'' が上に記載の意味を有するさらなるそれらの化合物が特に好ましい。

20

【0078】

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 および R_7 が独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、フェニル、ピリジル、フェニルスルファニル、 $-NHSO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 SO_2R' および $-SOR'$ から選択され、 R' が低級アルキル、フェニルまたはピリジニルであるさらなるそれらの化合物が特に好ましい。これらのうち、言及した残基が独立に H、F、Cl、CN、低級アルキルまたは低級アルコキシであるそれらの化合物が特に好ましい。

30

【0079】

また、 R_8 が H、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、(低級アルキル)スルファニル、フェニル、ピリジル、フェニルスルファニル、 $-NHSO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-SO_2R'$ または $-SOR'$ で、 R' が低級アルキル、フェニルまたはピリジニルである化合物も特に好ましい。これらのうち、 R_8 が H、F、Cl、OH、CN、COOH、低級アルキルまたは低級アルコキシであるそれらの化合物も特に好ましい。

40

【0080】

また、 R_{10} が H、OH、CN、COOH または CH_2OH である化合物も特に好ましい。

【0081】

最後に、 R_8 および R_{10} の少なくとも一方が OH であるそれらの化合物も好ましい。

【0082】

構造 (I) のさらにより好ましい化合物は、上記の中でも、W、X、Y および Z が $-C$

50

=であり、またはWおよびXの一方が - N = で他方がYおよびZのように - C = であり、R、R₁、R₅、R₇およびR₉がHであり、R₄とR₈およびR₁₀の少なくとも一方とがOHであり、R₂、R₃およびR₆が独立に上に記載の意味を有する化合物である。

【0083】

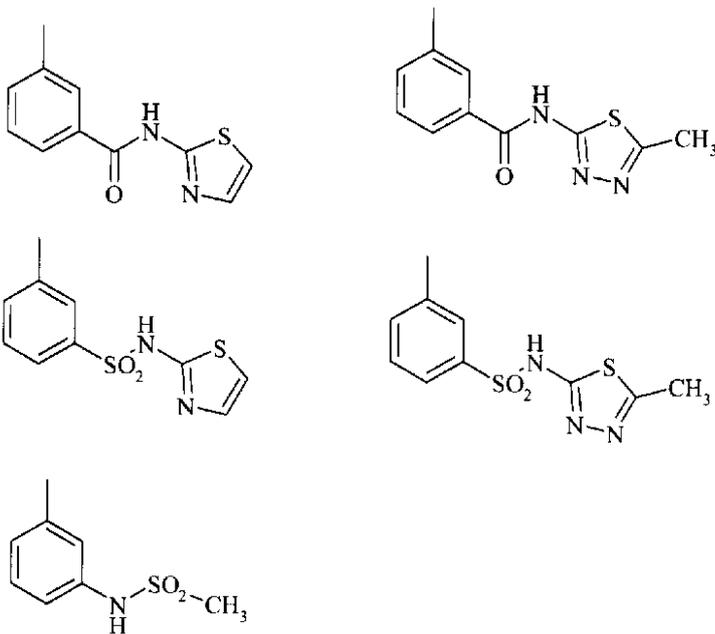
これらのうち、W、X、YおよびZが - C = であり、R、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₉がHであり、R₄がOHであり、R₈およびR₁₀の一方がOH、他方がHであり、R₃がアリール、ヘテロアリール、- R' - NHSO₂R'、- R' - SO₂NHR'、- R' - NHCOR'、- R' - CONHR'、- R' - COOR'または- R' - OOCR'であり、R'がアリールまたはヘテロアリールであり、R'がアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらのアリールおよびヘテロアリール残基が上で定義した置換基R'を有することができるそれらの化合物を特に挙げる
10
ことができる。特に好ましい化合物は、R'が1,3-アリーレンまたは1,3-ヘテロアリーレン結合を有する(すなわち、これらそれぞれの残基の成分 - NHSO₂R'、- SO₂NHR'等が、二環式中心環を有するR'の結合に対してメタ位にある)、あるいはR₃がアリールまたはヘテロアリールであり、置換基R'が二環式中心環を有するR₃の結合に対してメタ位にあるそれらの化合物である。

【0084】

ヒドロキシ基を2つ(好ましくは位置R₄およびR₁₀に)と、さらなる置換基、とりわけ上で定義した残基R₃とを有するそれらの化合物が、上記フェニルナフタレン類の中でさらに好ましい。R₃向けの好ましい残基は、明示するとフラン-3-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、4-メトキシ-ピリジン-3-イル、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-アミノフェニルおよび以下に示す置換フェニル残基である。
20

【0085】

【化7】



30

40

【0086】

構造(I)のさらにより好ましい化合物は、以下に言及する化合物、

3-(2-ナフチル)フェノール(3)、3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリジン(4)、3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)安息香酸(7)、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)安息香酸(8)、N-[3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]アセトアミド(9)、6-[3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]-2-ナフトール(10)、6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-ナフトール(11)、2-(3-ヒドロキシフェニル)キノリン-6-オール(12)、3-(キノリン-3
50

-イル)フェノール(13)、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)キノリン-7-オール
 (15)、3-(3-ヒドロキシフェニル)キノリン-7-オール(16)、5-(6-
 ヒドロキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-オール(17)、6-(2-ヒドロキシ
 シフェニル)-2-ナフトール(18)、6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフト
 ール(19)、6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフトール(24)、6-(3-
 ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-2-ナフトール(26)、5-(6-ヒドロキシ-
 2-ナフチル)-1,1'-ビフェニル-3,4'-ジオール(27)、6-[3-ヒド
 ロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-フェニル]-2-ナフトール(28)
 、3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-N-メチルベンズ-アミド
 (29)、3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-N-フェニルベン
 ズアミド(30)、(E)-3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチ
 ル)フェニル]-N-メチルアクリルアミド(31)、(E)-3-[3-ヒドロキシ-
 5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-フェニルアクリルアミド(32)
)、3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]-N-メ
 チルプロピオンアミド(33)、3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-2-ナ
 フチル)フェニル]-N-フェニルプロピオンアミド(34)、N-[2-ヒドロキシ-
 4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]アセトアミド(35)、N-[2-ヒ
 ドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)フェニル]ベンズアミド(36)、3
 -ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2-ナフトアミド(37)
)、3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-2-ナフトアミ
 ド(38)、(E)-3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナ
 フチル]-N-メチル-アクリルアミド(39)、(E)-3-[2-ヒドロキシ-6-
 (3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]-N-フェニル-アクリルアミド(40)
 、2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-1-ナフトアミド(4
 1)、2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-1-ナフト
 アミド(42)、2-ヒドロキシ-N,6-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフ
 トアミド(43)、[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル
](モルホリノ)メタノン(44)、[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル
)-1-ナフチル](ピペラジン-1-イル)メタノン(45)、2-ヒドロキシ-6-
 (3-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)-1-ナフトアミド(46)
)、N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-2-ヒドロキシ-6-(3
 -ヒドロキシフェニル)-1-ナフトアミド(47)、2-ヒドロキシ-6-(3-ヒド
 ロキシフェニル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-
 ナフトアミド(48)、2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N-(ピ
 リジン-2-イル)-1-ナフトアミド(49)、2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ
 フェニル)-N-(ピリミジン-2-イル)-1-ナフトアミド(50)、[2-ヒド
 ロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル](ピペリジン-1-イル)メ
 タノン(51)、1-プロモ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(52)
)、7-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフトニトリル(53)、
 3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフトニトリル(54)、3-
 [2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]-N-メチルプロ
 パンアミド(55)、6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-2-ナフトール
 (56)、1,6-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(57)、1-(
 3-フリル)-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(58)、6-(3-
 ヒドロキシフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-2-ナフトール(59)、6-(
 3-ヒドロキシフェニル)-1-(4-ピリジル)-2-ナフトール(60)、6-(3
 -ヒドロキシフェニル)-1-(ピリミジン-5-イル)-2-ナフトール(61)、6
 -(3-ヒドロキシフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ナフトール
 (62)、3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]安
 息香酸(63)、N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-

10

20

30

40

50

ナフチル]フェニル}メタンスルホンアミド(64)、6-(3-ヒドロキシフェニル)
 -1-(4-ホルリンフェニル)-2-ナフトール(65)、N-{3-[2-ヒドロ
 キシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}-アセトアミド(6
 6)、4-[4-(2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]
 フェニル-アミノ)-4-オキソブタン酸(67)、1-(3-アミノフェニル)-6-
 (3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(68)、3-[2-ヒドロキシ-6-(
 3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンス
 ルホンアミド(69)、3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-
 ナフチル]-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスル
 ホンアミド(70)、3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナ
 フチル]-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド(71)、3-[2-ヒ
 ドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]-N-(5-メチル-1,
 3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド(72)、N-{3-[2-ヒドロキシ
 シ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}キノリン-8-スルホ
 ンアミド(73)、5-クロロ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフ
 ェニル)-1-ナフチル]-フェニル}チオフェン-2-スルホンアミド(74)、N-
 {3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル-
 3-ニトロベンゼンスルホンアミド(75)、2-シアノ-N-{3-[2-ヒドロキシ
 -6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド
 (76)、4-クロロ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)
 -1-ナフチル]フェニル}-3-ニトロベンゼンスルホン-アミド(77)、メチル5
 -{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル
 -スルファモイル}-4-メトキシチオフェン-3-カルボキシレート(78)、N-(
 4-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニ
 ルスルファモイル}フェニル)アセトアミド(79)、N-{3-[2-ヒドロキシ-6
 -(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}-5-[2-(メチルスルフ
 ァニル)ピリミジン-4-イル]チオフェン-2-スルホンアミド(80)、N-{3-
 [2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}-4-
 ニトロベンゼンスルホンアミド(81)、4-プロモ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6
 -(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}-2-(トリフルオロメトキ
 シ)ベンゼンスルホン-アミド(82)、2-ニトロ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6
 -(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}-4-(トリフルオロメチル
)ベンゼンスルホンアミド(83)、N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ
 シ-フェニル)-1-ナフチル]フェニル}イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾー
 ル-5-スルホンアミド(84)、4,5-ジプロモ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6
 -(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェニル}チオ-フェン-2-スルホン
 アミド(85)、N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-
 ナフチル]-フェニル}-1,3-ベンゾチアゾール-6-スルホンアミド(86)、N
 -{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-ナフチル]フェニ
 ル}チオフェン-2-スルホンアミド(87)、2,2,2-トリフルオロ-N-[2-
 (4-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]フェ
 ニルスルファモイル}フェニル)-エチル]アセトアミド(88)、4-プロモ-2,5
 -ジフルオロ-N-{3-[2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-
 ナフチル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(89)、3-[2-ヒドロキシ-6-(
 3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフチル]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド(
 90)、6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(フェニルスルホニル)-2-ナフト
 ール(91)、6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチル-フェニル)スルホ
 ニル)-2-ナフトール(92)および薬理的に許容されるそれらの塩である。好まし
 くは、これらの化合物は、化合物(19)、(56)、(57)、(59)、(60)、
 (64)、(68)および(69)、ならびに薬理的に許容されるそれらの塩から選択

10

20

30

40

50

される。

【0087】

本発明の実施形態(3)による、(2)で定義され構造(I)を有する化合物の調製方法は、 $Pd(pph_3)_4$ または匹敵するPd触媒の存在下における化合物(II)と化合物(III)と反応させることを含むSuzuki反応によって行われる。カップリングは、以下に概要を述べる方法A、BまたはCに従って行うことができる。

【0088】

方法Aにおいては、窒素雰囲気下、トルエン/エタノール2/1またはDME中のハロゲン誘導体(1当量)と2%炭酸ナトリウム溶液(2当量)との無酸素混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(0.1当量)およびホウ酸(1当量)を添加する。この反応混合物を80℃で最大24時間還流する。

10

【0089】

方法Bにおいては、ハロゲン誘導体(0.2mmol)、ホウ酸(0.4mmol)、 K_2CO_3 (0.6mmol)およびPd(OAc)₂を、5mlのDME/水/エタノール73/2中に懸濁させ、マイクロ波照射に150℃で300秒間さらす。

【0090】

方法Cにおいては、プロモ誘導体(1当量)、ホウ酸(1.3当量)および $Pd(pph_3)_4$ (0.05当量)を、磁気攪拌機を用いて適切な反応槽中のDMF 1.5mlに懸濁させ、1.5mlの水中の $NaHCO_3$ (3当量)を添加し、この混合物を、100Wのマイクロ波照射に140℃で15分間さらす。

20

【0091】

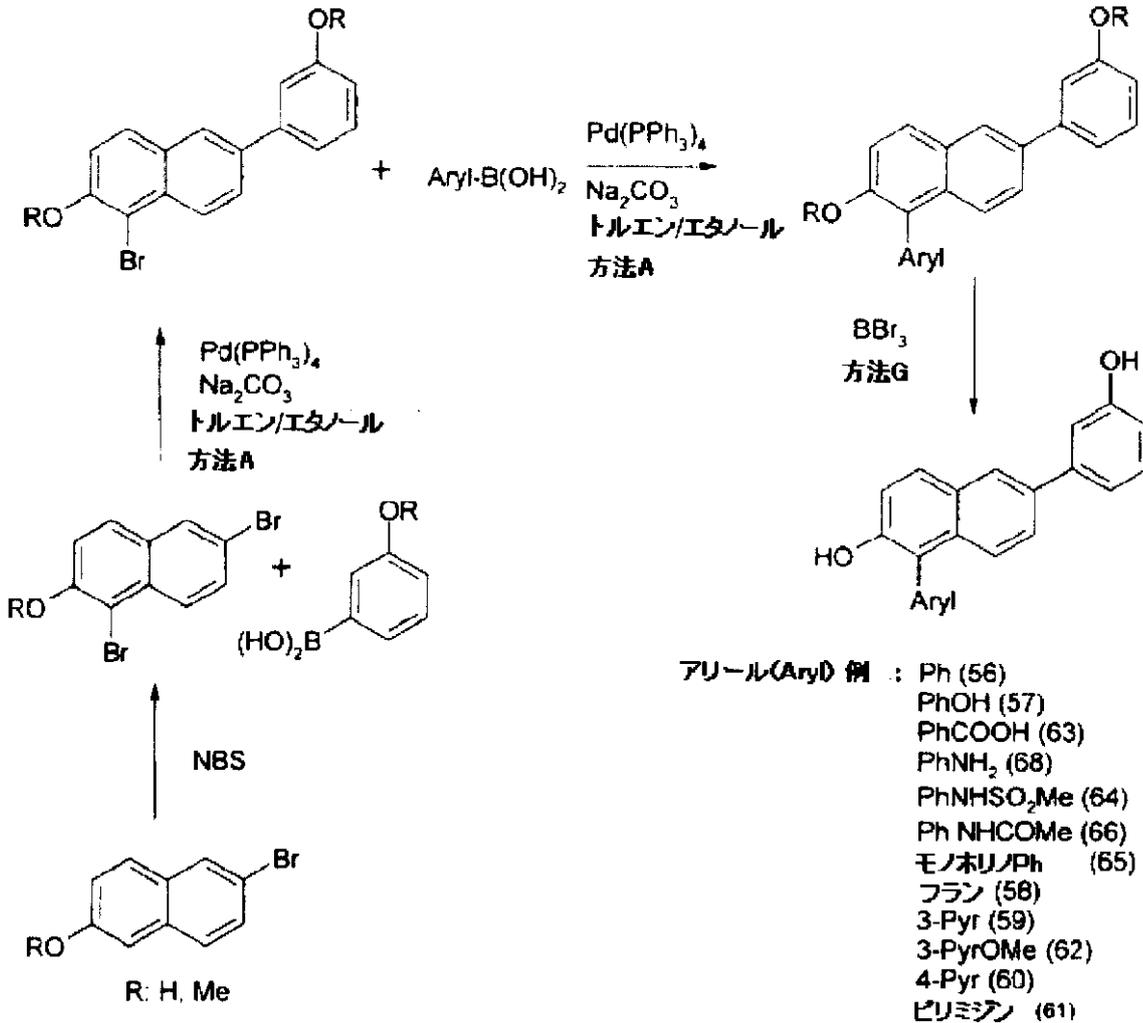
上記量、時間および温度は、もちろん歩留りの著しい損失なく当業者が変更することができる好ましい値である。

【0092】

方法Aによる本発明に係わる化合物の調製を、以下のスキームでさらに説明する。

【0093】

【化8】



10

20

30

【0094】

本発明の実施形態(1)による使用、あるいは実施形態(3)による医薬組成物の薬剤および実施形態(5)による方法では、本発明の化合物を処理して適切な剤形とする。このような処理は制限を受けることはない。というのは、当業者によく知られている任意の剤形で化合物を患者に投与することができるためである。ただし、経口経路の投与が好ましい。

【0095】

投与される有効物質の量、すなわち、使用する用量は、治療しようとする疾患の種類および重症度、剤形および治療形態、ならびに患者の年齢および体質に依存し、主治医によってその一般的な技術的熟練の範囲内で具体的な状況に個々に適合させる。

40

【0096】

本発明を、以下の実施例を用いてこれからさらに説明するが、これらの実施例は本発明を限定しない。

【実施例】

【0097】

一般情報および方法

化学的表記：化合物の化学的表記はIUPAC命名法に従う。

【0098】

薄層クロマトグラフィー(TLC)：薄層クロマトグラフィーでは、Macherey-Nagel社が供給する、シリカゲル60および蛍光指示薬でコーティングされている

50

厚さ0.2mmのプレートであるAlugram(登録商標)SilG/UV₂₅₄プレートを使用した。分取TLCには、Macherey-Nagel社製の、シリカゲル60および蛍光指示薬でコーティングされているガラスプレート(SilG/UV₂₅₄)を使用した。層厚さは0.25mmであった。

【0099】

カラムクロマトグラフィー(CC):Merck社製のシリカゲル35/40-63/70 μ mが、加圧下で行われるカラムクロマトグラフィー用のパッキング材料として働き、シリカゲル60、0.05/0.063/0.07-0.2mmが、加圧なしで行われるカラムクロマトグラフィーに役立った。

【0100】

電子レンジにおける反応:合成に使用する電子レンジは、Emrys Optimizer Workstationであった。

【0101】

赤外分光法(IR):Bruker社の「Vektor33」を用いて正味の物質の赤外線スペクトルを記録した。波数は1/cmで記載する。

【0102】

核共鳴スペクトル(NMR):NMRスペクトルを300KでBruker AM 500を用いて記録した。¹H NMRスペクトルを500MHzで測定し、¹³C NMRスペクトルを125MHzで測定した。テトラジュウテロメタノール(CD₃OD)、ジュウテロクロホルム(CDCl₃)またはジューテロ化DMSOで測定を行い、スペクトルに現れるそれらのピークを同時に対照として使用した(CDCl₃:¹H NMRにおいて δ = 7.24 ppm、¹³C NMRにおいて δ = 77 ppm、CD₃OD:¹H NMRにおいて δ = 3.35 ppm、¹³C NMRにおいて δ = 49.3 ppm)。化学シフトは δ 値(ppm)で記載し、結合定数(J)はヘルツ(Hz)で記載する。通例の略語:s = 一重項、d = 二重項、dd = 二重項の二重項、ddd = 二重項の二重項の二重項、t = トリプレット、m = 多重項、bs = ブロード一重項を使用した。

【0103】

質量分析法(LC/MS-MS):TSQ Quantum(Thermo Finnigan)を用いて質量スペクトルを測定した(ESI = エレクトロスプレーイオン化)。

【0104】

化学薬品:合成用の化学薬品は、Aldrich、AcrosおよびFlukaから購入し、さらなる精製なしで使用した。

【0105】

略語:CD₃OD = メタノール-d₄、CDCl₃ = クロロホルム-d₃、DMSO = ジメチルスルホキシド、RT = 室温、BTMABr₃ = ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド。

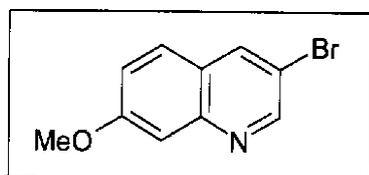
【0106】

本発明による中間体および化合物の調製

1.) 3-プロモ-7-メトキシキノリン

【0107】

【化9】



【0108】

この出発化合物の合成のために、まずプロモマロンジアルデヒド 1.80 g (12.3 mmol、1.1 当量) を 30 ml のエタノールに溶解させ、m-アニジンを 1.25 ml を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸 (20 ml) の添加後 100 で 10 日間攪拌した。続いてロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去し、残留固体を水相と酢酸エチル相に分配する。アンモニア溶液を用いて水相をアルカリ性とし、不溶性の粒子をろ過して取り除いた。酢酸エチルでろ液を抽出し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル 8/2 の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製し、収率 20% (700 mg) となった。

$C_{10}H_8BrNO$; MW 237/239; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H, OMe); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 159.9, 150.4, 147.1, 135.9, 126.9, 123.4, 119.9, 113.6, 106.3, 54.6; IR: 2961, 1620, 1581, 1491, 1462, 1417, 1261, 1027, 796 $1/cm$; MS (ESI): 238-240 (M+H)⁺

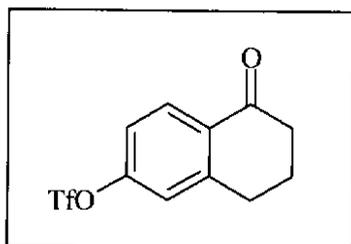
10

【0109】

2.) 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【0110】

【化10】



20

【0111】

6 - ヒドロキシテトラロン 2 g (12.3 mmol、1 当量) を、ジクロロメタン 90 ml 中 N_2 下で懸濁させ、0 まで冷却する。この反応混合物に、乾燥ピリジン (1.4 ml、17.26 mmol、1.4 当量) を添加し、その後トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.33 ml、4.17 g、14.79 mmol、1.2 当量) を添加する。0 で 30 分の後、飽和炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止し、水で洗浄する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去する。得られた茶色の油状物をさらなる精製なしで次の合成に使用した (3.7 g、収率 98%)

30

$C_{11}H_9F_3O_4S$; MW 294; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H); 3.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); 2.19-2.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 196.4, 152.4, 147.1, 132.40, 130.0, 121.4, 119.7, 38.8, 29.7, 22.9; IR: 2937, 2851, 1692, 1605, 1425, 1219, 897 $1/cm$

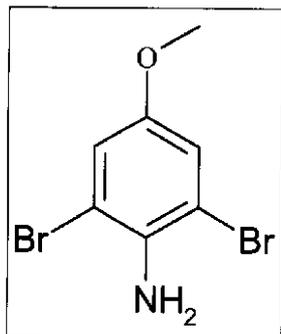
40

【0112】

3.) 2 , 6 - ジプロモ - 4 - メトキシアニリン

【0113】

【化 1 1】



10

【0 1 1 4】

ジクロロメタン 50 ml とメタノール 20 ml の混合物中の p - アニシジン (790 mg、6.42 mmol、1 当量) の溶液に、BTMA Br₃ (5 g、12.82 mmol、2 当量) および炭酸カルシウム 2 g を添加する。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後炭酸カルシウムをろ過して取り除き、水を添加する。ジエチルエーテルで水相を抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で蒸発乾固させる。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 50% (890 mg) で得られた。

20

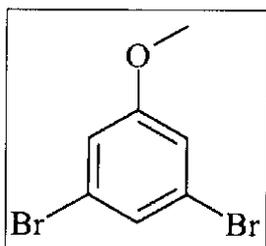
C₇H₇Br₂NO; MW 279/281/283; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.06 (s, 2H), 4.18 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 151.1, 135.2, 117.0, 108.1, 55.1; IR: 3402, 3294, 1593, 1552, 1480 1/cm

【0 1 1 5】

4.) 1, 3 - ジブロモ - 5 - メトキシベンゼン

【0 1 1 6】

【化 1 2】



30

【0 1 1 7】

2, 6 - ジブロモ - 4 - メトキシフェニルアミン (3 g、10.67 mmol、1 当量) の、0 で冷却したトルエン 10 ml 溶液に、濃硫酸 6.6 ml および H₃PO₂ 50% (15 当量) 17.5 ml を添加する。この反応混合物に、亜硝酸ナトリウム (1.47 mg、21.35 mmol、2 当量) を添加し、すべてを 0 で 4.5 時間攪拌する。水酸化ナトリウム溶液による中和の後、ジエチルエーテルによる抽出を行う。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより蒸発乾固させる。粗生成物の精製は必要なかった (収率 96%、2.7 g)。

40

C₇H₆Br₂O; MW 264/266/268; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.23 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); ¹³C-NMR: 160.8, 126.4, 123.1, 116.5, 55.7; IR: 2925, 1599, 1569, 1464 1/cm

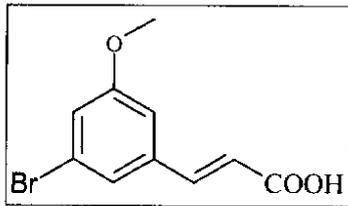
【0 1 1 8】

5.) (E) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) アクリル酸

50

【 0 1 1 9 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 2 0 】

窒素雰囲気下にある 1, 3 - ジブromo - 5 - メトキシベンゼン (9 . 1 8 m m o l 、 1 当量) のキシレン 2 m l 溶液に、アクリル酸 (0 . 6 3 m l 、 9 . 1 8 m m o l 、 1 当量) 、 Pd (O A c) ₂ (1 モル % 、 2 0 . 6 6 m g) 、 トリフェニルホスフィン (4 モル % 、 6 9 . 2 m g) およびトリエチルアミン (1 9 . 2 7 8 m l 、 2 . 7 、 2 . 1 当量) を添加する。この反応混合物を 1 0 0 で 1 1 時間攪拌する。その後、水 2 0 m l および炭酸ナトリウム 2 g を添加し、この混合物を 1 0 0 で数分間攪拌した。続いて水相を分離し、酸性化した。形成された沈殿物を乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (溶離剤ヘキサン / 酢酸エチル 1 / 1) によって精製して、所望の生成物を収率 3 2 % (7 5 1 m g) で得た。

20

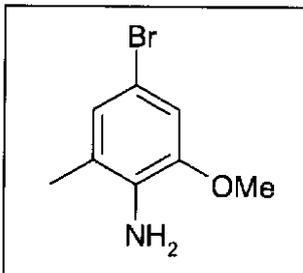
C₁₀H₉Br₃O; MW 256/258; ¹H-NMR (CD₃OD): 7.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 2H), 6.53 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ¹³C-NMR (CD₃OD): 169.8, 162.3, 144.5, 138.9, 124.2, 121.4, 120.0, 113.4, 56.2

【 0 1 2 1 】

6 .) 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン

【 0 1 2 2 】

【 化 1 4 】



30

【 0 1 2 3 】

2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン (1 0 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l 、 1 当量) を、ジクロロメタン 1 0 m l とメタノール 4 m l の混合物に溶解させる。BTMA Br₃ 2 8 4 . 7 m g (0 . 7 3 m m o l 、 1 当量) および炭酸カルシウム 2 9 2 m g (2 9 2 m m o l) を添加した後、この混合物を室温で 1 時間攪拌する。

40

【 0 1 2 4 】

続いて炭酸カルシウムをろ過して取り除き、水 1 0 m l を添加する。親水相と親油相を分離し、水相をエーテルで 4 回抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去する。生成物の精製は必要なかった (定量的収率 1 5 7 m g) 。

C₈H₁₀BrNO; MW 215/217; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.83 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 147.5, 133.4, 125.1, 123.8, 111.5, 109.0, 55.8, 17.0; IR: 3463, 3373, 2973, 1594, 1486, 1409 1/cm; MS (ESI): 216-218 (M+H)⁺

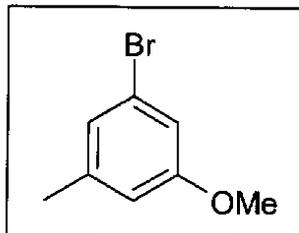
50

【 0 1 2 5 】

7.) 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - メチルベンゼン

【 0 1 2 6 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 2 7 】

水 / 氷槽中で反応を行う。4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン 500 mg (2.31 mmol、1当量) を、酢酸 7 ml と水 3 ml の混合物に溶解させ、その後濃塩酸 (37%) 0.8 ml と、水 1 ml に溶解させた亜硝酸ナトリウム 207 mg (3.00 mmol、1.5当量) を添加する。この混合物を 30 分間攪拌し、続いて氷冷した 50 重量% の次リン酸 8 ml に添加する。反応物を 0 で 8 時間攪拌し、室温で一晩放置する。

【 0 1 2 8 】

20

処理のために、混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去する。粗生成物をさらには精製しなかった (収率 90%、418 mg)。

C_8H_9BrO ; MW 200/202; 1H -NMR ($CDCl_3$): 6.45 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.2, 141.0, 124.5, 122.4, 114.1, 113.9, 55.4, 21.2; IR: 2925, 1599, 1569, 1464 $1/cm$

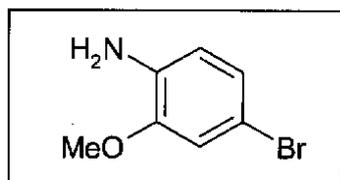
【 0 1 2 9 】

8.) 4 - ブロモ - 2 - メトキシアニリン

【 0 1 3 0 】

【 化 1 6 】

30



【 0 1 3 1 】

o - アニシジン (0.18 ml、20 mg、1.63 mmol、1当量) を、ジクロロメタン 10 ml とメタノール 4 ml の混合物に溶解させる。続いて、TBMABr₃ (761 mg、1.95 mmol、1.2当量) および炭酸カルシウム (650 mg、6.50 mmol、4当量) を添加し、この混合物を室温で 2 時間攪拌する。炭酸カルシウムをろ過して取り除き、水を添加する。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で蒸発乾固させる。溶離剤としてジクロロメタン / ヘキサン 7 / 3 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 75% (247 mg) で得られた。

40

C_7H_8BrNO ; MW 202; 1H -NMR ($CDCl_3$): 6.89 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 148.0, 134.9, 123.7, 115.9, 113.8, 109.9, 56.7; IR: 3470, 3375 (アミン), 1616, 1503, 1409 (フェニル) $1/cm$

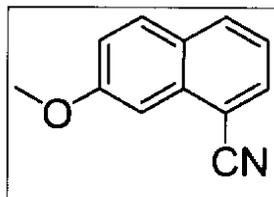
【 0 1 3 2 】

50

9.) 7-メトキシ-1-ナフトニトリル

【0133】

【化17】



10

【0134】

7-メトキシ-1-テトラロン(8.16g、46mmol、1当量)およびZnI₂(0.365g、1mmol、0.025当量)をトルエン25mlに溶解させ、45で加熱した。トリメチルシリルシアニド(TMSCN)(5.0g、50mmol、1.1当量)を、20分かけて添加し、すべてを3時間還流する。この混合物を約35で冷却した後、ピリジン(5.5ml、69mmol、1.5当量)およびPOCl₃(6.4ml、69mmol、1.5当量)を添加し、混合物を還流しながらさらに6時間沸騰させる。その後、3で冷却した3NのNaOH80mlを15分かけて添加する。水相をトルエン48mlで抽出し、有機相を1NのNaOH40mlで2回、水40mlで1回、3NのHCl40mlで3回、水40mlで1回、飽和NaHCO₃溶液40mlで

20

1回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄する。20分かけて2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)(8.41g、37mmol、0.8当量)を添加した後、有機相を還流しながら2時間沸騰させる。冷却後、沈殿物をろ過して取り除き、1NのNaOH32mlで2回、飽和塩化ナトリウム溶液32mlで1回洗浄する。沈殿物を乾燥させると、所望の生成物が収率78%、6.6gで得られた。
C₁₂H₉NO; MW 183; R_f値(ヘキサン/酢酸エチル8/2): 0.7; ¹H-NMR(CDCl₃): 7.97(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 0.9 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 7.79(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 8.2 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 2.5 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98(s, 3H); IR: 3003, 2943, 2839, 2218, 1505, 1259, 1243, 1025 1/cm

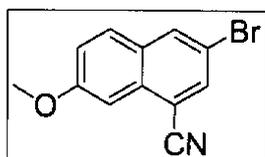
30

【0135】

10.) 3-ブロモ-7-メトキシ-1-ナフトニトリル

【0136】

【化18】



40

【0137】

7-メトキシ-1-ナフトニトリル(6.6g、36mmol、1当量)を、酢酸66mlに溶解させ、45で加熱する。臭素(34g、10.9ml、213mmol、5.9当量)を、温度が55を超えないように15分かけてゆっくりと添加し、この混合物を還流しながら3時間沸騰させる。冷却後、NaHSO₃溶液(水40ml中17.16g)を、温度が40を超えないように添加する。沈殿物をろ過して取り除き、水で洗浄し、乾燥させ、酢酸60mlに溶解させる。塩化スズ二水和物(13.7g、72mmol、2当量)を添加し、100で90分かけて濃HCl 28mlを滴下添加する。この反応混合物を一晩攪拌し、得られた沈殿物をろ過して取り除き、それぞれ1%のHClおよび水11mlで2回洗浄する(収率70%、6.6g)。

50

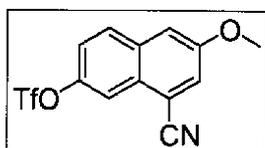
$C_{12}H_8BrNO$; MW: 261/263; R_f 値 (ヘキサン/酢酸エチル8/2): 0.8; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); IR: 3355, 2835, 2221 $1/cm$

【0138】

11.) 8 - シアノ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【0139】

【化19】



10

【0140】

J. Med. Chem., 2005, 48, 3953 - 3979におけるプロトコルに従ってこの化合物を調製した。

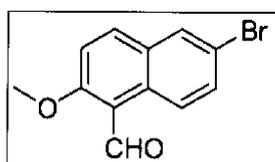
【0141】

12.) 6 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - ナフトアルデヒド

20

【0142】

【化20】



【0143】

9.7 ml の $TiCl_4$ (2.1 当量) および 4.2 ml のジクロロメチルメチルエーテル (1.1 当量) を、0 のジクロロメタン 20 ml に溶解させる。2 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン 10 g (1 当量) の溶液を、温度が 5 を超えないように滴下添加する。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後 1% HCl 300 ml を添加する。有機相と水相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ロータリエバポレーターにより蒸発乾燥させて、所望の生成物を定量的収率 (11 g) で得る。

30

$C_{12}H_9BrO_2$; MW 264/266; 1H -NMR ($CDCl_3$): 10.80 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 191.6, 163.8, 136.3, 132.8, 130.0, 129.7, 126.8, 118.5, 116.6, 113.7, 56.6; IR: 2973, 2887, 2807, 1661 $1/cm$

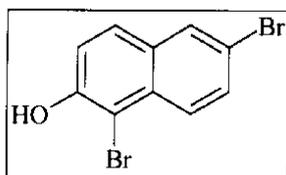
40

【0144】

13.) 1, 6 - ジブロモ - 2 - ナフトール

【0145】

【化21】



50

【 0 1 4 6 】

6 - ブロモ - 2 - ナフトール (5 0 0 m g 、 2 . 2 4 2 m m o l 、 1 当量) および N B S (5 5 8 . 7 m g 、 3 . 3 1 9 m m o l 、 1 . 4 当量) を、アセトン 4 . 4 m l および 1 N の H C l 2 2 μ l 中、室温で 1 5 分間攪拌する。酢酸エチルを添加し、この有機相を 1 N の H C l で 3 回洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させた後、所望の生成物を定量的収率 (6 7 7 m g) で得る。
 $C_{10}H_6Br_2O$; MW 300/302/304; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 177.5, 151.0, 131.0, 130.6, 130.1, 128.4, 128.3, 127.2, 118.0, 106.1; IR: 3443, 1688, 1617, 1586, 1382, 1209, 1183, 1130 $1/cm$

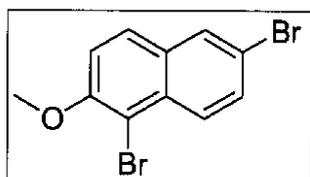
10

【 0 1 4 7 】

1 4 .) 1 , 6 - ジブロモ - 2 - メトキシナフタレン

【 0 1 4 8 】

【 化 2 2 】



20

【 0 1 4 9 】

6 - ブロモ - 2 - メトキシナフタレン (5 . 9 g 、 2 4 . 8 1 m m o l 、 1 当量) および N B S (4 . 4 1 g 、 2 4 . 8 1 m m o l 、 1 当量) を、THF 5 0 m l 中で還流しながら 2 時間沸騰させる。1 N の H C l で洗浄した後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。化合物を定量的収率 (7 . 8 g) で得る。

$C_{11}H_8Br_2O$; MW 314/316/318; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 182.9, 157.9, 135.6, 134.8, 134.5, 133.7, 132.0, 131.9, 118.4, 60.9; IR: 2964, 1708, 1587, 1490, 1344, 1272, 1070 $1/cm$

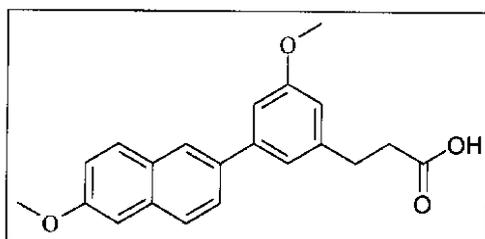
30

【 0 1 5 0 】

1 5 .) 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] プロピオン酸

【 0 1 5 1 】

【 化 2 3 】



40

【 0 1 5 2 】

(E) - 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] アクリル酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 当量) および $Pd(OH)_2$ (2 . 8 2

50

mg) の、エタノール (1 ml) および THF (0.4 ml) 懸濁液を、水素雰囲気下室温で 23 時間攪拌する。この反応混合物をろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させて、定量的収率 (100 mg) で化合物を得る。

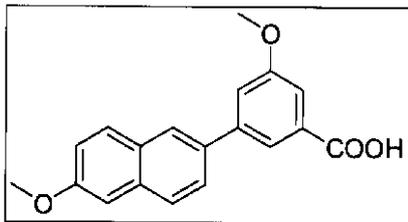
$C_{21}H_{20}O_4$; MW 336; 1H -NMR (DMSO): 8.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO): 163.1, 157.4, 150.3, 143.0, 135.1, 129.7, 128.7, 126.7, 119.2, 55.2, 55.1, 34.3, 30.4; IR: 2956, 1702, 1594, 1198, 1152 $1/cm$
【0153】

10

16.) 3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸

【0154】

【化24】



20

【0155】

ピリジン 3.3 ml 中の 2-メトキシ-6-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)ナフタレン (1.3 g、4.7 mmol、1 当量) と水 10 ml の混合物に、75 の過マンガン酸カリウム (3.2 当量) を少量ずつ添加する。この反応混合物を 75 で 42 時間攪拌し、続いて熱いうちにろ過する。水相を酸性化し、形成された沈殿物を乾燥させることによって、所望の化合物を収率 50%、724 mg で得ることができた。

$C_{19}H_{16}O_4$; MW 308; 1H -NMR (CD_3OD): 8.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); IR: 2936, 1690, 1591, 1489, 1459 $1/cm$

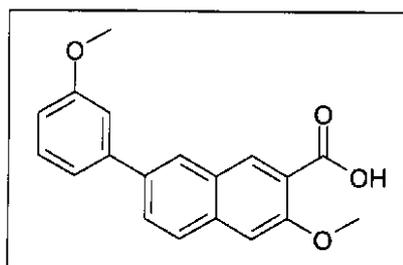
30

【0156】

17.) 3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-2-ナフトエ酸

【0157】

【化25】



40

【0158】

3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-2-ナフトエ酸メチルエステル (1.05 g、3.25 mmol、1 当量) の、0 で冷却した THF / 水が 1 / 1 の混合物 (40 ml) 溶液に水酸化リチウム (477 mg、11.37 mmol、3.5 当量) を添加し、この反応混合物を還流しながら 1.5 時間沸騰させた。ロータリエバポレーターに

50

より真空中で溶媒を除去し、残留物に2 NのHClを添加する。この相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。残留固体が所望の生成物である(定量的収率1g)。

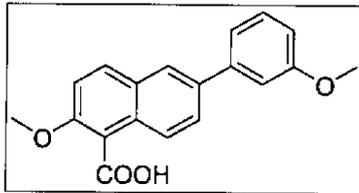
$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 165.2, 160.2, 154.4, 136.6, 135.8, 130.0, 129.3, 127.2, 127.1, 119.7, 118.3, 113.1, 113.0, 107.0, 56.8, 55.4; IR: 3262, 2942, 2837, 1733, 1600, 1490, 1200 $1/cm$

【0159】

18.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸

【0160】

【化26】



10

20

【0161】

化合物2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトアルデヒド200mg(0.68mmol、1当量)を、水8mlとアセトン17mlの混合物に溶解させる。冷却したこの反応混合物に、アミド硫酸(H_2NSO_3H)(1.51mmol、2.21当量)および次亜塩素酸ナトリウム(0.78mmol、1.14当量)を添加する。30分間攪拌した後、ロータリエバポレーターにより真空中でアセトンを取り除き、ジクロロメタンを添加する。有機相と水相を分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。ロータリエバポレーターにより有機相を乾燥させ濃縮した後、黄色い固体として所望の生成物を定量的収率(209mg)で得た。

$C_{19}H_{16}O_4$; MW 308; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); IR: 3061, 2993, 2938, 1729, 1672, 1597, 1576, 1493, 1282, 1256, 1210, 1073 $1/cm$

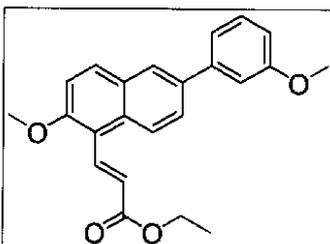
30

【0162】

19.) (E)-3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)アクリル酸エチルエステル

【0163】

【化27】



40

【0164】

NaH(55~65%)(9.9mg、0.21mmol、1.2当量)を、窒素雰囲気

50

気下で乾燥 DME 5 ml に懸濁させる。ホスホノアセテート (46.0 mg、0.21 mmol、1.2 当量) を添加し、15 分間攪拌した後、2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトアルデヒド (50 mg、0.17 mmol、1 当量) を添加する。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後水を添加し、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。得られた固体が所望の生成物である (定量的収率 61.5 mg)。

$C_{23}H_{22}O_4$; MW 362; R_f 値 (ヘキサン/酢酸エチル 2/1): 0.5; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.22 (m, 1H), 6.91 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 167.9, 160.1, 156.8, 142.1, 137.5, 136.3, 132.0, 131.8, 129.9, 129.2, 127.0, 126.3, 123.9, 123.4, 119.7, 116.6, 113.1, 112.9, 112.7, 60.4, 56.2, 55.3, 14.4; IR: 2937, 2839, 1712, 1705, 1273, 1170 $1/cm$

10

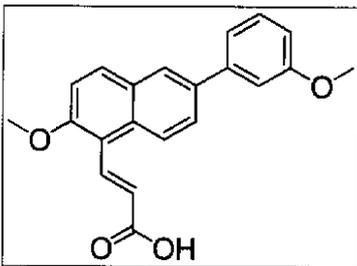
【0165】

20.) (E)-3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)アクリル酸

【0166】

20

【化28】



30

【0167】

(E)-3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)アクリル酸エチルエステル (600 mg、1.66 mmol、1 当量) の、0 で冷却した THF / 水が 3 / 1 の混合物 (20 ml) 溶液に水酸化リチウム (407.7 mg、9.94 mmol、6 当量) を添加し、この反応混合物を還流しながら一晩沸騰させる。ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去し、残留物に 2 N の HCl を添加する。この相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。残留固体が所望の生成物である (定量的収率 554 mg)。

$C_{21}H_{18}O_4$; MW 334; R_f 値 (ヘキサン/酢酸エチル 1/1): 0.5; 1H -NMR (d-アセトンおよび CD_3OD 3 滴): 8.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); IR: 3382, 2946, 2837, 1678 $1/cm$

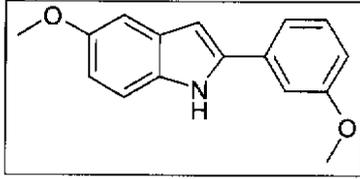
40

【0168】

21.) 5-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-インドール

【0169】

【化 2 9】



【 0 1 7 0】

p - アニシジン (2 . 4 6 g、 2 0 m m o l、 6 . 6 6 当量) と N , N - ジメチルア
 リン (3 . 5 m l) との沸騰混合物に、酢酸エチル (1 2 m l) に溶解させた 2 - プロモ
 - 4 - メトキシアセトフェノン (0 . 7 g、 3 m m o l、 1 当量) をゆっくりと滴下添加
 する。添加が完了した後、この反応混合物を 1 8 0 で 2 時間攪拌する。冷却した混合物
 に、酢酸エチルおよび 2 M の H C l を添加する。水相を酢酸エチルで数回抽出し、合わせ
 た有機相を飽和 N a C l 溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポ
 レーターにより蒸発乾固させる。カラムクロマトグラフィー (溶離剤ジクロロメタン / ヘ
 キサン 7 / 3) によって精製すると、所望の生成物が収率 1 5 % (7 6 0 m g) で得られ
 る。

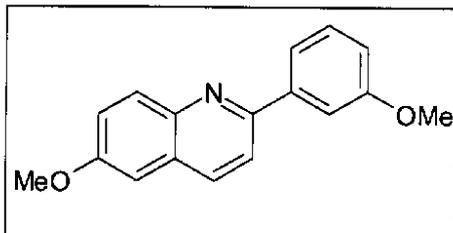
C₁₆H₁₅NO₂; MW 253; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.22 (bs, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.
 25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07
 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 2.5 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz
 , 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 160.1, 154.5, 138.5, 133.9
 , 132.0, 130.1, 129.6, 117.6, 113.0, 112.7, 110.9, 102.3, 100.1, 55.9, 55.4; IR:
 3364 (NH), 2998, 2835, 1610, 1581, 1483 1/cm; MS (ESI): 254 (M+H)⁺

【 0 1 7 1】

2 2 .) 6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キノリン

【 0 1 7 2】

【化 3 0】



【 0 1 7 3】

2 段階反応 :

グリニャール : 乾燥エーテル 1 0 m l 中の精製マグネシウム 2 3 1 m g (9 . 6 3 m m
 o l、 6 当量) に、 2 種類 の ヨウ素 の 結晶 と 乾燥エーテル 1 0 m l に溶解させたプロモア
 ニソール 1 . 5 g (8 . 0 2 m m o l、 5 当量) とを添加する。この反応混合物を、還流
 しながらか室素雰囲気下、 3 0 で 2 時間沸騰させる。

【 0 1 7 4】

カップリング : グリニャール混合物に、トルエン 8 0 m l に溶解させた 6 - メトキシキ
 ノリン - N - オキシド 2 8 1 m g (1 . 6 0 m m o l、 1 当量) を添加し、この混合物を
 9 0 で 2 時間加熱する。丸底フラスコを冷却した後、反応混合物を氷上に添加し、氷が
 融解した後、 2 N の塩酸および水を、形成された沈殿物が溶解するまで添加する。水相を
 エーテルで洗浄し、K O H でアルカリ性とする。クロロホルムによる抽出の後、合わせた
 有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で

溶媒を除去する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル 95/5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製を行って、所望の生成物を 47% (199 mg) の収率で得た。

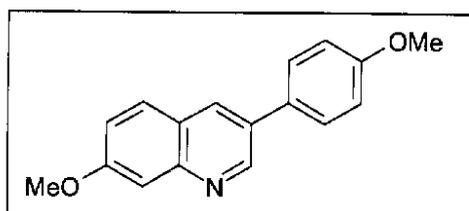
$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.57 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.1, 157.7, 154.8, 144.3, 141.3, 135.5, 131.1, 129.8, 128.3, 122.4, 119.8, 119.4, 115.0, 112.5, 105.0, 55.5, 55.4; IR: 2964, 2839, 1621, 1600, 1583, 1559, 1478, 1455, 1430 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H)⁺

【0175】

23.) 7-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)キノリン

【0176】

【化31】



10

20

【0177】

2-(4-メトキシフェニル)マロンジアルデヒド (797 mg、4.48 mmol、1当量) のエタノール 20 ml 溶液に、*m*-アニシジン (551 mg、4.48 mmol、1当量) および濃 HCl 10 ml を添加する。この反応混合物を 80 で 3日間攪拌し、室温まで冷却した後、10%炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止する。この混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を除去する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製を行った後、19% (221 mg) の収率で生成物を得た。

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.5, 159.6, 145.9, 148.7, 132.3, 131.6, 130.5, 128.9, 128.3, 123.3, 120.1, 114.6, 107.2, 55.5, 55.4; IR: 2928, 1613, 1514, 1491, 1461.1237, 1025 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H)⁺

【0178】

カップリング反応:

Suzuki 反応

方法 A: 窒素雰囲気下、トルエン/エタノール 2/1 または DME 中のハロゲン誘導体 (1当量) と 2%炭酸ナトリウム溶液 (2当量) との無酸素混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0) (0.1当量) およびホウ酸 (1当量) を添加する。この反応混合物を、還流しながら 80 で最大 24 時間にわたって沸騰させる。この反応を処理するために、親水相と親油相を分離し、親水相をジクロロメタンまたは酢酸エチルで抽出する。続いて、合わせた有機相を 2%の塩酸溶液で洗浄して、存在するホウ酸を取り除き、2%の炭酸ナトリウム溶液でアルカリ性とする。水でさらに洗浄し、続いて硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空中で溶媒を除去する。所望の生成物の精製を、ほとんどカラムクロマトグラフィーによって行った。

【0179】

30

40

50

方法B：乾燥した反応槽内で、ハロゲン誘導体（0.2 mmol）、ホウ酸（0.4 mmol）、 K_2CO_3 （0.6 mmol）およびPd(OAc) $_2$ を、5 mlのDME/水/エタノール7/3/2に懸濁させ、マイクロ波照射を150℃で300秒間施す。続いて、反応混合物をろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。分取HPLC（Waters Fraktion Lynx Autopurification System、Varian Inertsil C18カラム50×21mm、粒径3 μm、最終期に定組成を伴う勾配、溶媒：アセトニトリル、水、ギ酸（0.01%）0~100%）によって、精製を行った。

【0180】

方法C：プロモ誘導体（1当量）、ホウ酸（1.3当量）およびPd(PPh $_3$) $_4$ （0.05当量）を、磁気攪拌機を用いて10 mlの反応槽中のDMF 1.5 ml中に懸濁させる。水1.5 ml中のNaHCO $_3$ （3当量）を添加し、この混合物に100 Wのマイクロ波照射を140℃で15分間施す。その後この反応混合物を、酢酸エチル20 mlおよび水20 mlに取り込み、得られた水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。固定相としてシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製を行った。

10

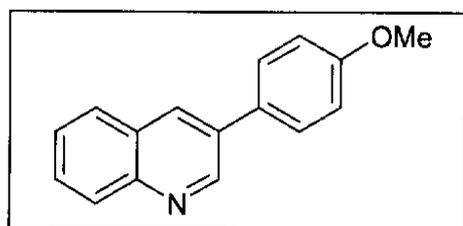
【0181】

24.) 3 - (4 - メトキシフェニル) キノリン

【0182】

20

【化32】



【0183】

30

方法Aに従って3 - プロモキノリン（500 mg、2.40 mmol、1当量）を4 - メトキシフェニルホウ酸（365 mg、2.40 mmol、1当量）と18時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル9/1の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が白色固体として収率89%（504 mg）で得られた。

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR (CDCl $_3$): 9.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl $_3$): 159.8, 149.9, 147.1, 132.4, 130.3, 129.2, 129.1, 128.5, 127.9, 127.0, 114.7, 55.4; IR: 3062; 2930; 2833; 1602; 1517; 1460; 1254 1/cm; MS (ESI): 236 (M+H) $^+$

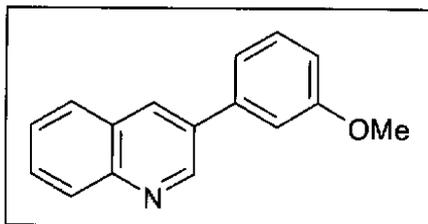
40

【0184】

25.) 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン

【0185】

【化 3 3】



【 0 1 8 6 】

10

方法 A に従って 3 - プロモキノリン (2 0 0 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 1 . 0 6 当量) を 3 - メトキシフェニルホウ酸 (1 3 8 m g 、 0 . 9 1 m m o l 、 1 当量) と 1 9 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 3 / 1 の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 0 % (1 4 7 m g) で得られる。

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR ($CDCl_3$): 9.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 1.6$, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.2, 149.9, 147.5, 139.4, 133.7, 133.3, 130.2, 129.4, 129.3, 128.0, 127.0, 119.9, 113.4, 113.3, 55.4; IR: 1600, 1581, 1492, 1465, 1276, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 236 (M+H)⁺

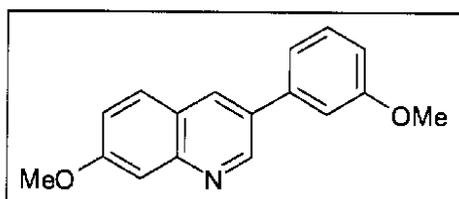
20

【 0 1 8 7 】

2 6 .) 7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン

【 0 1 8 8 】

【化 3 4】



30

【 0 1 8 9 】

方法 A に従って 3 - プロモ - 7 - メトキシキノリン (2 5 5 m g 、 1 . 0 7 m m o l 、 1 . 0 6 当量) を 3 - メトキシフェニルホウ酸 (1 5 4 m g 、 1 . 0 1 m m o l 、 1 当量) と 4 . 5 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 6 % (2 1 5 m g) で得られる。

40

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): 9.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.8, 160.2, 150.0, 149.15, 139.6, 133.1, 131.8, 130.2, 129.0, 123.2, 120.3, 119.7, 113.1, 107.2, 55.6, 55.4; IR: 1621, 1600, 1581, 1497, 1456, 1435, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H)⁺

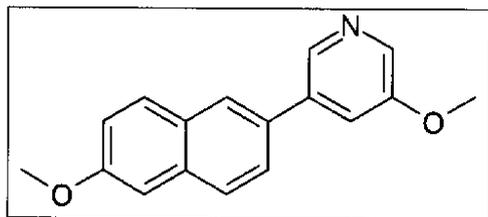
【 0 1 9 0 】

2 7 .) 3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピリジン

【 0 1 9 1 】

50

【化35】



【0192】

10

方法Aに従って6-メトキシナフタレンホウ酸(258mg、1.28mmol、1.2当量)を3-プロモ-5-メトキシピリジン(200mg、1.06mmol、1当量)と24時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル2/1の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率84%(237mg)で得られる。

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR (d-アセトン): 8.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C -NMR (d-アセトン): 159.2, 157.0, 141.1, 137.9, 137.2, 135.4, 133.6, 130.6, 130.1, 128.5, 126.8, 126.4, 120.2, 118.9, 106.5, 56.0, 55.7; IR: 3359, 1586, 1444, 1268 $1/cm$

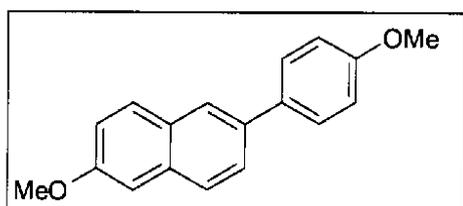
20

【0193】

28.) 2-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)ナフタレン

【0194】

【化36】



30

【0195】

方法Aに従って2-プロモ-6-メトキシナフタレン(500mg、2.11mmol、1当量)を4-メトキシフェニルホウ酸(313mg、2.12mmol、1当量)と5時間反応させることによって、この化合物を調製する。所望の生成物が収率56%(311mg)でヘキサンから沈殿した。

$C_{18}H_{16}O_2$; MW 264; 1H -NMR (CDCl₃): 7.85(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.7 (dd, $J = 5.6$, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl₃): 159.1, 157.6, 136.1, 133.8, 133.4, 129.6, 129.3, 128.2, 127.2, 125.9, 124.9, 119.0, 114.3, 105.6, 55.4, 55.3; IR: 2924, 2854, 1628, 1598, 1500, 1244 $1/cm$; MS (APCI): 265 (M+H)⁺

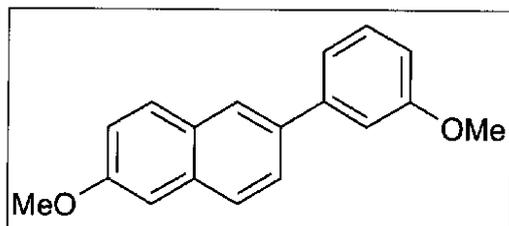
40

【0196】

29.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン

【0197】

【化37】



10

【0198】

方法Aに従って2-ブロモ-6-メトキシナフタレン(500mg、2.11mmol、1当量)を3-メトキシフェニルホウ酸(321mg、2.11mmol、1当量)と22時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル9/1の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率81%(451mg)で得られる。

$C_{18}H_{16}O_2$; MW 264; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.95 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 128.65, 127.50, 127.15, 121.20, 120.65, 114.40, 113.95, 56.80; IR: 2963; 2838; 1594; 1493; 1455; 1389; 1254 $1/cm$; MS (ESI): 265 (M+H)⁺

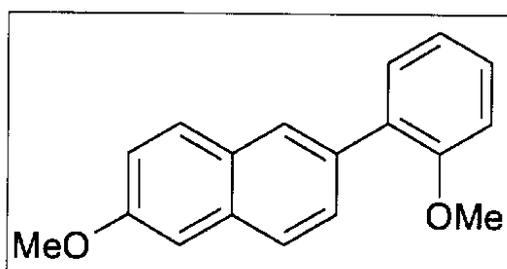
20

【0199】

30.) 2-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ナフタレン

【0200】

【化38】



30

【0201】

方法Aに従って2-ブロモ-メトキシナフタレン(300mg、1.26mmol、1当量)を2-メトキシフェニルホウ酸(192mg、1.26mmol、1当量)と18時間反応させることによって、この化合物を調製する。カラムクロマトグラフィーによる精製を行わなかったが、粗生成物を次の合成に使用した。

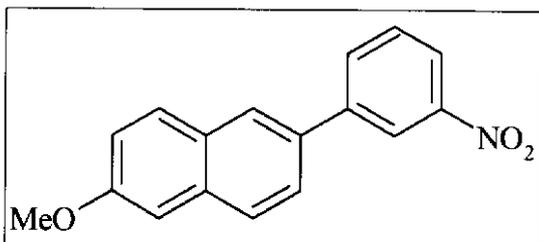
40

【0202】

31.) 2-メトキシ-6-(3-ニトロフェニル)ナフタレン

【0203】

【化39】



【0204】

10

方法Aに従って3-プロモニトロベンゼン(1g、4.95mmol、1当量)を6-メトキシナフタレンホウ酸(1g、4.95mmol、1当量)と20時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製すると、所望の生成物が収率40%、557mgで得られる。

$C_{18}H_{17}NO_3$; MW 295; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.54 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 158.3, 148.8, 142.9, 134.4, 133.7, 133.0, 129.8, 129.7, 129.0, 127.8, 126.1, 125.3, 121.9, 121.7, 119.7, 105.6, 55.4; IR: 1602, 1528, 1351 $1/cm$

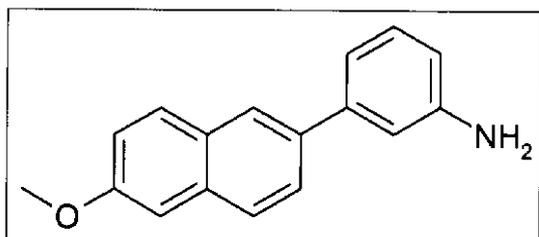
20

【0205】

32.) 3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-フェニルアミン

【0206】

【化40】



30

【0207】

2-メトキシ-6-(3-ニトロフェニル)ナフタレン(200mg、0.71mmol、1当量)の乾燥THF100ml溶液に、Pd/Cを添加し、この混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌する。セライトろ過および分取薄層クロマトグラフによる精製の後、収率20%(36mg)で生成物が得られる。

$C_{17}H_{15}NO$; MW 249; 1H -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3滴): 8.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3滴): 159.9, 145.2, 136.0, 132.1, 131.9, 130.9, 130.8, 130.5, 128.9, 127.0, 126.9, 126.2, 122.4, 122.0, 120.6, 106.6, 55.8; IR: 2923, 2854, 1461, 1377 $1/cm$

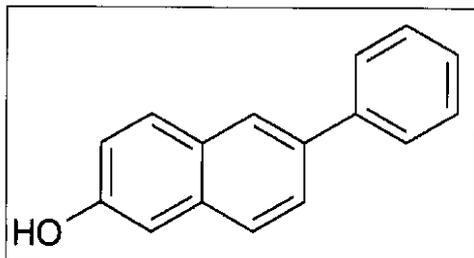
40

【0208】

33.) 6-フェニルナフタレン-2-オール(2)

【0209】

【化41】



10

【0210】

方法Aに従って6-ブロモ-2-ナフトール(500mg、2.24mmol、1当量)をフェニルホウ酸(1当量)と20時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル7/3を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率87%、429mgで得られる。

$C_{16}H_{12}O$; MW 220; 1H -NMR (CD_3OD): 8.00 (bs, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 155.3, 141.2, 135.5, 134.3, 129.4, 128.4, 126.5, 126.4, 125.2, 125.0, 118.3, 108.3; IR: 3335 $1/cm$

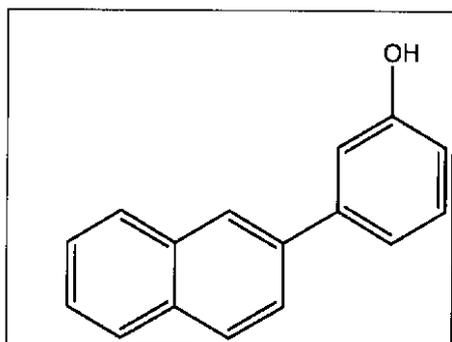
20

【0211】

34.) 3-ナフタレン-2-イルフェノール(3)

【0212】

【化42】



30

【0213】

方法Aに従って2-プロモナフタレン(303mg、1.46mmol、1当量)を3-ヒドロキシフェニルホウ酸(242mg、1.76mmol、1.2当量)と18時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率47%、152mgで得られる。

40

$C_{16}H_{12}O$; MW 220; 1H -NMR (CD_3OD): 8.06 (m, 1H); 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.88 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H); 7.76 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H); 7.52-7.49 (m, 2H); 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.25-7.23 (m, 1H); 7.20 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H); 6.85 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 159.0, 143.8, 139.9, 135.2, 134.2, 131.0, 129.4, 129.2, 128.6, 127.3, 126.9, 126.5, 126.4, 119.6, 115.4, 115.1; IR: 3380, 3055, 1599, 1184 $1/cm$; MS (ESI): 221 (M+H)⁺

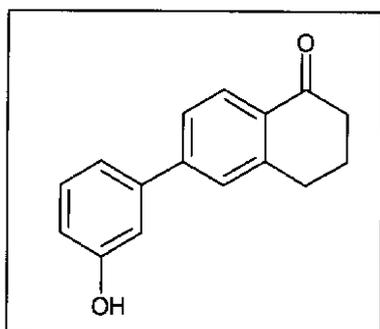
【0214】

35.) 6-(3-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン

50

【 0 2 1 5 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 1 6 】

方法 A に従って 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1 . 7 8 g 、 6 . 0 4 m m o l 、 1 当量) を 3 - ヒドロキシフェニルホウ酸 (1 g 、 7 . 2 5 m m o l 、 1 . 2 当量) と 4 時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 2 9 % 、 9 0 0 m g で得られる。

$C_{16}H_{14}O_2$; MW 238; 1H -NMR (CD_3OD): 8.04 - 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (m, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.31 - 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.85 - 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.09 - 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.71 - 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); 2.20 - 2.18 (m, $J = 6.3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 200.7, 159.20, 147.9, 147.1, 142.7, 132.6, 131.2, 128.6, 128.4, 126.5, 119.6, 116.5, 115.1, 40.2, 30.9, 24.7; IR: 3410, 3059, 2940, 2557, 1714, 1600, 1259, 1209 $1/cm$; MS (ESI): 239 (M+H) $^+$

20

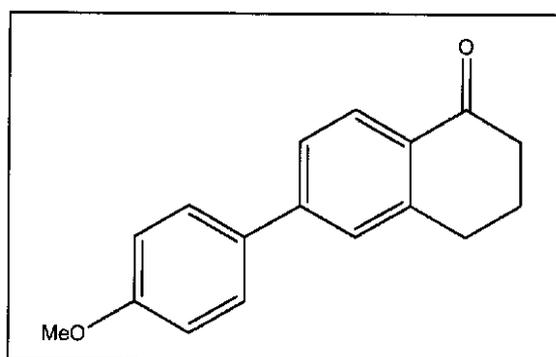
【 0 2 1 7 】

3 6 .) 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン

【 0 2 1 8 】

30

【 化 4 4 】



40

【 0 2 1 9 】

方法 A に従って 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1 . 6 1 g 、 5 . 4 8 m m o l 、 1 当量) を 4 - ヒドロキシフェニルホウ酸 (1 g 、 6 . 5 8 m m o l 、 1 . 2 当量) と 4 時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / ヘキサン 7 / 3 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 2 % 、 1 . 2 g で得られる。

$C_{17}H_{16}O_2$; MW 252; 1H -NMR (CD_3OD): 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.9$

50

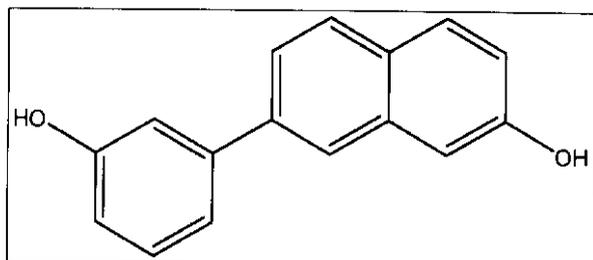
Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 198.1, 159.9, 145.6, 144.9, 132.7, 131.0, 128.4, 127.8, 126.6, 125.0, 114.4, 55.4, 39.2, 30.0, 23.3; IR: 2938, 1717, 1599, 1210 $1/\text{cm}$

【 0 2 2 0 】

3 7 .) 7 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトール

【 0 2 2 1 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 2 2 】

方法 A に従って 2 - ヒドロキシ - 7 - トリフレートナフタレン (2 9 2 m g 、 1 m m o l 、 1 当量) を 3 - ヒドロキシフェニルホウ酸 (1 6 6 m g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) と 5 時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 2 6 % 、 6 1 m g で得られる。

20

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$; MW 236; ^1H -NMR (CD_3OD): 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H); IR: 3354, 2933, 1643, 1604, 1514, 1493, 1454, 1441, 1212 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 234 (M-2H)

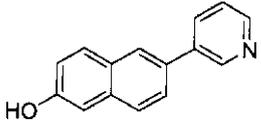
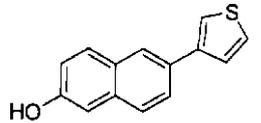
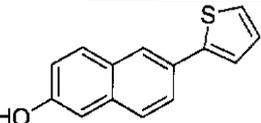
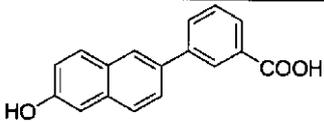
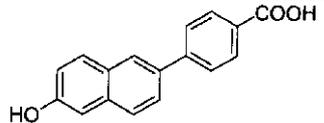
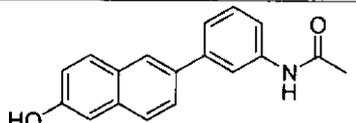
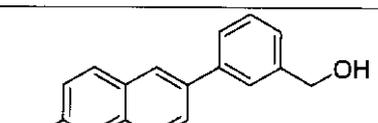
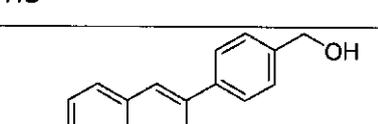
【 0 2 2 3 】

化合物 4 ~ 1 1 は、方法 B に従って調製した。

30

【 0 2 2 4 】

【表 1】

化合物	構造	MW	面積ELSD(%)	MS滞留時間
4		221	100	4.95
5		226	100	6.03
6		226	100	6.11
7		264	100	4.54
8		264	100	4.46
9		277	100	5.05
10		250	100	5.00
11		250	100	5.12

10

20

30

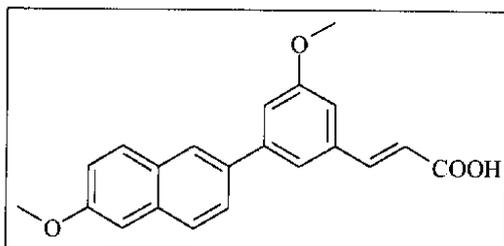
【0225】

38.) (E)-3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]アクリル酸

40

【0226】

【化46】



50

【 0 2 2 7 】

方法 A に従って (E) - 3 - (3 - プロモ - 5 - メトキシ - フェニル) アクリル酸 (7 5 1 m g 、 2 . 9 2 m m o l 、 1 当量) を 6 - メトキシナフタレンハウ酸 (1 当量) と 2 6 時間反応させることによって、この化合物を調製する。水相を濃 H C l で酸性化すると、所望の化合物が沈殿物として収率 6 4 % 、 6 2 4 m g で得られた。

$C_{21}H_{18}O_4$; MW 334; 1H -NMR (DMSO): 8.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C -NMR (DMSO): 172.1, 168.0, 160.2, 159.9, 157.6, 142.2, 136.5, 134.4, 129.8, 128.7, 127.3, 125.5, 125.4, 121.8, 119.2, 119.0, 114.7, 111.7, 105.7, 55.4, 55.2; IR: 3622, 2958, 2923, 2871, 1732, 1433, 1261, 1232 $1/cm$

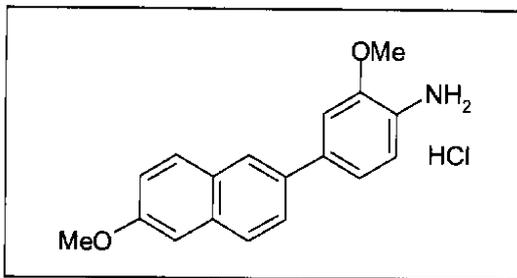
10

【 0 2 2 8 】

3 9 .) 2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) アニリンヒドロクロリド

【 0 2 2 9 】

【 化 4 7 】



20

【 0 2 3 0 】

方法 A に従って 4 - プロモ - 2 - メトキシアニリン (4 0 0 m g 、 1 . 9 8 m m o l 、 1 当量) を 6 - メトキシナフタレンハウ酸 (6 0 0 m g 、 2 . 9 7 m m o l 、 1 . 5 当量) と 2 . 5 時間反応させることによって、この化合物を調製する。有機相を 2 M H C l のジエチルエーテル溶液で酸性化すると、所望の化合物が沈殿物として収率 5 0 % 、 3 1 2 m g で得られた。

30

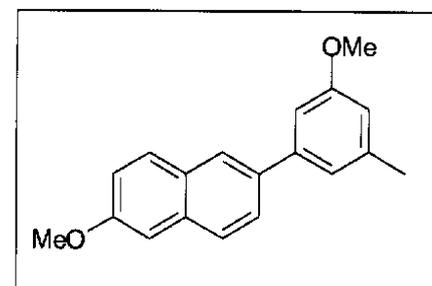
$C_{18}H_{17}NO_2 \cdot HCl$; MW 315; 1H -NMR (CD_3OD): 8.10 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 154.6, 136.0, 131.0, 128.9, 127.1, 126.7, 125.3, 120.9, 120.6, 119.6, 112.1, 106.7, 57.2, 56.0; IR: 2844, 1627, 1602, 1512, 1435 $1/cm$

【 0 2 3 1 】

4 0 .) 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ナフタレン

【 0 2 3 2 】

【 化 4 8 】



40

50

【 0 2 3 3 】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - メチル - ベンゼン (2 0 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 1 当量) を 6 - メトキシナフタレンホウ酸 (2 0 1 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 1 当量) と 2 2 時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 6 0 % 、 1 6 7 m g で得られた。

$C_{19}H_{18}O_2$; MW 278; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.1, 157.7, 142.5, 139.8, 136.4, 133.9, 129.7, 129.1, 127.1, 126.1, 125.6, 120.7, 119.1, 113.4, 110.0, 105.6, 55.3, 21.7; IR: 2994, 2939, 2834, 1590, 1453 $1/cm$; MS (ESI): 279 (M+H)⁺

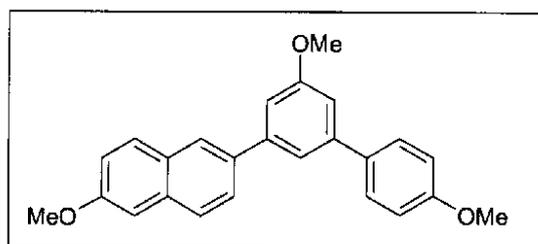
10

【 0 2 3 4 】

4 1 .) 2 - (4 ' , 5 - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル) - 6 - メトキシナフタレン

【 0 2 3 5 】

【 化 4 9 】



20

【 0 2 3 6 】

2 段階でこの化合物を得る。第 1 の段階においては、方法 A に従って 1 , 3 - ジプロモ - 5 - メトキシベンゼン (2 9 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l 、 1 当量) が 6 - メトキシ - ナフタレンホウ酸 (3 3 1 m g 、 1 . 6 4 m m o l 、 1 . 5 当量) と 1 8 時間反応する。溶離剤としてヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間化合物 (収率 3 2 %) が得られた。この中間化合物に別の S u z u k i 反応を受けさせる。方法 A に従って中間化合物 (1 8 2 m g 、 0 . 5 3 m m o l 、 1 当量) を 4 - メトキシベンゼンホウ酸 (1 2 1 m g 、 0 . 7 9 m m o l 、 1 . 5 当量) とさらに 1 8 時間反応させる。溶離剤としてヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 4 2 % 、 7 8 m g で得られる。

30

$C_{25}H_{22}O_3$; MW 370; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.83 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.4, 157.9, 143.1, 142.8, 136.4, 134.0, 129.8, 128.4, 127.3, 126.1, 125.8, 119.2, 118.7, 114.3, 111.3, 105.6, 55.5, 55.4; IR: 2959, 1588, 1490, 1243 $1/cm$

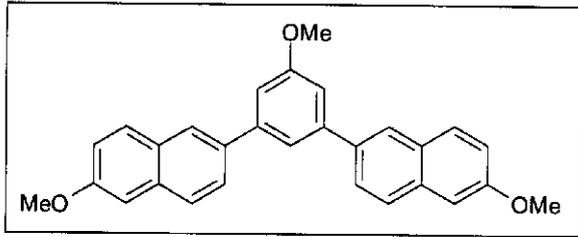
40

【 0 2 3 7 】

4 2 .) 2 - メトキシ - 6 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル] ナフタレン

【 0 2 3 8 】

【化50】



10

【0239】

方法Aに従って1,3-ジプロモ-5-メトキシベンゼン(250mg、0.93mmol、1当量)を6-メトキシ-2-ナフトレンホウ酸(472mg、2.34mmol、2.5当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/ジクロロメタン8/2を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率49%、192mgで得られた。

$C_{29}H_{24}O_3$; MW 420; 1H -NMR (DMSO): 7.45 (s, 2H), 7.10 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H); 6.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 6H); ^{13}C -NMR (DMSO): 161.8, 159.0, 143.9, 136.9, 135.2, 130.7, 130.2, 128.3, 126.8, 126.6, 120.0, 119.2, 112.3, 106.5, 55.9, 55.7; IR: 2930, 1588, 1268, 1199 $1/cm$; MS (ESI): 421 (M+H)⁺

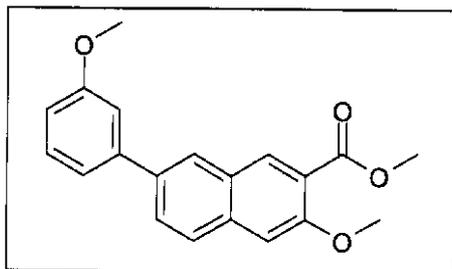
20

【0240】

43.) 3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-2-ナフトエ酸メチルエステル

【0241】

【化51】



30

【0242】

方法Aに従って7-ブロモ-3-メトキシ-2-ナフトエ酸メチルエステル(2.2g、7.45mmol、1当量)を3-メトキシフェニルホウ酸(1.37g、8.95mmol、1.5当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/ジクロロメタンの勾配が1/1~3/7およびジクロロメタン/メタノール9/5であるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率66%、1.58gで得られた。

40

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 166.7, 160.1, 155.9, 142.2, 137.1, 135.4, 133.1, 129.9, 128.1, 127.7, 127.0, 126.5, 122.2, 119.7, 113.0, 112.8, 106.6, 56.0, 55.4, 52.3; IR: 2950, 2836, 1729, 1599, 1490, 1463 $1/cm$

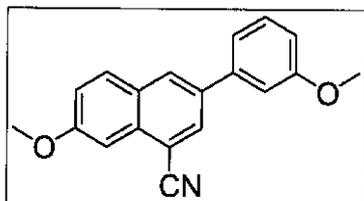
【0243】

44.) 7-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトニトリル

50

【 0 2 4 4 】

【化 5 2】



10

【 0 2 4 5 】

方法 A に従って 3 - プロモ - 7 - メトキシ - 1 - ナフトニトリル (1 . 4 g 、 1 . 7 6 mmol 、 1 当量) を 3 - メトキシフェニルホウ酸 (3 2 0 mg 、 2 . 1 1 mmol 、 1 . 2 当量) と 2 4 時間反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 5 3 % 、 3 0 0 mg で得られた。

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; R_f 値 (ヘキサン / 酢酸エチル 7/3): 0.5; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.10 (m, 1H), 6.88 (ddd, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); IR: 2950, 2836, 1729, 1599, 1490, 1463 $1/cm$

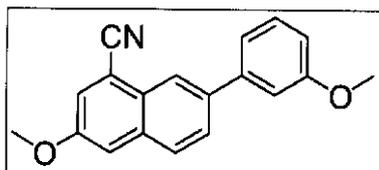
20

【 0 2 4 6 】

4 5 .) 3 - メトキシ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトニトリル

【 0 2 4 7 】

【化 5 3】



30

【 0 2 4 8 】

方法 A に従って 8 - シアノ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンシルホネート (4 6 6 mg 、 1 . 4 mmol 、 1 当量) を 3 - メトキシフェニル - ホウ酸 (2 6 0 mg 、 1 . 7 mmol 、 1 . 2 当量) と一晩反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 2 5 % 、 1 1 3 mg で得られた。

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; R_f 値 (ヘキサン / 酢酸エチル 7/3): 0.5; 1H -NMR (CD_3OD): 8.24 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); IR: 2362, 2225 $1/cm$

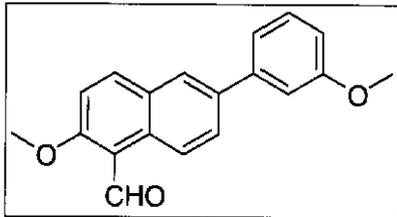
40

【 0 2 4 9 】

4 6 .) 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトアルデヒド

【 0 2 5 0 】

【化54】



【0251】

10

方法Aに従って6-プロモ-2-メトキシ-1-ナフトアルデヒド(2g、7.55mmol、1当量)を3-メトキシフェニルホウ酸(1.3g、8.30mmol、1.1当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル1/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率86%、1.9gで得られた。

$C_{19}H_{16}O_3$; MW 292; 1H -NMR ($CDCl_3$): 10.89 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 163.9, 160.1, 142.0, 137.8, 137.2, 130.8, 130.0, 129.9, 129.4, 125.9, 125.5, 119.7, 113.0, 112.8, 56.6, 55.4; IR: 2946, 2882, 2844, 2806, 1662 $1/cm$

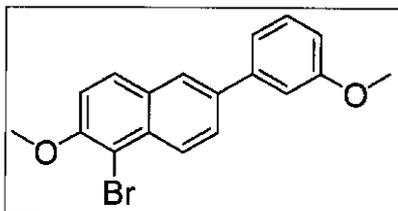
20

【0252】

47.) 1-プロモ-2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン

【0253】

【化55】



30

【0254】

方法Aに従って1,6-ジプロモ-2-メトキシ-ナフタレン(5.75g、18.20mmol、1当量)を3-メトキシフェニルホウ酸(2.77g、18.20mmol、1当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率81%、5.1gで得られた。

40

$C_{18}H_{15}BrO_2$; MW 343; 1H -NMR (CD_3OD): 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 6.88 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 160.1, 153.9, 142.0, 136.9, 132.5, 130.0, 129.9, 129.2, 127.4, 126.7, 125.8, 119.8, 114.0, 113.1, 112.8, 57.1, 55.4; IR: 2939, 1596, 1493, 1268, 1221, 1063, 1034 $1/cm$

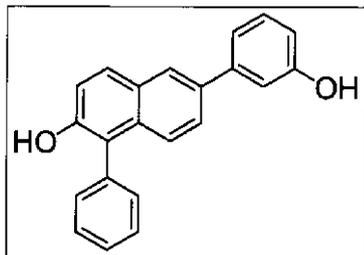
【0255】

48.) 6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-2-ナフトール(56)

【0256】

50

【化56】



10

【0257】

方法Aに従って1-ブロモ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ナフトール(50 mg、0.16 mmol、1当量)をフェニルホウ酸(19.4 mg、0.16 mmol、1当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル7/3を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率30%、15 mgで得られた。

$C_{22}H_{16}O_2$; MW 312; 1H -NMR (CD_3OD): 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 161.4, 155.2, 146.3, 140.3, 139.2, 137.1, 134.8, 133.4, 132.8, 131.9, 130.7, 129.1, 129.0, 128.7, 125.7, 122.0, 121.9, 117.5, 117.3; IR: 3421, 1597, 1494, 1271, 1170 $1/cm$

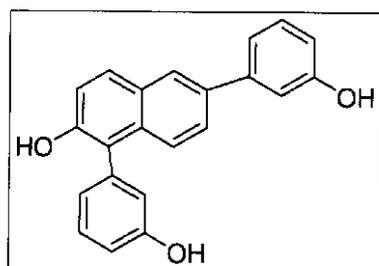
20

【0258】

49.) 1,6-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-2-オール(57)

【0259】

【化57】



30

【0260】

方法Aに従って1,6-ジブロモナフタレン-2-オール(200 mg、0.66 mmol、1当量)を3-ヒドロキシベンゼンホウ酸(182.8 mg、1.32 mmol、2当量)と21時間反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン/メタノール99/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率5%、11 mgで得られる。

40

$C_{22}H_{16}O_3$; MW 328; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール98/2): 0.2; 1H -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3滴): 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.10 (m, 1H), 6.92 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 1H), 6.78 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3滴): 157.5, 156.9, 150.3, 142.6, 135.9, 135.8, 132.5, 130.5, 129.8, 129.5, 125.7, 125.2, 122.4, 121.0, 118.9, 117.9, 117.8, 115.3, 114.0; IR: 3355, 1702,

50

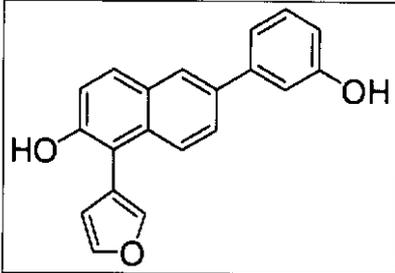
1581, 1494, 1447, 1203, 1154 1/cm; MS (ESI): 327 (M-H)⁻

【0261】

50.) 1 - (フラン - 3 - イル) - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール (58)

【0262】

【化58】



10

【0263】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (80 mg、0.25 mmol、1 当量) を 3 - フランノウ酸 (28.4 mg、0.25 mmol、1 当量) と 21 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン/メタノール 98/2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 46%、35 mg で得られる。

20

$C_{20}H_{14}O_3$; MW 302; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.8; 1H -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3 滴): 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.81 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3 滴): 161.3, 156.1, 146.6, 146.3, 145.8, 139.4, 137.2, 133.5, 133.0, 132.8, 129.4, 128.7, 122.5, 122.1, 121.9, 117.7, 117.5, 116.9, 116.1; IR: 3340, 1601, 1493 1/cm; MS (ESI): 301 (M-H)⁻

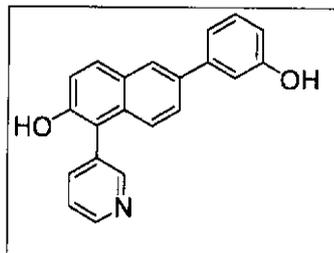
【0264】

30

51.) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール (59)

【0265】

【化59】



40

【0266】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (100 mg、0.32 mmol、1 当量) を 3 - ピリジンノウ酸 (39 mg、0.32 mmol、1 当量) と 21 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル 7/3 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 59%、59 mg で得られる。

$C_{21}H_{15}NO_2$; MW 313; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.5; 1H -NMR (CD_3OD):

50

9.03 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.30 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 159.1, 154.1, 151.0, 144.8, 143.2, 140.8, 133.3, 133.1, 131.0, 130.3, 128.4, 128.2, 127.2, 124.1, 119.3, 119.1, 115.4, 114.8; IR: 3091, 1581, 1493, 1276, 1209, 1180 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 314 (M+H) $^+$

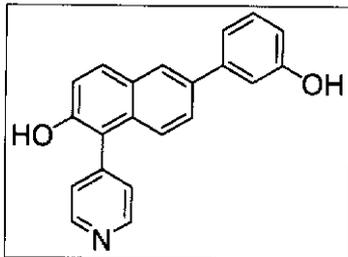
【 0 2 6 7 】

5 2 .) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) ナフタレン - 2 - オール (6 0)

10

【 0 2 6 8 】

【 化 6 0 】



20

【 0 2 6 9 】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) を 4 - ピリジンホウ酸 (3 9 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) と 1 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 4 4 % 、 4 4 m g で得られる。

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$; MW 313; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.1; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD):

8.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.84 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 159.0, 153.0, 149.9, 148.1, 143.5, 137.1, 133.8, 133.1, 133.0, 131.6, 130.9, 130.0, 129.9, 128.4, 127.2, 126.8, 125.2, 119.4, 119.3, 115.2, 114.8; IR: 3080, 1631, 1596, 1580, 1359, 1276, 1201, 1179 $1/\text{cm}$, MS (ESI): 314 (M+H) $^+$

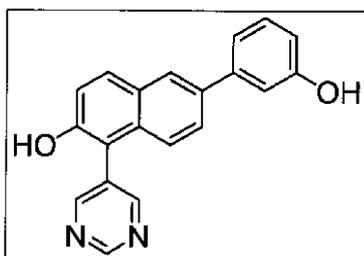
30

【 0 2 7 0 】

5 3 .) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) ナフタレン - 2 - オール (6 1)

【 0 2 7 1 】

【 化 6 1 】



40

50

【0272】

方法Aに従って1-ブロモ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-ナフタレン-2-オール(150mg、0.48mmol、1当量)を3-ピリミジンホウ酸(59.0mg、0.48mmol、1当量)と15時間反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン/メタノール99/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率9%、14mgで得られる。

$C_{20}H_{14}N_2O_2$; MW 314; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール95/5): 0.4; 1H -NMR (CD_3OD): 9.29 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 159.4, 156.5, 154.5, 144.0, 142.1, 130.3, 126.7, 126.6, 126.4, 119.7, 119.4, 119.3, 116.1, 114.9, 114.8; IR: 3202, 2922, 1728, 1596, 1580, 1274 $1/cm$; MS (ESI): 313 (M-H)⁻

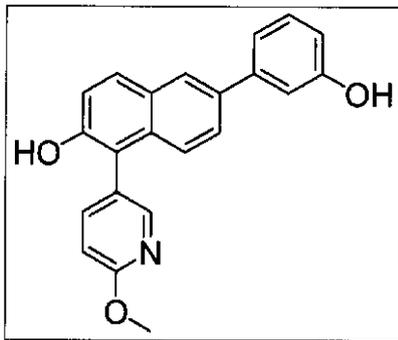
10

【0273】

54.) 6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ナフタレン-2-オール(62)

【0274】

【化62】



20

【0275】

方法Aに従って1-ブロモ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-ナフタレン-2-オール(100mg、0.32mmol、1当量)を6-メトキシピリジン-3-イルホウ酸(48.6mg、0.32mmol、1当量)と3時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル8/2を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率84%、92mgで得られる。

$C_{22}H_{17}NO_3$; MW 343; R_f 値(ヘキサン/酢酸エチル1/1): 0.6; 1H -NMR (CD_3OD): 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 164.8, 158.9, 153.6, 149.5, 143.7, 143.5, 136.8, 134.7, 130.9, 130.3, 126.9, 126.8, 125.5, 119.4, 118.9, 115.1, 114.8, 111.2, 54.2; IR: 3357, 2917, 2849, 1586, 1493 $1/cm$; MS (ESI): 344 (M+H)⁺

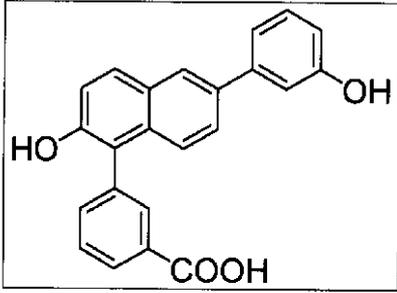
40

【0276】

55.) 3-(2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル)安息香酸(63)

【0277】

【化 6 3】



10

【 0 2 7 8】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) を 3 - カルボキシベンゼンホウ酸 (5 2 . 7 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) と一晩反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 3 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 1 5 % 、 1 7 m g で得られる。

$C_{23}H_{16}O_4$; MW 356; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.2; 1H -NMR (CD_3OD): 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 158.9, 143.7, 138.3, 137.0, 136.8, 134.3, 133.6, 130.8, 130.7, 129.5, 126.8, 126.7, 125.8, 119.5, 119.3, 115.0, 114.8; IR: 2967, 1676, 1595, 1282 $1/cm$; MS (ESI): 355 (M-H)⁻

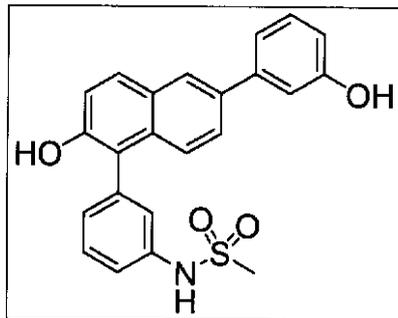
20

【 0 2 7 9】

5 6 .) N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) フェニル) メタン - スルホンアミド (6 4)

【 0 2 8 0】

【化 6 4】



30

40

【 0 2 8 1】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) を N - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メタン - スルホンアミド (9 4 . 3 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) と 2 時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 3 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 6 4 % 、 8 3 m g で得られる。

$C_{23}H_{19}NO_4S$; MW 405; R_f 値 (ヘキサン / 酢酸エチル 1/1): 0.3; 1H -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3 滴): 8.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.9$ Hz, J

50

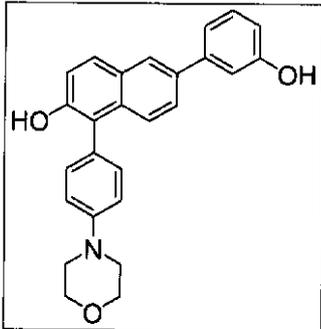
= 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 1H), 3.07 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ 3滴): 161.4, 155.3, 146.3, 142.1, 141.7, 139.3, 136.8, 133.4, 133.1, 133.0, 132.8, 131.2, 129.3, 129.2, 128.6, 127.0, 124.9, 123.0, 122.0, 121.9, 117.6, 117.4, 64.1; IR: 3406, 1704, 1600, 1585, 1323, 1268 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 404 (M-H)⁻

【 0 2 8 2 】

57.) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - モルホリノフェニル) ナフタレン - 2 - オール (6 5)

【 0 2 8 3 】

【 化 6 5 】



10

20

【 0 2 8 4 】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - ナフタレン - 2 - オール (150 mg、0.48 mmol、1 当量) を 4 - モルホリノフェニル ホウ酸 (98.6 mg、0.48 mmol、1 当量) と 21 時間 反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン / メタノール 99 / 1 を用いる カラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 7%、13 mg で得られる。

$\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{NO}_3$; MW 397; R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 95/5): 0.4; ^1H -NMR (CD_3OD): 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 0.9 Hz, J = 2.5 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 4H), 3.29 - 3.27 (m, 4H); IR: 3367, 2924, 1731, 1598, 1448, 1237 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 398 (M+H)⁺

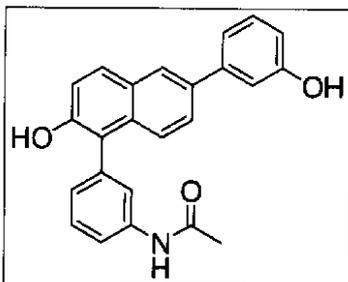
30

【 0 2 8 5 】

58.) N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) フェニル) アセトアミド (6 6)

【 0 2 8 6 】

【 化 6 6 】



40

【 0 2 8 7 】

方法 A に従って 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール

50

(150 mg、0.48 mmol、1当量)をN-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセトアミド(124.3 mg、0.48 mmol、1当量)と2時間反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/酢酸エチル8/2を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率77%、136 mgで得られる。

$C_{24}H_{19}NO_3$; MW 369; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール95/5): 0.2; 1H -NMR (CD_3OD): 8.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 2H), 6.80 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 175.5, 174.3, 161.4, 155.2, 146.3, 142.5, 141.0, 139.2, 137.0, 133.4, 132.9, 132.8, 132.3, 130.7, 129.1, 128.7, 126.7, 125.2, 122.8, 122.0, 121.9, 117.5, 117.3, 17.0; IR: 3329, 1706, 1665, 1600, 1585, 1489, 1241 $1/cm$; MS (ESI): 370 (M+H)⁺

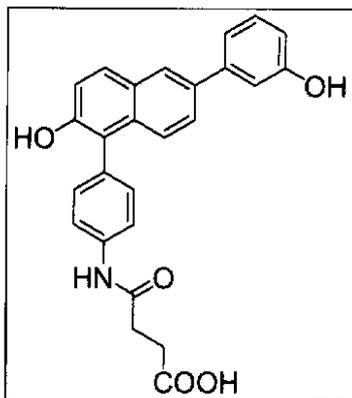
10

【0288】

59.) 4-(4-(2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸(67)

【0289】

【化67】



20

30

【0290】

方法Aに従って1-ブロモ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-ナフタレン-2-オール(100 mg、0.32 mmol、1当量)を4-オキソ-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)ブタン酸(101.3 mg、0.32 mmol、1当量)と10分間反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン/メタノール90/10を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率12%、16 mgで得られる。

$C_{26}H_{21}NO_5$; MW 427; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール95/5): 0.5; 1H -NMR (CD_3OD): 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 171.3, 142.4, 132.0, 131.3, 129.4, 128.9, 125.1, 124.7, 121.2, 119.8, 118.1, 117.9, 113.3, 30.8, 28.5; IR: 3322, 2923, 1711, 1665, 1595, 1521, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 445 (M+H₂O)⁺

40

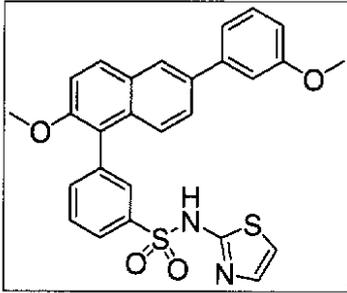
【0291】

60.) 3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0292】

50

【化68】



10

【0293】

方法Cに従って3-ブロモ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼン-スルホンアミド(88.8mg、0.28mmol、1当量)を2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-ナフタレン-1-イルホウ酸(100mg、0.36mmol、1.3当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン/メタノール95/5を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率14%、19mgで得られる。

$C_{24}H_{18}N_2O_4S_2$; MW 474; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール95/5): 0.6; 1H -NMR (CD_3OD):

7.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); IR: 3054, 1535, 1255, 1148, 1130 $1/cm$

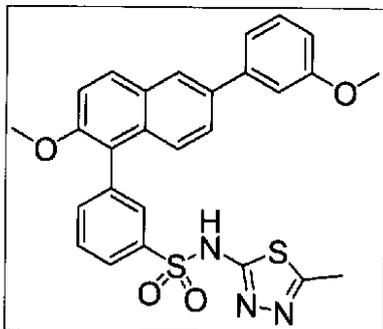
20

【0294】

61.) 3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0295】

【化69】



30

【0296】

方法Cに従って3-ブロモ-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(92.4mg、0.28mmol、1当量)を2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イルホウ酸(100mg、0.36mmol、1.3当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。粗生成物のキャラクタリゼーションを行わなかったが、直接エーテル開裂を受けさせた。

【0297】

アミドの形成

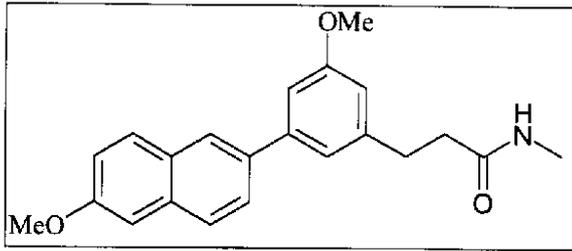
62.) 3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]-N-メチルプロピオン酸アミド

40

50

【 0 2 9 8 】

【 化 7 0 】



10

【 0 2 9 9 】

(E)-3-[3-methoxy-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)phenyl]-N-methylacrylamide (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) and Pd(OH)₂ (2.82 mg) in ethanol (1 mL) and THF (0.4 mL) suspension was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 19 hours. The reaction mixture was concentrated by rotary evaporation to give the desired product in quantitative yield.

C₂₂H₂₃NO₃; MW 349; ¹H-NMR (DMSO): 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.89 - 2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 - 2.41 (m, 2H); ¹³C-NMR (CD₃OD): 160.4, 157.9, 142.8, 142.6, 129.3, 128.4, 126.9, 125.4, 125.0, 124.7, 119.3, 118.7, 112.3, 110.2, 106.6, 105.2, 54.4, 38.8, 37.4, 29.5; IR: 3326, 2935, 1561 1/cm

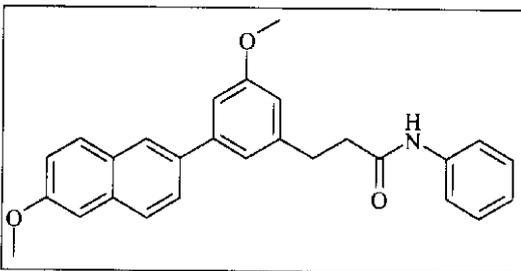
20

【 0 3 0 0 】

63.) 3-[3-methoxy-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)phenyl]-N-phenylpropionamide

【 0 3 0 1 】

【 化 7 1 】



30

【 0 3 0 2 】

(E)-3-[3-methoxy-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)phenyl]-N-phenylacrylamide (70 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) and Pd(OH)₂ (2.5 mg) in ethanol (1 mL) and THF (0.4 mL) suspension was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 20 hours. The reaction mixture was concentrated by rotary evaporation to give the desired product in quantitative yield (70 mg).

40

C₂₇H₂₅NO₃; MW 411; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.72 - 2.69 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 136.1, 129.0, 126.0, 125.7, 125.6, 119.9, 119.2, 105.6, 55.4, 55.3, 38.9, 37.5; IR: 3313, 2958, 1593 1/cm

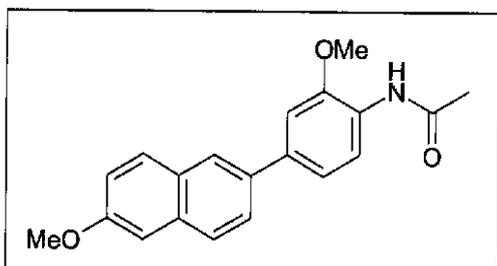
50

【0303】

64.) N - [2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル] アセト
アミド

【0304】

【化72】



10

【0305】

2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) アニリン (140 mg、0.50
mmol、1 当量) の乾燥ジクロロメタン 20 ml 溶液に、塩化アセチル (64 μl、7
1 mg、0.91 mmol、1.8 当量) および微量の DMA P (ジメチルアミノピリジ
ン) を添加する。室温で 18 時間攪拌した後、2% の炭酸ナトリウム溶液を添加すること
によって、反応混合物を停止し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせ
た有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で
濃縮させる。ジクロロメタン / メタノールの勾配が 10 / 0 ~ 9.8 / 0.2 であるカラ
ムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 66%、108 mg で得
られた。

20

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.7
8 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.67 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29
(dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H),
2.23 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 168.1, 157.7, 148.0, 136.8, 136.1, 133.7, 129.
6, 129.2, 127.3, 126.9, 125.9, 125.2, 120.0, 119.9, 119.2, 108.8, 106.0, 55.8, 5
5.4, 24.9; IR: 3419, 2936, 2840, 1682, 1605, 1528, 1501 $1/cm$

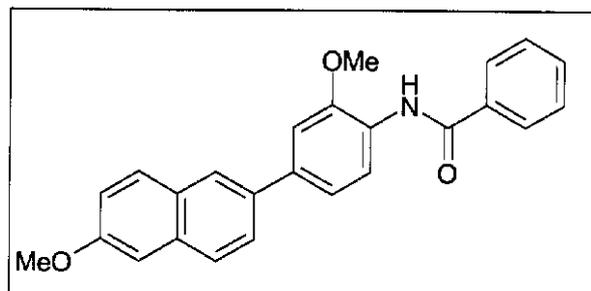
30

【0306】

65.) N - [2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル] ベンズ
アミド

【0307】

【化73】



40

【0308】

2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) アニリン (82 mg、0.29 m
mol、1 当量) の乾燥ジクロロメタン 10 ml 溶液に、塩化ベンゾイル (0.1 ml、
123 mg、0.88 mmol、3 当量) および微量の DMA P を添加する。室温で 18
時間攪拌した後、2% の炭酸ナトリウム溶液を添加することによって、反応混合物を停止

50

し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。ヘキサン/酢酸エチルの勾配が 9 / 1 ~ 1 / 1 であるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 90% (101 mg) で得られた。

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 165.2, 157.8, 148.5, 137.1, 136.1, 135.3, 133.8, 131.8, 129.7, 129.2, 128.8, 127.3, 127.1, 127.0, 125.9, 125.3, 120.1, 120.0, 119.2, 108.9, 105.6, 56.0, 55.4; IR: 3430, 2939, 2839, 1672, 1605, 1528, 1502 $1/cm$

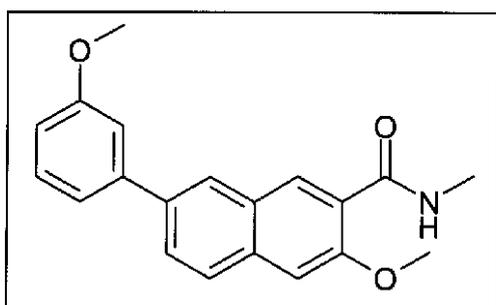
10

【0309】

66.) 3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-N-メチル-2-ナフトアミド

【0310】

【化74】



20

【0311】

3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-2-ナフトエ酸 (323 mg, 1.05 mmol, 1当量)、EDCI (1当量) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (1当量) を、ジクロロメタン 50 ml に溶解させる。0 で冷却したこの溶液に、乾燥ジクロロメタン 40 ml 中のメチルアミン (1当量) およびトリエチルアミン (1当量) を滴下添加する。この反応混合物を還流しながら 1.5 時間沸騰させ、冷却後、0.1 M の HCl 20 ml を添加することによって反応を停止する。有機相を分離し、飽和炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル 8/2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 74%、250 mg で得られた。

30

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 321; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 1.5H), 3.05 (s, 1.5H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 165.8, 160.1, 155.0, 142.2, 137.2, 134.9, 134.1, 129.9, 128.5, 127.9, 127.0, 126.7, 122.8, 119.8, 112.9, 112.8, 106.3, 56.0, 55.4, 26.8; IR: 3402, 2944, 2837, 1652, 1599, 1542, 1488, 1203 $1/cm$; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

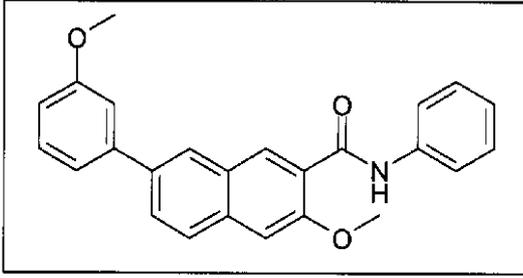
40

【0312】

67.) 3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-2-ナフトアミド

【0313】

【化 7 5】



10

【0314】

3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-2-ナフトエ酸(323mg、1.05mmol、1当量)、EDCI(1当量)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(1当量)を、乾燥ジクロロメタン50mlに溶解させる。0℃で冷却したこの溶液に、乾燥ジクロロメタン40ml中のアニリン(1当量)およびトリエチルアミン(1当量)を滴下添加する。この反応混合物を還流しながら1.5時間沸騰させ、冷却後、0.1MのHCl20mlを添加することによって反応を停止する。有機相を分離し、飽和炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル8/2および6/4を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率70%、282mgで得られた。

20

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): 9.89 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 163.0, 160.1, 154.6, 142.2, 138.4, 137.5, 135.1, 134.7, 130.7, 130.0, 129.1, 128.7, 128.3, 127.1, 126.8, 124.3, 123.1, 120.6, 119.8, 113.0, 112.9, 106.7, 56.3, 55.4; IR: 3352, 2940, 2836, 1670, 1597, 1544, 1290, 1199 $1/cm$; MS (ESI): 384 (M+H)⁺

【0315】

30

方法D: アミド形成

対応する酸(1当量)およびアミン(1当量)のジクロロメタン20ml溶液を、ジクロロメタン150ml中のEDCI(1当量)とヒドロキシベンゾトリアゾール(1当量)との0℃で冷却した混合物に滴下添加する。この反応混合物を室温で1~4日間攪拌する。ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を取り除いた後、粗生成物を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。固定相としてシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって、精製を行った。

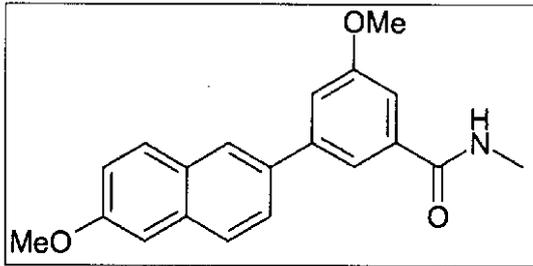
【0316】

40

68.) 3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-N-メチルベンズアミド

【0317】

【化76】



10

【0318】

方法Dに従って3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸(500mg、1.62mmol、1当量)を33%メチルアミン溶液(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル1/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率28%、148mgで得られた。

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 158.0, 143.1, 136.7, 135.3, 129.0, 127.4, 125.8, 119.4, 117.8, 116.3, 110.7, 105.6, 55.6, 26.9; IR: 3296, 2996, 2934, 1641, 1595, 1551, 1261 $1/cm$

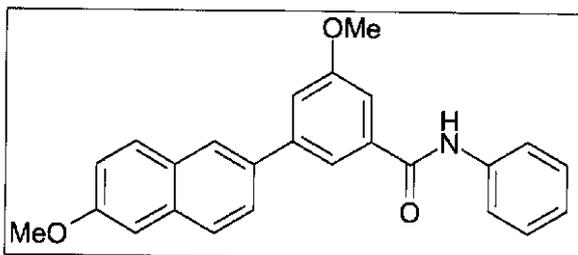
20

【0319】

69.) 3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド

【0320】

【化77】



30

【0321】

方法Dに従って3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸(500mg、1.62mmol、1当量)をアニリン(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/ジクロロメタン1/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率11%、68mgで得られた。

40

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.97 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 4H), 7.38 - 7.35 (m, 4H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160.4, 158.0, 137.9, 137.0, 134.1, 129.8, 129.1, 127.5, 125.9, 125.7, 124.6, 120.2, 119.4, 117.9, 116.7, 110.9, 105.6, 55.7; IR: 3276, 2996, 2934, 1643, 1593, 1536, 1440, 1256 $1/cm$

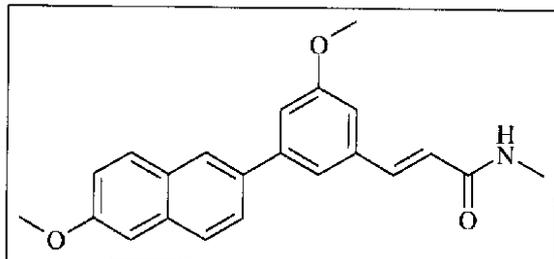
【0322】

50

70.) (E)-3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]-N-メチルアクリル-アミド

【0323】

【化78】



10

【0324】

方法Dに従って(E)-3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]アクリル酸(300mg、0.89mmol、1当量)を33%メチルアミン(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル2/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率53%、200mgで得られた。

$C_{22}H_{21}NO_3$; MW 347; 1H -NMR (DMSO): 8.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); IR: 3279, 2931, 1734, 1656, 1579, 1260, 1219, 1199 $1/cm$

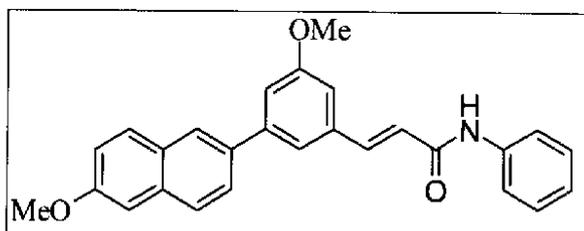
20

【0325】

71.) (E)-3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]-N-フェニルアクリル-アミド

【0326】

【化79】



30

【0327】

方法Dに従って(E)-3-[3-メトキシ-5-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)フェニル]アクリル酸(300mg、0.89mmol、1当量)をアニリン(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル2/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率62%、227mgで得られた。

40

$C_{27}H_{23}NO_3$; MW 409; 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 171.2, 167.7, 160.3, 157.9, 14

50

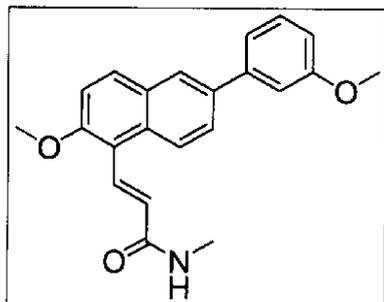
3.2, 142.3, 136.4, 135.5, 134.0, 130.9, 129.7, 129.1, 127.3, 125.8, 125.7, 119.6, 119.3, 114.7, 111.6, 105.6, 55.4; IR: 3257, 2934, 1725, 1659, 1588 1/cm

【0328】

72.) (E) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - メチルアクリル - アミド

【0329】

【化80】



10

【0330】

方法Dに従って (E) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) アクリル酸 (200 mg、0.60 mmol、1当量) を 33% メチルアミン (1当量) と反応させることによって、この化合物を調製した。カラムクロマトグラフィーによる精製は必要なかった。所望の化合物が定量的収率で得られた。

20

$C_{21}H_{22}NO_3$; MW 347; R_f 値 (酢酸エチル): 0.6; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 163.7, 160.1, 142.2, 136.3, 133.8, 131.1, 130.0, 129.3, 126.7, 126.2, 126.0, 124.2, 119.7, 117.4, 113.4, 112.9, 112.7, 56.3, 55.4, 26.5; IR: 3278, 2927, 2853, 1643, 1577 1/cm

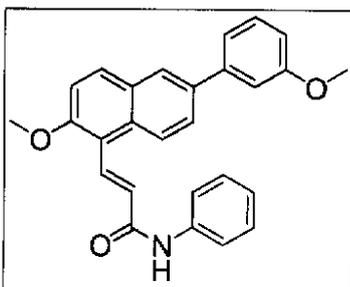
30

【0331】

73.) (E) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - フェニルアクリル - アミド

【0332】

【化81】



40

【0333】

方法Dに従って (E) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) ナフタレン - 1 - イル) アクリル酸 (200 mg、0.60 mmol、1当量) をアニリン (1当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。この化合物のキャラクタリゼーションを行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

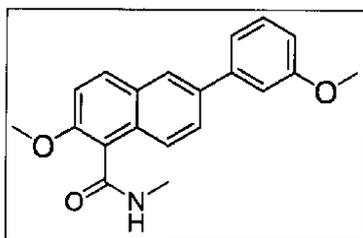
50

【 0 3 3 4 】

7 4 .) 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1 - ナフトアミ
ド

【 0 3 3 5 】

【 化 8 2 】



10

【 0 3 3 6 】

方法 D に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトエ酸 (3 0 0 m g 、 0 . 9 7 m m o l 、 1 当量) を 3 3 % メチルアミン (1 当量) と反応させること
によって、この化合物を調製した。カラムクロマトグラフィーによる精製は必要なかった
。所望の化合物が定量的収率で得られた (3 1 1 m g) 。

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; R_f 値 (酢酸エチル): 0.6; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); IR: 2992, 2939, 1637, 1595, 1528 $1/cm$

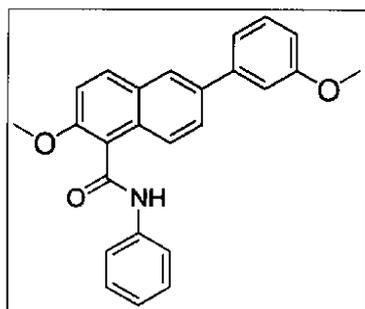
20

【 0 3 3 7 】

7 5 .) 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N - フェニル - 1 - ナフトア
ミド

【 0 3 3 8 】

【 化 8 3 】



30

【 0 3 3 9 】

方法 D に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトエ酸 (3 0 0 m g 、 0 . 9 7 m m o l 、 1 当量) をアニリン (1 当量) と反応させることによっ
て、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 2 / 1 を用いるカラムクロ
マトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 8 5 % 、 3 1 6 m g で得られた。

$C_{25}H_{21}NO_3$, MW 383, R_f 値 (酢酸エチル): 0.9; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.8$, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (q, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.35 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); IR: 3324, 2944, 2844, 1650, 1597, 1532, 1491, 1438, 1250 $1/cm$

40

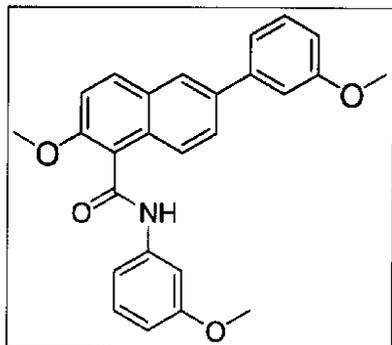
50

【0340】

76.) 2-メトキシ-N,6-ビス(3-メトキシフェニル)-1-ナフトアミド

【0341】

【化84】



10

【0342】

方法Dに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸(300mg、0.97mmol、1当量)をm-アニソール(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル2/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率29%、116mgで得られた。

20

$C_{26}H_{23}NO_4$, MW 413, R_f 値(ヘキサン/酢酸エチル1/1): 0.5; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.8$, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.9$, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 0.6$, $J = 2.4$, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 2.1$, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); IR: 2941, 2842, 1651, 1595, 1537, 1490 $1/cm$

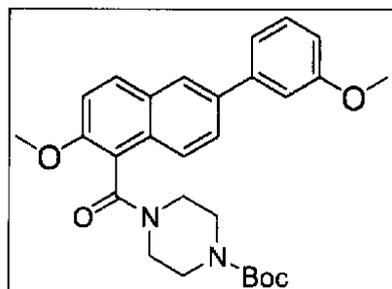
【0343】

77.) tert-ブチル4-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0344】

【化85】



40

【0345】

方法Dに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸(300mg、0.97mmol、1当量)をボク-ピペラジン(1当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。この化合物のキャラクタリゼーションは行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

【0346】

方法E: アミド形成

2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸または2-ヒドロキシ

50

- 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトエ酸 (1 当量) を、窒素雰囲気下で塩化チオニル (10 当量) を用いて撹拌する。その後、ロータリエバポレーターにより余分な塩化チオニルを取り除く。残留物を乾燥 THF または DME に溶解させ、乾燥 THF またはジクロロメタンに懸濁させ 0 で冷却した対応するアミンに添加し、その後 0 で 1 時間撹拌する。この反応混合物を室温で一晩さらに撹拌する。ロータリエバポレーターにより溶媒を取り除いた後、カラムクロマトグラフィーによる精製を行う。

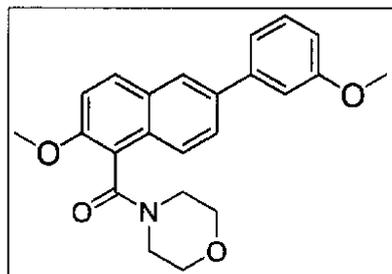
【 0 3 4 7 】

78.) (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ナフトレン - 1 - イル) (モルホリノ) メタノン

【 0 3 4 8 】

10

【 化 8 6 】



20

【 0 3 4 9 】

方法 E に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトエ酸 (200 mg、0.65 mmol、1 当量) を窒素雰囲気下で 30 分間、塩化チオニル 5 ml を用いて還流しながら沸騰させる。残留物を乾燥 THF に溶解させ、0 で冷却したモルホリン 1 ml に添加する。この反応混合物を、還流しながら一晩沸騰させる。ロータリエバポレーターにより溶媒を除去した後、溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製を行う。この化合物のキャラクタリゼーションは行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

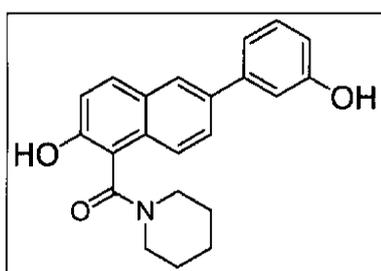
【 0 3 5 0 】

79.) (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフトレン - 1 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (51)

30

【 0 3 5 1 】

【 化 8 7 】



40

【 0 3 5 2 】

2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトエ酸 (160 mg、0.57 mmol、1 当量) を、塩化チオニル 140 μl を用いて 0 で 1 時間撹拌する。その後、ロータリエバポレーターにより余分な塩化チオニルを取り除く。残留物を乾燥 DME 5 ml に溶解させ、乾燥ジクロロメタン 5 ml 中のピペリジンの、0 で冷却した混合物に添加する。この反応混合物を、室温で一晩撹拌する。ロータリエバポレーターにより溶媒を取り除き、その後溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 8%、16 mg で得ら

50

れる。

$C_{22}H_{21}NO_3$, MW 347; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール93/7): 0.4; 1H -NMR (CD_3OD): 8.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.82 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.36 (m, 3H)

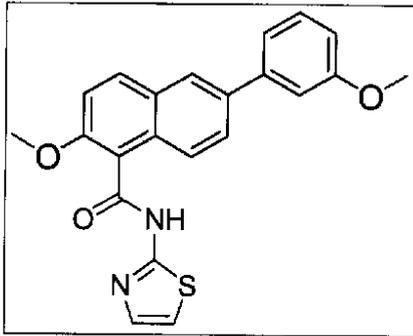
【0353】

80.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-N-(チアゾ-2-イル)-1-ナフトアミド

10

【0354】

【化88】



20

【0355】

方法Eに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸(450mg、1.46mmol、1当量)を2-アミノチアゾール(90mg、0.87mmol、0.6当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。この化合物のキャラクタリゼーションは行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

$C_{22}H_{18}O_3N_2S$, MW 390

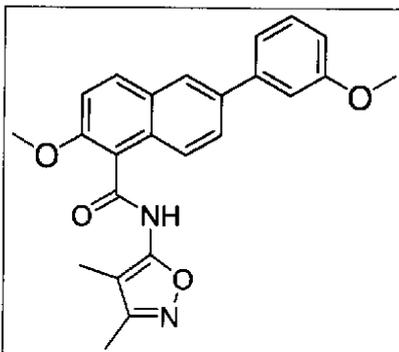
【0356】

81.) N-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフト-アミド

30

【0357】

【化89】



40

【0358】

方法Eに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸(450mg、1.46mmol、1当量)を2-アミノ-3,4-ジメチルイソキサゾール(0.6当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル7/3を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生

50

成物が収率 55%、323 mg で得られた。

$C_{24}H_{22}O_4N_2$, MW 402, 融点: 124.5, 1H -NMR (DMSO- d_6): 10.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 2.1 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); MS (ESI): 403 (M+H)⁺

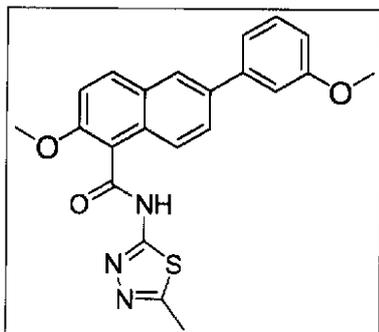
【0359】

82.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ナフトアミド

【0360】

10

【化90】



20

【0361】

方法 E に従って 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸 (450 mg、1.46 mmol、1 当量) を 2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール (0.6 当量) と反応させることによって、この化合物を調製した。この化合物のキャラクタリゼーションは行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

$C_{22}H_{19}O_3N_3S$, MW 405

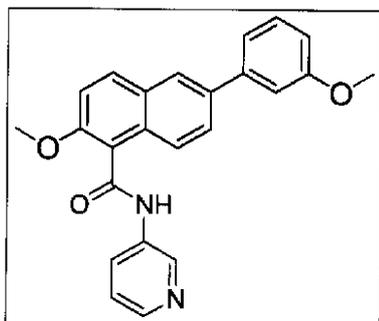
【0362】

83.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-1-ナフトアミド

30

【0363】

【化91】



40

【0364】

方法 E に従って 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸 (450 mg、1.46 mmol、1 当量) を 2-アミノピリジン (0.6 当量) と反応させることによって、この化合物を調製した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル 7/3 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 48%、269 mg で得られた。

50

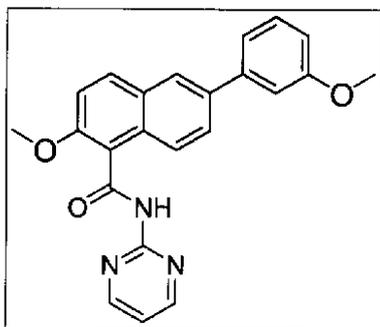
$C_{24}H_{20}O_3N_2$, MW 384, 融点: 154.5 ; 1H NMR (アセトン- d_6): 8.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.72 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI): 385 (M+H)⁺

【0365】

84.) 2-メトキシ-6-(メトキシフェニル)-N-(ピリミジン-2-イル)-1-ナフトアミド

【0366】

【化92】



10

20

【0367】

方法Eに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトエ酸(450mg、1.46mmol、1当量)を2-アミノピリミジン(0.6当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。この化合物のキャラクタリゼーションは行わなかった。粗生成物を直接エーテル開裂に使用した。

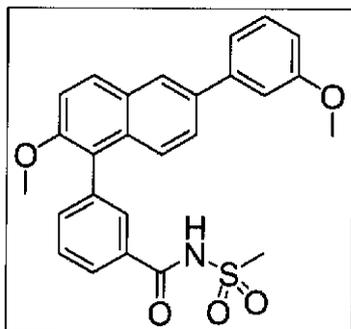
$C_{23}H_{19}O_3N_3$, MW 385

【0368】

85.) 3-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル)-N-(メチルスルホニル)-ベンズアミド

【0369】

【化93】



40

【0370】

1-(3-ヨードフェニル)-2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)ナフタレン(150mg、0.32mmol、1当量)、 $Mo(CO)_6$ (85mg、0.32mmol、1当量)、 $Pd(OAc)_2$ (7.2mg、0.03mmol、0.01当量)、DBU(145 μ l、0.96mmol、3当量)、メチルスルホンアミド(91.7mg、0.96mmol、3当量)および1,4-ジオキサン(1ml)を反応槽に入れる。110の電子レンジ内で15分間反応を行う。冷却後、反応混合物をジクロロメタンに溶解させ、溶離剤としてジクロロメタンおよび2%のメタノールを用いるカラムクロ

50

マトグラフィーによる精製を行った。定量的収率で化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ 3滴): 8.05 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 3H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ 3滴): 160.4, 154.2, 142.7, 136.5, 131.3, 130.4, 130.2, 129.6, 126.5, 126.1, 125.6, 120.0, 114.3, 113.2, 112.9, 56.8, 55.5, 41.4; IR (非希釈): 3328, 3254, 2935, 1693 $1/\text{cm}$

【0371】

エーテル開裂:

方法F: 対応するメトキシ化合物 (1当量) をトルエン 15 ml に溶解させ、塩化アルミニウム (5当量) を添加する。この混合物を、窒素雰囲気下で2時間、還流しながら沸騰させ、冷却後、2%の Na_2CO_3 を添加する。親水相と親油水を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。ろ過し真空中で溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィーによって精製を行う。

10

【0372】

方法G: 窒素雰囲気下の対応するメトキシ化合物のジクロロメタン溶液を、 -78°C で冷却する。三臭化ホウ素溶液 (ジクロロメタン中 1M) をゆっくりと滴下添加し、混合物を -78°C で1時間、さらに室温で一晩攪拌する。水を添加した後、酢酸エチルで抽出を行う。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。

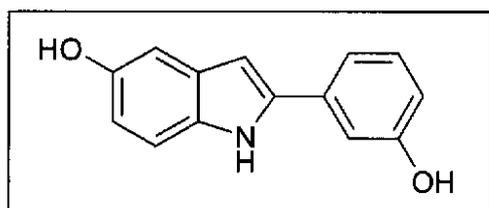
20

【0373】

86.) 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 5 - オール (1)

【0374】

【化94】



30

【0375】

方法Gに従って5 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - インドール (89 mg、0.35 mmol、1当量) を三臭化ホウ素 (2.1 ml、2.1 mmol、6当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 4 / 6 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率76%、60 mgで得られる。

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$; MW 225; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7.24-7.19 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (dt, $J = 2.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 159.2, 152.0, 140.4, 136.0, 134.1, 131.5, 131.1, 117.8, 115.5, 113.2, 113.0, 112.8, 105.5, 99.4; IR: 3432 (インドール), 3289 (OH), 1596, 1486, 1453, 1198 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 226 (M+H) $^+$

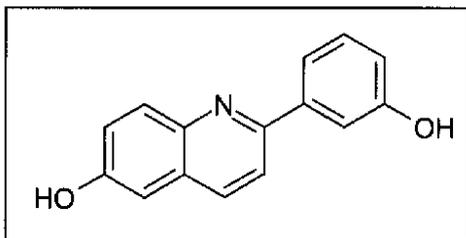
40

【0376】

87.) 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 6 - オール (12)

【0377】

【化 9 5】



【 0 3 7 8 】

10

方法 G に従って 6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キノリン (7 7 m g 、 0 . 2 9 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素 (1 5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3 を用いるカラムクロマトグラフィによって精製すると、所望の生成物が収率 1 0 % 、 7 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO_2$, MW 237; 1H -NMR (CD_3OD): 7.20 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7.46 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H); 7.52 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H); 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 8.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); 8.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 155.3, 154.9, 153.0, 141.3, 138.2, 133.6, 127.6, 127.5, 125.9, 120.2, 117.5, 116.5, 114.1, 111.7, 102.7; IR: 3182, 1625, 1589, 1487 $1/cm$; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

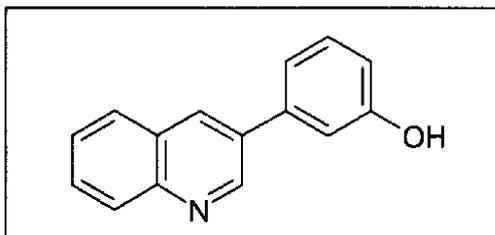
20

【 0 3 7 9 】

8 8 .) 3 - (キノリン - 3 - イル) フェノール (1 3)

【 0 3 8 0 】

【化 9 6】



30

【 0 3 8 1 】

方法 F に従って 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン (1 0 1 m g 、 0 . 4 3 m m o l 、 1 当量) を三塩化アルミニウム (3 4 1 m g 、 2 . 5 7 m m o l 、 6 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いる分取薄層クロマトグラフィ (厚さ 1 m m のコーティングでコーティングされた D C プレート) によって精製すると、所望の生成物が収率 8 5 % 、 8 1 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO$; MW 221; 1H -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 9.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 157.7, 149.4, 146.6, 138.8, 134.0, 133.8, 130.4, 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.2, 118.7, 115.5, 114.3; IR: 3057, 1590, 1494, 1447, 1303, 1250 $1/cm$; MS (ESI): 222 (M+H)⁺

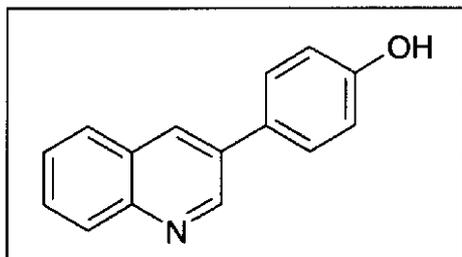
40

【 0 3 8 2 】

8 9 .) 4 - (キノリン - 3 - イル) フェノール (1 4)

【 0 3 8 3 】

【化 9 7】



10

【 0 3 8 4】

方法 F に従って 3 - (4 - メトキシフェニル) キノリンをアルミニウムトリクロリド (5 6 4 m g 、 4 . 2 3 m m o l 、 5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 9 / 1 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 8 2 % 、 1 5 6 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO$; MW 221; 1H -NMR ($CDCl_3$): 9.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H); 7.63 (t, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 149.6, 133.8, 133.7, 132.5, 132.4, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 116.1; IR: 2946, 1608, 1518, 1494, 1449, 1271 $1/cm$; MS (ESI): 222 ($M+H$)⁺

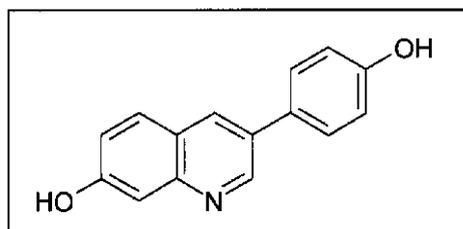
20

【 0 3 8 5】

9 0 .) 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 7 - オール (1 5)

【 0 3 8 6】

【化 9 8】



30

【 0 3 8 7】

方法 F に従って 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) キノリン (9 6 m g 、 0 . 3 7 m m o l 、 1 当量) をアルミニウムトリクロリド (3 9 2 m g 、 2 . 9 5 m m o l 、 6 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 6 / 4 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 6 3 % 、 5 5 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO_2$; MW 237; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 158.8, 157.3, 148.6, 147.5, 132.8, 131.3, 129.1, 128.7, 127.8, 122.9, 119.7, 115.7, 108.3; IR: 3277, 1613, 1580, 1518, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 238 ($M+H$)⁺

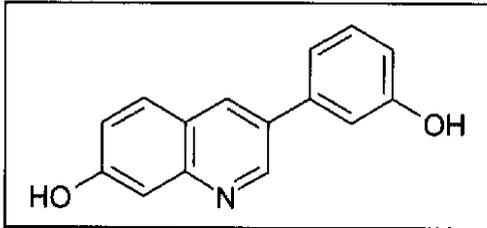
40

【 0 3 8 8】

9 1 .) 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 7 - オール (1 6)

【 0 3 8 9】

【化 9 9】



【 0 3 9 0】

10

方法 F に従って 7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン (1 0 8 m g 、 0 . 4 0 m m o l 、 1 当量) をアルミニウムトリクロリド (4 3 3 m g 、 3 . 2 6 m m o l 、 8 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 6 % 、 7 3 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO_2$; MW 237; 1H -NMR (CD_3OD): 8.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 160.7, 159.3, 150.1, 149.6, 140.3, 135.1, 132.7, 131.3, 130.8, 124.2, 121.2, 119.3, 116.0, 114.8, 109.8; IR: 3057, 1599, 1586, 1499, 1454, 1266 $1/cm$; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

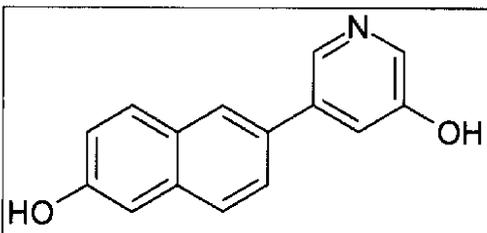
20

【 0 3 9 1】

9 2 .) 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリジン - 3 - オール (1 7)

【 0 3 9 2】

【化 1 0 0】



30

【 0 3 9 3】

方法 F に従って 3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピリジン (2 0 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l 、 1 当量) をアルミニウムトリクロリド (8 0 3 m g 、 6 . 0 4 m m o l 、 8 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 % 、 1 3 m g で得られる。

$C_{15}H_{11}NO_2$; MW 237; 1H -NMR (d-アセトン): 8.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H); IR: 3359, 1586, 1444, 1268 $1/cm$; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

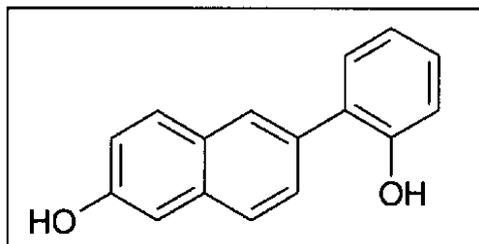
40

【 0 3 9 4】

9 3 .) 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフトール (1 8)

【 0 3 9 5】

【化 1 0 1】



【 0 3 9 6 】

10

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (2 - メトキシフェニル) - ナフタレン (1 5 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素 (8 . 5 m l 、 8 . 5 m m o l 、 1 5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 % 、 9 m g で得られる。

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 156.3, 155.5, 135.3, 134.9, 131.3, 130.7, 130.1, 129.3, 128.7, 126.6, 121.0, 119.3, 117.0, 109.7; IR: 3490, 3368, 1611, 1496, 1446 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

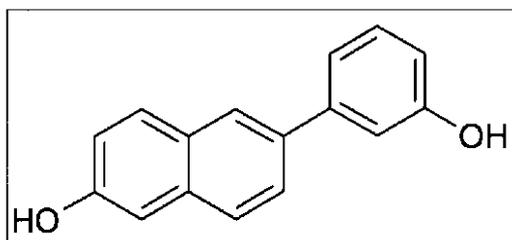
20

【 0 3 9 7 】

9 4 .) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフトール (1 9)

【 0 3 9 8 】

【化 1 0 2】



30

【 0 3 9 9 】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - ナフタレン (5 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素 (0 . 6 m l 、 0 . 6 0 m m o l 、 3 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 5 2 % 、 2 3 m g で得られる。

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 7.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 142.8, 135.7, 129.9, 126.7, 125.9, 125.6, 118.9; IR: 3198, 1606, 1592, 1573, 1498, 1449, 1366, 1284, 1149, 1083 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

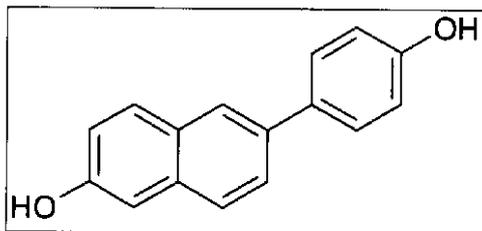
40

【 0 4 0 0 】

9 5 .) 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフトール (2 0)

【 0 4 0 1 】

【化103】



【0402】

10

方法Gに従って2-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-ナフタレン(150mg、0.57mmol、1当量)を三臭化ホウ素(3.4ml、3.4mmol、3当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル9/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率98%、132mgで得られる。

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR: (CD_3OD): 7.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H); ^{13}C -NMR: (CD_3OD): 130.6, 130.0, 129.1, 129.0, 127.7, 127.6, 126.9, 126.5, 125.8, 125.4, 119.5, 119.4, 116.7, 116.6, 109.7; IR: 3358, 2930, 1604, 1512, 1248, 1178, 836 $1/cm$; MS (ESI): 235 (M-H)⁻

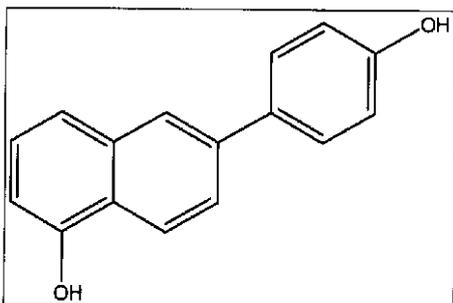
20

【0403】

96.) 6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ナフトール(21)

【0404】

【化104】



30

【0405】

方法Gに従って6-(4-メトキシフェニル)-1-ナフトール(57mg、0.23mmol、1当量)を三臭化ホウ素(2.3ml、2.28mmol、10当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン/2%メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率30%、16mgで得られる。

40

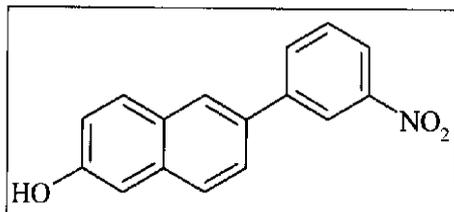
$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), ; 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), ^{13}C -NMR (CD_3OD): 156.8, 153.1, 138.5, 135.3, 132.4, 128.1, 127.9, 126.2, 123.8, 123.7, 123.4, 122.3, 118.9, 118.2, 115.5, 115.3, 107.3; IR: 3354, 2925, 1598, 1519, 1234 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

【0406】

97.) 6-(3-ニトロフェニル)-ナフタレン-2-オール(22)

【0407】

【化105】



【0408】

10

方法Gに従って6-メトキシ-6-(3-ニトロフェニル)-ナフタレン(200mg、0.72mmol、1当量)を三臭化ホウ素(5.6当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル9/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率47%、90mgで得られる。

$C_{16}H_{11}NO_3$; MW 265; 1H -NMR (CD_3OD): 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.20 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 157.1, 150.0, 144.1, 136.0, 134.0, 133.8, 130.9, 129.7, 128.1, 126.8, 125.8, 122.3, 122.1, 119.9, 109.5; IR: 3466, 1526, 1362 $1/cm$; MS (ESI): 264 (M-H)⁻

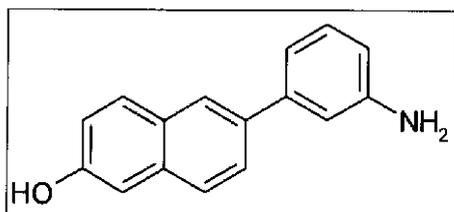
20

【0409】

98.) 6-(3-アミノフェニル)-ナフタレン-2-オール(23)

【0410】

【化106】



30

【0411】

方法Gに従って3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミン(87.9mg、0.35mmol、1当量)を三臭化ホウ素(5当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル9/1を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率14%、12mgで得られる。

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR (CD_3OD): 7.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 2H), 7.08 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 156.5, 143.5, 130.7, 130.5, 127.6, 126.7, 126.2, 119.6, 118.1, 115.4, 115.2, 109.7; IR: 3369, 2926 $1/cm$; MS (ESI): 236 (M+H)⁺

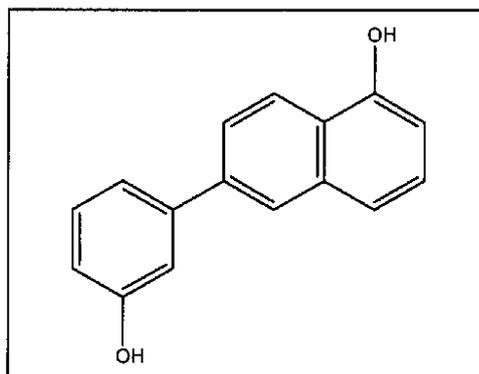
40

【0412】

99.) 6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-ナフトール(24)

【0413】

【化 1 0 7】



10

【 0 4 1 4】

6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン (5 0 3 m g 、 2 . 1 1 m m o l 、 1 当量) および P d / C (5 0 5 m g) を、 p - シメン (1 5 m l) に懸濁させる。この反応混合物を 6 時間還流し、冷却し、セライトろ過を行い、1 M の N a O H で抽出する。水相を 1 M の H C l を用いて酸性化し、エーテルで抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。溶離剤としてジクロロメタン / 酢酸エチル 9 / 1 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 1 6 % 、 8 3 m g で得られる。

20

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.67 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7.29 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.21 (m, 2H); 6.84 - 6.81 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 159.0, 154.5, 144.0, 140.0, 136.6, 130.9, 127.7, 126.2, 125.6, 125.0, 123.8, 120.4, 119.6, 115.3, 115.1, 109.1; IR: 3365, 2953, 2921, 2853, 1599, 1577, 1458, 1277 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H) $^+$

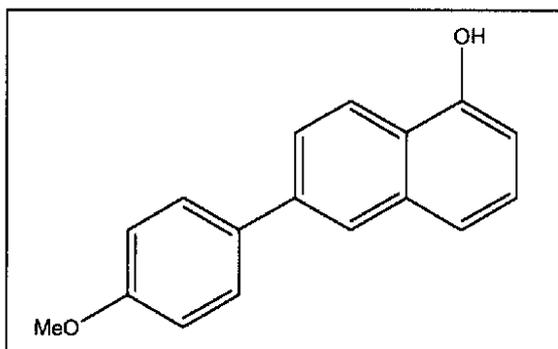
【 0 4 1 5】

1 0 0 .) 6 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトール (2 5)

30

【 0 4 1 6】

【化 1 0 8】



40

【 0 4 1 7】

6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン (5 1 0 m g 、 2 . 0 2 m m o l 、 1 当量) および P d / C (5 2 8 m g) を、 p - シメン (7 m l) に懸濁させる。この反応混合物を 2 4 時間還流し、冷却し、セライトろ過を行い、1 M の N a O H で抽出する。水相を 1 M の H C l を用いて酸性化し、エーテルで抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバ

50

ポレーターにより真空中で濃縮させる。溶離剤としてジクロロメタン/ヘキサン 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 14%、69 mg で得られる。

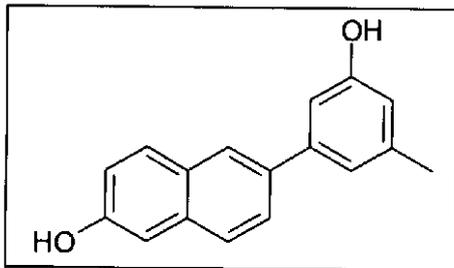
$C_{17}H_{14}O_2$; MW 250; 1H -NMR (CD_3OD): 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); 7.72 - 7.69 (m, 3H); 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.05 (m, 2H); 6.80 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.95$ Hz, 1H); 3.87 (s, 3H), ^{13}C -NMR (アセトン- d_6): 160.4, 139.1, 136.4, 134.1, 129.1, 127.6, 125.2, 124.7, 123.7, 120.3, 115.2, 108.8, 55.6; IR: 3388, 3034, 2959, 2931, 2837, 1581, 1510, 1282, 1236, 1183, 1030 $1/cm$, MS (ESI): 251 (M+H)⁺

【0418】

101.) 6 - (3 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) - 2 - ナフトール (26)

【0419】

【化109】



【0420】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) ナフタレン (26 mg、0.10 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (1 ml、1 mmol、10 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。処理後、分析的に純粋な化合物が得られた (定量的収率、25 mg)。

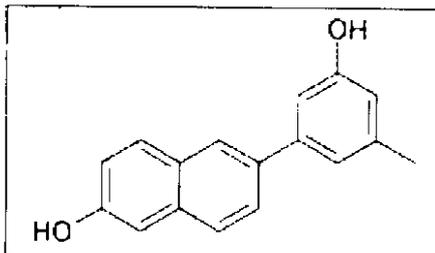
$C_{17}H_{14}O_2$; MW 250; 1H -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.89 - 6.88 (m, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$ 3 滴): 156.8, 154.6, 142.5, 139.7, 135.7, 129.7, 128.5, 126.5, 125.8, 125.4, 119.6, 118.4, 114.6, 111.1, 108.8, 61.2; IR: 3253, 2959, 1594, 1493, 1214, 1154 $1/cm$; MS (ESI): 249 (M-H)⁻

【0421】

102.) 5 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) - 1,1' - ビフェニル - 3,4' - ジオール (27)

【0422】

【化110】



【0423】

方法 G に従って 2 - (4',5'-ジメトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル) - 6

10

20

30

40

50

- メトキシナフタレン (40 mg、0.11 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (1.35 ml、1.35 mmol、12 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。水の添加後、所望の生成物が沈殿物として収率 92%、34 mg で得られた。

$C_{22}H_{16}O_3$; MW 328; 1H -NMR (CD_3OD): 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.73 (m, 2H), 7.53 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd; $J = 1.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.90 - 6.92 (m, 2H), 7.00 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 159.2, 158.3, 156.7, 144.4, 137.1, 135.8, 134.0, 130.9, 130.1, 129.2, 127.8, 126.8, 126.5, 119.7, 117.9, 116.6, 113.2, 113.1, 109.8; IR: 3313, 2975, 1599, 1178, 830 $1/cm$; MS (APCI): 329 (M+H)⁺

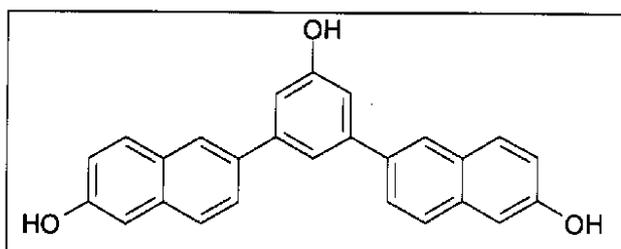
10

【0424】

103.) 6 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) フェニル] - 2 - ナフトール (28)

【0425】

【化111】



20

【0426】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル] ナフタレン (100 mg、0.24 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (3.6 ml、3.6 mmol、15 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 99%、90 mg で得られた。

30

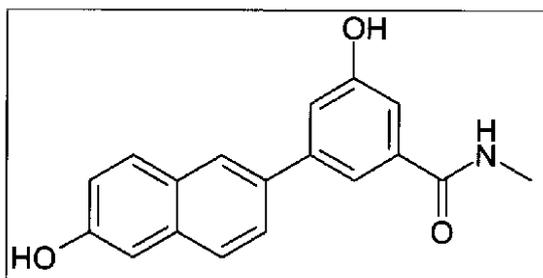
$C_{26}H_{18}O_3$; MW: 378; 1H -NMR (CD_3OD): 8.06 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 - 7.18 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), ^{13}C -NMR (CD_3OD): 159.4, 156.7, 144.6, 136.7, 135.8, 130.9, 130.1, 127.8, 126.8, 126.5, 119.8, 118.4, 113.6, 109.8; IR: 3390, 1596, 1180 $1/cm$; MS (ES): 379 (M+H)⁺

【0427】

104.) 3 - ヒドロキシ - 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - N - メチルベンズアミド (29)

【0428】

【化112】



40

【0429】

方法 G に従って 3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - N - メチ

50

ルベンズアミド (110 mg、0.34 mmol、1当量) を三臭化ホウ素溶液 (5当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。カラムクロマトグラフィーによる精製は必要なかった。所望の生成物が、処理後既に定量的収率 (99.6 mg) で得られた。

$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; 1H -NMR (CD_3OD): 8.03 (bs, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 173.0, 170.9, 159.3, 156.9, 144.4, 137.5, 136.0, 130.9, 130.0, 127.9, 126.6, 126.4, 119.8, 117.9, 117.8, 113.8, 109.7, 26.9; IR: 3392, 3156, 2927, 1632, 1587, 1551, 1292, 1192 $1/cm$; MS(ESI): 292 (M-H)⁻

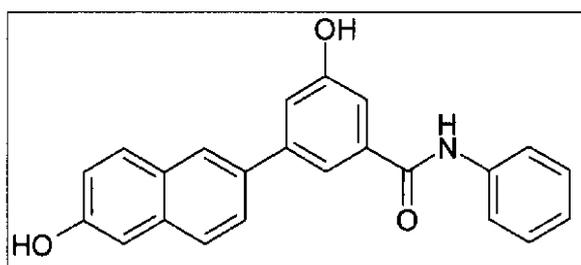
10

【0430】

105.) 3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド (30)

【0431】

【化113】



20

【0432】

方法Gに従って3-メトキシ-5-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド (300 mg、0.78 mmol、1当量) を三臭化ホウ素溶液 (5当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン/ジクロロメタン 1/99を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 11%、32 mg で得られた。

30

$C_{23}H_{17}NO_3$; MW 355; 1H -NMR (アセトン- d_6): 8.10 (bs, 1H), 7.89 - 7.87 (s, 1H), 9.48 (m, 3H), 7.82 (bs, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H); ^{13}C -NMR (アセトン- d_6): 170.9, 159.0, 156.6, 143.6, 135.5, 135.4, 130.8, 129.5, 127.7, 126.5, 126.3, 124.5, 120.9, 119.8, 117.9, 117.6, 114.1, 109.6; IR: 3275, 1653, 1591, 1530, 1497, 1441, 1331 $1/cm$; MS(ESI): 356 (M+H)⁺

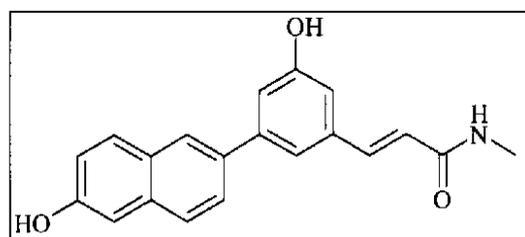
【0433】

106.) (E)-3-[3-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)フェニル]-N-メチルアクリル-アミド (31)

40

【0434】

【化114】



50

【 0 4 3 5 】

方法 G に従って (E) - 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - メチルアクリルアミド (2 0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 1 3 % 、 2 5 m g で得られた。

$C_{20}H_{17}NO_3$; MW 319; 1H -NMR (CD_3OD): 8.00 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 2.2 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.66 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 169.3, 159.9, 141.7, 136.3, 135.9, 133.6, 132.4, 130.9, 130.0, 129.9, 127.8, 126.5, 121.9, 119.8, 119.3, 116.5, 113.7, 109.7, 24.0; IR: 3296, 1580, 1289, 1212, 1184 $1/cm$; MS(ESI): 320 (M+H)⁺

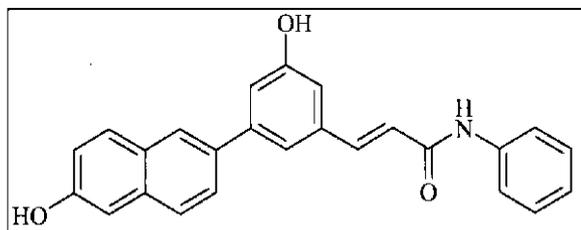
10

【 0 4 3 6 】

1 0 7 .) (E) - 3 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - フェニルアクリル - アミド (3 2)

【 0 4 3 7 】

【 化 1 1 5 】



20

【 0 4 3 8 】

方法 G に従って (E) - 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - フェニルアクリルアミド (1 2 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 1 4 % 、 1 7 m g で得られた。

$C_{25}H_{19}NO_3$; MW 381; 1H -NMR (CD_3OD): 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 15.4 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 183.1, 135.9, 130.9, 129.9, 127.9, 126.5, 121.2, 119.8, 119.5, 116.7, 109.7; IR: 3478, 1594, 1440 $1/cm$; MS (ESI): 382 (M+H)⁺

30

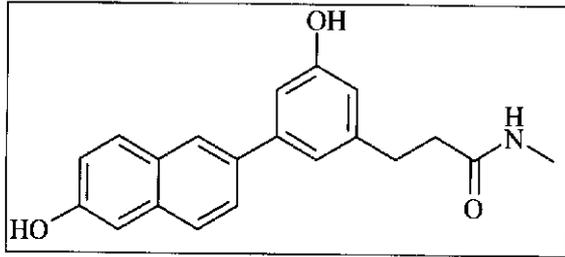
【 0 4 3 9 】

1 0 8 .) 3 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - メチルプロピオン - アミド (3 3)

40

【 0 4 4 0 】

【化 1 1 6】



10

【 0 4 4 1】

方法 F に従って 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - メチルプロピオンアミド (47 . 8 mg、0 . 16 mmol、1 当量) をアルミニウムトリクロリド (213 . 3 mg、1 . 60 mmol、10 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ジクロロメタン / メタノール 98 / 2 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 35%、16 mg で得られた。

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; 1H -NMR (CD_3OD): 7.96 (bs, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 175.9, 159.0, 156.6, 144.2, 144.1, 136.9, 130.8, 127.7, 126.7, 126.3, 119.7, 119.5, 115.0, 112.8, 109.7, 99.9, 38.9, 33.1, 26.3; IR: 3416, 1721, 1618, 1593 $1/cm$; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

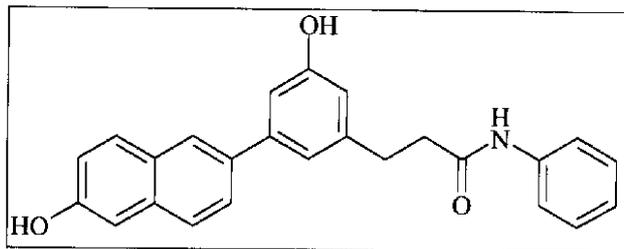
20

【 0 4 4 2】

109.) 3 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - フェニルプロピオン - アミド (34)

【 0 4 4 3】

【化 1 1 7】



30

【 0 4 4 4】

方法 F に従って 3 - [3 - メトキシ - 5 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) フェニル] - N - フェニルプロピオンアミド (55 mg、0 . 13 mmol、1 当量) をアルミニウムトリクロリド (291 . 3 mg、2 . 19 mmol、12 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ヘキサン / 酢酸エチル 1 / 1 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 23%、17 mg で得られた。

40

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR (CD_3OD): 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 4H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H); IR: 3351, 1728, 1596, 1444, 1244 $1/cm$

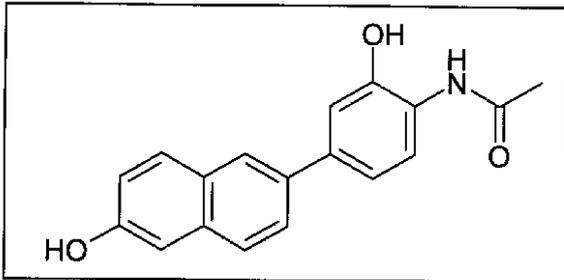
【 0 4 4 5】

50

110.) N - [2 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) フェニル]
アセトアミド (35)

【 0 4 4 6 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 4 4 7 】

方法 G に従って N - [2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル]
アセトアミド (54 mg、0.17 mol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (2.52 ml
、2.52 mmol、1.5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。ジ
クロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製す
ると、所望の生成物が収率 45%、22 mg で得られた。

20

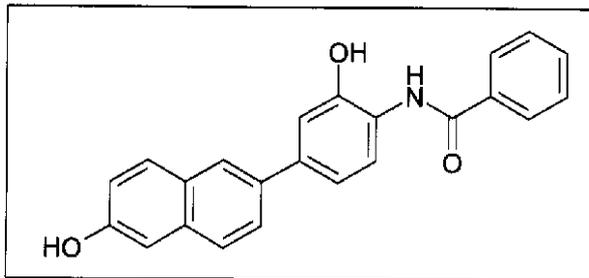
$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; 1H -NMR (CD_3OD): 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.7
1 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.19
(dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz,
1H), 2.22 (s, 3H); IR: 3267 (ヒドロキシ), 1630.1604, 1524, 1505 $1/cm$; MS (ES
I): 294 (M+H)⁺

【 0 4 4 8 】

111.) N - [2 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) フェニル]
ベンズアミド (36)

【 0 4 4 9 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 4 5 0 】

方法 G に従って N - [2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) フェニル]
ベンズアミド (49 mg、0.13 mol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (2.25 ml
、2.25 mmol、1.5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶
離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いる分取薄層クロマトグラフィーに
よって精製すると、所望の生成物が定量的収率で得られた。

40

$C_{22}H_{17}NO_3$; MW 355; 1H -NMR (CD_3OD): 8.00 - 7.96 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1
H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64-7.61 (m,
1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8$
.2 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H); 1

50

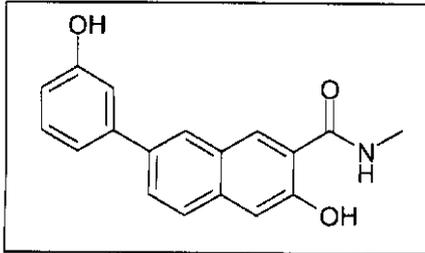
$^3\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 168.7, 157.0, 150.5, 140.7, 136.6, 136.1, 136.0, 133.4, 131.1, 130.4, 130.1, 128.8, 128.1, 126.7, 126.6, 126.4, 124.5, 120.1, 119.7, 115.6, 110.1; IR: 3384, 3076, 1675, 1599, 1524, 1495 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0451】

112.) 3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2-ナフトアミド(37)

【0452】

【化120】



10

【0453】

方法Gに従って3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-N-メチル-2-ナフトアミド(93mg、0.29mol、1当量)を三臭化ホウ素溶液(5.5ml、5.5mmol、19当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。精製は必要なかった。所望の生成物が定量的収率で得られた。

20

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; MW 293; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.9$, 1H), 3.02 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 159.2, 156.9, 137.4, 131.2, 131.1, 129.1, 127.6, 127.5, 120.4, 119.4, 115.4, 114.9, 112.0; IR: 3327, 2927, 1647, 1599, 1578, 1465 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

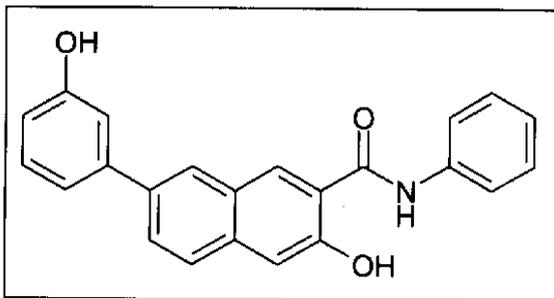
【0454】

113.) 3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-2-ナフトアミド(38)

30

【0455】

【化121】



40

【0456】

方法Gに従って3-メトキシ-7-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-2-ナフトアミド(86mg、0.22mol、1当量)を三臭化ホウ素溶液(4.45ml、4.45mmol、20当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル6/4を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率50%、39mgで得られた。

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3$; MW 355; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11.54 (bs, 1H), 10.14 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.$

50

5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.88 - 6.86 (m, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO): 168.3, 158.4, 156.9, 142.4, 138.5, 136.8, 136.6, 130.4, 130.3, 129.2, 128.5, 127.7, 127.0, 126.6, 125.1, 121.6, 119.2, 118.5, 114.8, 114.1, 111.7; IR: 3371, 3136, 2957, 1694, 1623, 1567, 1499, 1445 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 355 (M+H)⁺

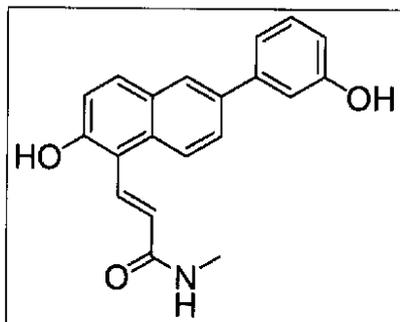
【 0 4 5 7 】

1 1 4 .) (E) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - メチルアクリル - アミド (3 9)

【 0 4 5 8 】

【 化 1 2 2 】

10



20

【 0 4 5 9 】

方法 G に従って (E) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - メチルアクリルアミド (1 2 7 m g 、 0 . 3 7 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (2 . 9 m l 、 2 . 3 1 m m o l 、 8 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 6 0 % 、 7 1 m g で得られた。

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$; MW 319; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.5; ^1H -NMR (CD_3OD): 8.29 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 0.9 Hz, J = 2.5 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 170.8, 158.9, 156.7, 143.5, 137.0, 134.6, 134.0, 132.4, 131.0, 130.3, 127.4, 127.3, 126.0, 124.3, 119.5, 119.4, 115.3, 114.9, 26.7; IR: 3064, 1730, 1643, 1581, 1465 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 320 (M+H)⁺

30

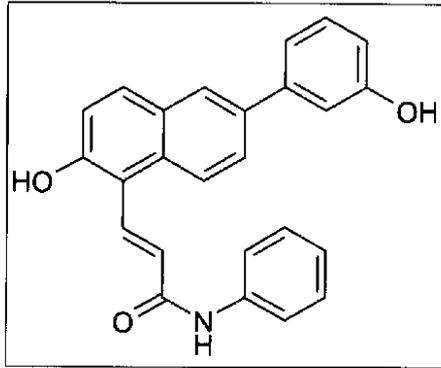
【 0 4 6 0 】

1 1 5 .) (E) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - フェニルアクリル - アミド (4 0)

【 0 4 6 1 】

40

【化 1 2 3】



10

【 0 4 6 2】

方法 G に従って (E) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - フェニルアクリルアミド (50 mg、0.12 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (0.98 mmol、8 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 13%、6 mg で得られた。

20

$C_{25}H_{19}NO_3$; MW 381; R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 90 / 10): 0.6; 1H -NMR (CD_3OD): 8.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); IR: 3353, 1710, 1646, 1575, 1498, 1441 $1/cm$; MS (ESI): 382 (M+H)⁺

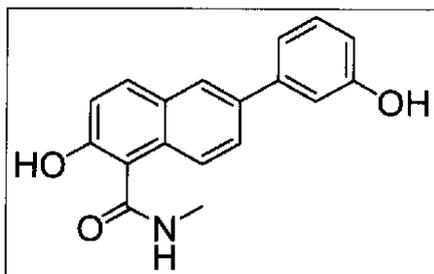
【 0 4 6 3】

116.) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - メチル - 1 - ナフトアミド (41)

30

【 0 4 6 4】

【化 1 2 4】



40

【 0 4 6 5】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1 - ナフトアミド (250 mg、0.78 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (3.89 mmol、5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 98 / 2 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 95%、217 mg で得られた。

$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 95 / 5): 0.4; 1H -NMR (CD_3OD): 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (q, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz

50

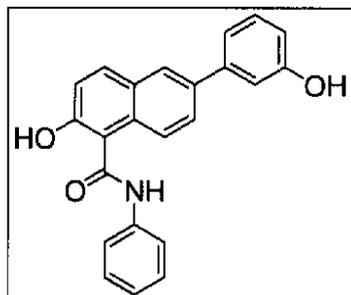
, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.82 (ddd, J = 0.6 Hz, J = 2.2 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H); IR: 3281, 1608, 1580, 1492 1/cm; MS (ESI): 292 (M-H)⁻

【 0 4 6 6 】

1 1 7 .) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - フェニル - 1 - ナフトアミド (4 2)

【 0 4 6 7 】

【 化 1 2 5 】



10

【 0 4 6 8 】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N - フェニル - 1 - ナフトアミド (2 1 7 m g 、 0 . 5 7 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (3 . 3 9 m m o l 、 6 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 2 3 % 、 4 7 m g で得られた。

20

$C_{23}H_{17}NO_3$; MW 355; R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 95/5): 0.4; 1H -NMR (CD_3OD): 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.78 (ddd, J = 0.9 Hz, J = 2.4 Hz, J = 7.9 Hz, 1H); IR: 3271, 1628, 1596, 1494 1/cm; MS (ESI): 356 (M+H)⁺

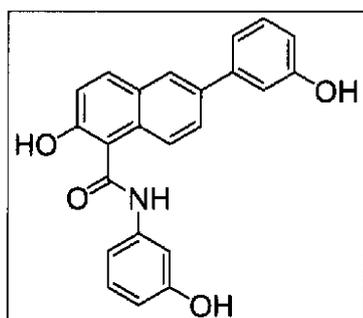
【 0 4 6 9 】

30

1 1 8 .) 2 - ヒドロキシ - N , 6 - ビス (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトアミド (4 3)

【 0 4 7 0 】

【 化 1 2 6 】



40

【 0 4 7 1 】

方法 G に従って 2 - メトキシ - N , 6 - ビス (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトアミド (1 5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (2 . 9 m l 、 2 . 9 m m o l 、 8 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 3 / 7 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 7 5 % 、 1 0 0 m g で得られた。

50

$C_{23}H_{17}NO_4$; MW 371; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール93/7): 0.4; 1H -NMR (CD_3OD): 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (m, 5H), 6.78 (m, 1H), 6.61 (m, 1H); IR: 3278, 1602, 1493 $1/cm$; MS (ESI): 372 (M+H)⁺

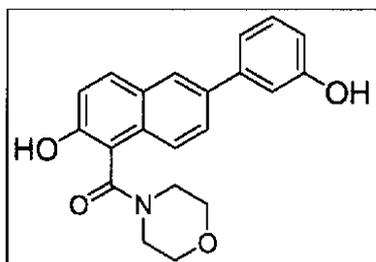
【0472】

119.) (2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル)(モルホリノ)メタノン(44)

【0473】

【化127】

10



【0474】

20

方法Gに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-ナフタレン-1-イル)(モルホリノ)メタノン(195mg、0.52mmol、1当量)を三臭化ホウ素溶液(2.6ml、2.58mmol、5当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン/メタノール95/5を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率93%、169mgで得られた。

$C_{21}H_{19}NO_4$; MW 349; 1H -NMR (CD_3OD): 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (m, 1H); IR: 3216, 2923, 1595, 1575, 1273 $1/cm$; MS (ESI): 348 (M-H)⁻

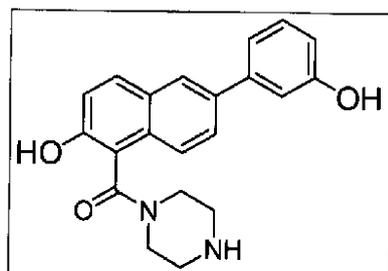
30

【0475】

120.) (2-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(45)

【0476】

【化128】



40

【0477】

方法Gに従ってtert-ブチル4-(2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ナフトイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.42mmol、1当量)を三臭化ホウ素溶液(2.5ml、2.52mmol、6当量)と反応させることによって、この化合物を調製する。カラムクロマトグラフィーによる精製は必要なか

50

った。酢酸エチルで水相を抽出すると、所望の生成物が収率 60%、88mg で得られる。

$C_{21}H_{20}N_2O_3$, MW 348; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール85/15): 0.04; 1H -NMR (CD_3OD): 8.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.6$, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.20 - 3.19 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 187.0, 175.3, 170.0, 152.8, 148.8, 137.9, 132.8, 131.0, 128.2, 124.7, 119.4, 119.0, 114.9; IR: 3219, 1712, 1600, 1492, 1440 $1/cm$; MS (ESI): 349 (M+H)⁺

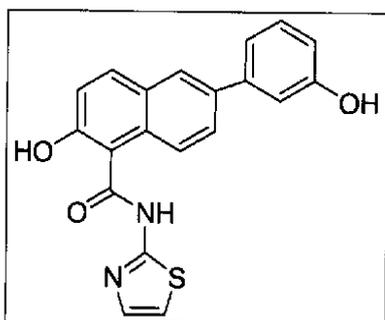
10

【0478】

121.) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (46)

【0479】

【化129】



20

【0480】

方法 G に従って 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (117mg、0.30mmol、1当量) を三臭化ホウ素溶液 (7当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 95/5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が得られた。

30

$C_{20}H_{14}O_3N_2S$, MW 362, 1H -NMR (アセトン- d_6): 10.79 (bs, 1H), 8.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H); IR: 3420, 3310, 3024, 2849, 1558, 1471 $1/cm$; MS (ESI): 361 (M-H)⁻

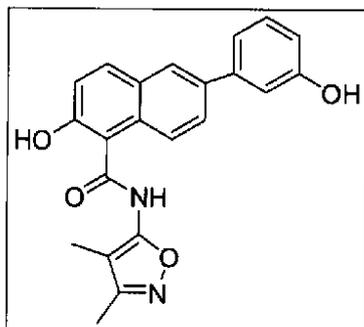
【0481】

122.) N - (3 , 4 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトアミド (47)

40

【0482】

【化 1 3 0】



10

【 0 4 8 3】

対応するメトキシ化合物 (1 3 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (1 5 m l) 溶液に、 $B F_3$ - チオエーテレート (2 . 5 2 m l 、 2 4 m m o l 、 7 5 当量) を添加し、その後室温で 2 4 時間攪拌する。その後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (5 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (5 × 2 5 m l) で抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより蒸発乾固させる。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 9 0 % 、 1 0 8 m g で得られた。

20

$C_{22}H_{18}O_4N_2$, MW 374, 融点: 108 ; 1H -NMR (アセトン- d_6): 9.90 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.89 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); IR: 3410 (OH), 3244 (NH), 1668, 1581 (C=O), 1494 (フェニル) cm^{-1} ; MS (ESI): 373 (M-H) $^-$

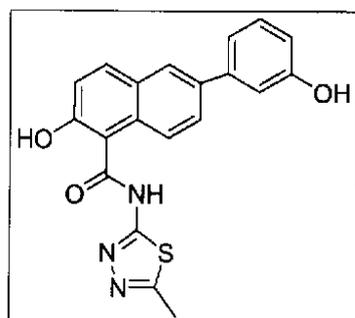
【 0 4 8 4】

1 2 3 .) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (4 8)

【 0 4 8 5】

【化 1 3 1】

30



40

【 0 4 8 6】

方法 G に従って対応するメトキシ化合物 (1 1 7 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (7 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 2 0 % 、 2 3 m g で得られた。

$C_{20}H_{15}O_3N_3S$, MW 377, 融点, 265.6 ; 1H -NMR (アセトン- d_6): 12.30 (bs, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H); IR: 3430, 3210, 2910, 2800, 1

50

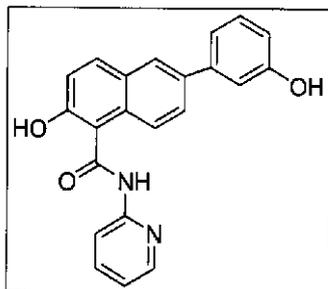
652, 1545, 1491 cm^{-1} ; MS (ESI): 378 (M+H)⁺

【 0 4 8 7 】

1 2 4 .) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (4 9)

【 0 4 8 8 】

【 化 1 3 2 】



10

【 0 4 8 9 】

方法 G に従って対応するメトキシ化合物 (1 1 7 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (7 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 3 6 % 、 3 8 m g で得られた。

20

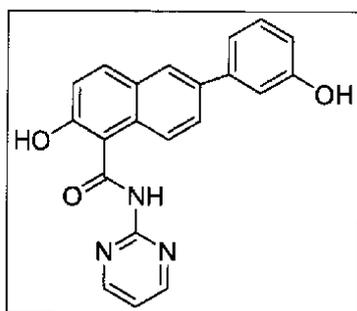
$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$, MW 356, 融点: 140 ; $^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6): 9.79 (bs, 1H), 8.48 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.8$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.86 (m, 1H); IR: 3400, 3260, 2925, 2364, 1647, 1576, 1465, 1434 cm^{-1} ; MS (ESI): 357(M+H)⁺

【 0 4 9 0 】

1 2 5 .) 2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド (5 0)

【 0 4 9 1 】

【 化 1 3 3 】



40

【 0 4 9 2 】

方法 G に従って対応するメトキシ化合物 (1 1 7 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (7 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が収率 5 6 % 、 6 0 m g で得られた。

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$, MW 357, 融点: 156 ; $^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6): 9.90 (bs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H); IR: 3415,

50

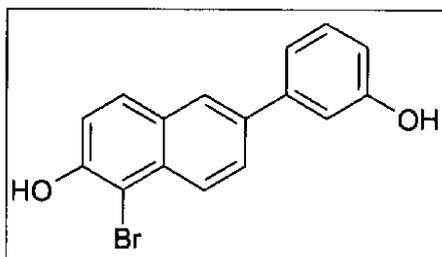
3200, 1696, 1578, 1495, 1435 cm^{-1} ; MS (ESI): 358 (M+H)⁺

【0493】

126.) 1 - ブロモ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール (52)

【0494】

【化134】



10

【0495】

方法 G に従って 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) ナフタレン (500 mg、1.46 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (7.3 ml、7.3 mmol、5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。粗生成物の精製は必要なかった。所望の生成物が定量的収率 (460 mg) で得られた。

20

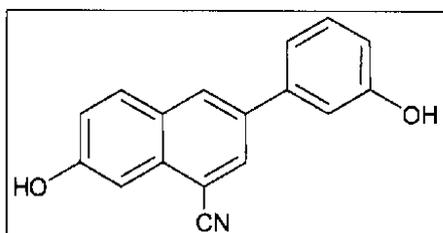
$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$; MW 314/316; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 156.1, 145.8, 140.2, 136.3, 133.5, 132.8, 130.4, 129.5, 129.2, 121.9, 117.8, 117.4, 112.4; IR: 3222, 1595, 1583, 1448, 1207, 1187 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 313/315 (M-H)⁻

【0496】

127.) 7 - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトニトリル (53)

【0497】

【化135】



30

【0498】

7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトニトリル (110 mg、0.39 mmol、1 当量) および塩酸ピリジニウム (4.76 mmol、12.2 当量) を、還流しながら 3 時間沸騰させる。この反応混合物を冷却した後、1 N の HCl を用いて酸性化し、得られた沈殿物をろ過し、少量の酢酸エチルに溶解させる。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。形成された残留物が所望の生成物である (収率 62%、63 mg)。

40

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$; MW 261; R_f 値 (ヘキサン/酢酸エチル7/3): 0.31; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.30 (bs, 1H), 8.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H); IR: 3274, 2239, 1599, 1588 $1/\text{cm}$; MS

50

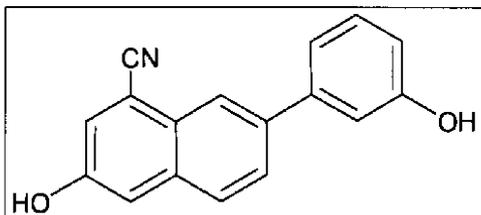
(ESI): 260 (M-H)⁻

【0499】

128.) 3 - ヒドロキシ - 7 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ナフトニトリル (54)

【0500】

【化136】



10

【0501】

3 - メトキシ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトニトリル (100 mg、0.35 mmol、1 当量) および塩酸ピリジニウム (492 mg、4.3 mmol、12.2 当量) を、還流しながら 3 時間沸騰させる。この反応混合物を冷却した後、1 N の HCl を用いて酸性化し、得られた沈殿物をろ過し、少量の酢酸エチルに溶解させる。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で濃縮させる。形成された残留物が所望の生成物である (収率 64%、58 mg)

20

$C_{17}H_{11}NO_2$; MW 261; R_f 値 (ヘキサン/酢酸エチル7/3): 0.21; 1H -NMR (CD_3OD): 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.87 (m, 1H); IR: 3413, 3293, 3204, 2362.2240, 791, 781, 702 $1/cm$; MS (ESI): 260 (M-H)⁻

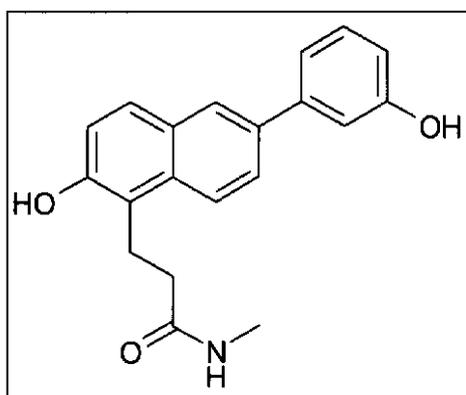
【0502】

129.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフトレン - 1 - イル) - N - メチルプロパン - アミド (55)

30

【0503】

【化137】



40

【0504】

(E) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフトレン - 1 - イル) - N - メチルアクリルアミドを、室温で水素雰囲気下、エタノール / THF 2 / 1 (1.5 ml) 中の $Pd(OH)_2$ を用いて一晩攪拌する。この反応混合物をろ過し、ロータリエバポレーターにより真空中で溶媒を取り除く。所望の生成物が定量的収率で得られた。

50

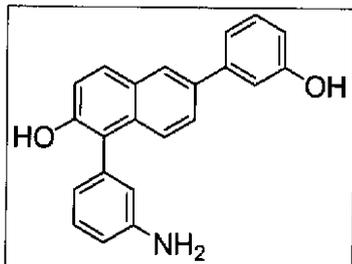
$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール90/10): 0.6; 1H -NMR (CD_3OD): 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.91$ Hz, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.60 - 2.57 (m, 2H); IR: 3272, 2951, 1611, 1494, 1278 $1/cm$; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

【0505】

130.) 1 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール (68)

【0506】

【化138】



10

20

【0507】

方法Gに従って3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) ナフタレン - 1 - イル) ベンゼンアミン (1 g、2.82 mmol、1当量) を三臭化ホウ素溶液 (14.1 ml、14.1 mmol、5当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。処理後、カラムクロマトグラフィーによる精製は必要なく、所望の生成物を定量的収率 (922 mg) で得た。

$C_{22}H_{17}NO_2$; MW 327; R_f 値(ジクロロメタン/メタノール95/5): 0.5; 1H -NMR (CD_3OD): 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 2H), 6.75 - 6.73 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 158.9, 152.4, 148.9, 143.9, 136.6, 134.6, 130.8, 130.2, 130.0, 126.5, 126.4, 126.3, 123.5, 122.1, 119.5, 119.4, 119.3, 115.7, 115.0, 114.8; IR: 3387, 3282 $1/cm$; MS (ESI): 326 (M-H)⁻

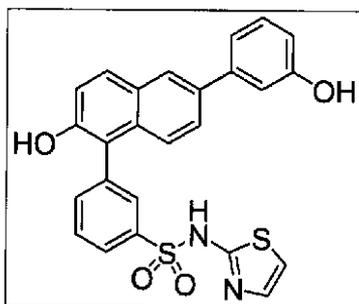
30

【0508】

131.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (69)

【0509】

【化139】



40

【0510】

50

方法 G に従って 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (75 . 3 mg、0 . 15 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (14 . 1 ml、14 . 1 mmol、5 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 92 . 5 / 7 . 5 を用いる分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 27%、19 mg で得られた。

$C_{25}H_{18}N_2O_4S_2$; MW 474; 1H -NMR (CD_3OD): 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 7.03 - 7.02 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.68 - 6.66 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); IR f_{ehlt} ; MS (ESI): 473 (M-H)⁻

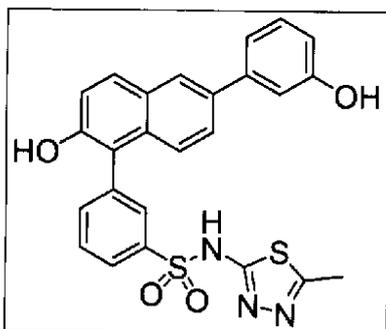
10

【 0511】

132.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (70)

【 0512】

【 化 140】



20

【 0513】

方法 G に従って 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.28 mmol、1 当量) を三臭化ホウ素溶液 (2.8 ml、2.8 mmol、10 当量) と反応させることによって、この化合物を調製する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が収率 47%、64 mg で得られた。

30

$C_{25}H_{19}N_3O_4S_2$; MW 489; 1H -NMR (CD_3OD): 8.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.92 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); IR: 3317, 1541, 1274 $1/cm$; MS (ESI): 490 (M+H)⁺

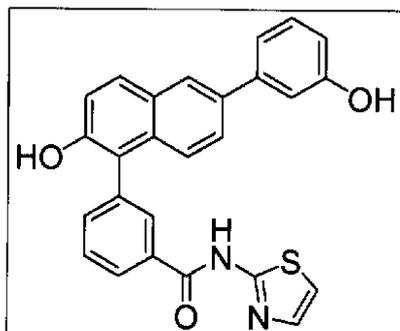
40

【 0514】

133.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (71)

【 0515】

【化 1 4 1】



10

【0 5 1 6】

乾燥 DME 2 ml に窒素雰囲気下で溶解している 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) 安息香酸 (79 mg、0.22 mmol、1 当量) に、塩化チオニル (100 μl) を添加し、この混合物を室温で 2 時間攪拌する。ロータリエバポレーターにより真空中で余分な塩化チオニルを取り除いた後、残留物を乾燥 DME に溶解させ、2 - アミノチアゾール (22.2 mg、0.22 mmol、1 当量) の 0 で冷却した乾燥ジクロロメタン懸濁液に滴下添加する。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後ロータリエバポレーターにより溶媒を除去する。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製すると、所望の化合物が収率 13%、13 mg で得られた。

20

$C_{26}H_{18}N_2O_3S$; MW 438; R_f 値 (ヘキサン / 酢酸エチル 1/1): 0.7; 1H -NMR ($CD_3OD + CDCl_3$ 3 滴): 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H); IR: 3260, 1651, 1599, 1543, 1291 $1/cm$

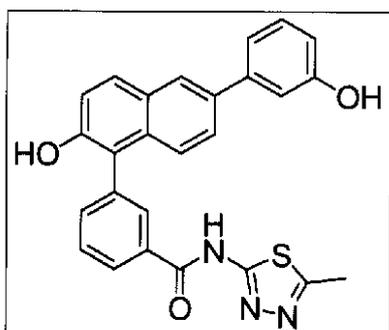
【0 5 1 7】

134.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (72)

30

【0 5 1 8】

【化 1 4 2】



40

【0 5 1 9】

乾燥 DME 5 ml に窒素雰囲気下で溶解している 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) 安息香酸 (220 mg、0.62 mmol、1 当量) に、塩化チオニル (600 μl) を添加し、この混合物を室温で 2 時間攪拌する。ロータリエバポレーターにより真空中で余分な塩化チオニルを取り除いた後、残留物を

50

乾燥 THF に溶解させ、5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (42.6 mg、0.74 mmol、1.2 当量) の 0 で冷却した乾燥ジクロロメタン懸濁液に滴下添加する。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後ロータリエバポレーターにより溶媒を除去する。溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 95/5 を用いるカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製すると、所望の化合物が収率 47%、132 mg で得られた。

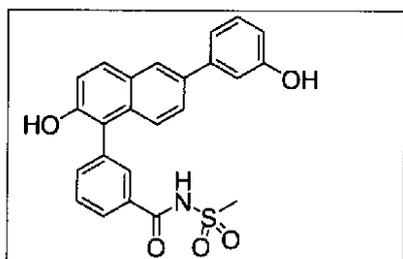
$C_{26}H_{19}N_3O_3S$; MW 453; R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.7; 1H -NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD 3 滴): 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.77 (ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); IR: 3406, 1541, 1247 $1/cm$

【0520】

135.) 3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 1 - イル) - N - (メチルスルホニル) - ベンズアミド (90)

【0521】

【化143】



【0522】

塩酸ピリジニウム (302 mg、1.5 当量) を用いて 3 - (2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - ナフタレン - 1 - イル) - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (80 mg、0.17 mmol、1 当量) を 2 時間還流することによって、この化合物を調製した。冷却後、1 N の HCl を 2 ml 添加し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、真空中で濃縮させた。ジクロロメタン中の 10% のメタノールを用いるカラムクロマトグラフィーによる精製後、所望の化合物が収率 42%、31 mg で得られた。

$C_{24}H_{19}NO_5S$, MW 433, 1H -NMR (CD_3OD + $CDCl_3$ 3 滴): 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 3.8$, $J = 8.8$, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 1.93 (s, 3H); IR: 3265, 1705, 1382, 1275 $1/cm$; MS (ESI): 432 (M-H) $^-$

【0523】

化合物 73 ~ 89 はすべて、方法 H に従って調製した。

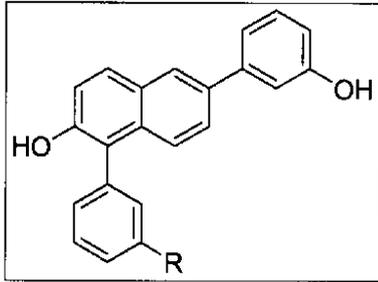
【0524】

THF 2 ml に溶解させた塩化スルホニル (1.2 当量) を、1 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ナフタレン - 2 - オール (25 mg、0.05 mmol、1 当量) およびポリマー結合モルホリン 55 mg の THF 2 ml 溶液に添加する。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。その後、スパチュラー杯分の (spatula-tilful) ポリマー結合 DMA P をすべての反応物に添加し、室温における攪拌をもう一晩継続する。一晩経ったら、化合物 75、77、81 の調製のための反応を次のように処理する。余分な酸塩化物を急冷するために、スパチュラー杯分のポリマー結合トリス (2 - アミノエチル) アミンを添加し、また余分なアミンを冷却するために、スパチュラー杯分のポリマー結合イソシアン酸塩を使用した。ろ過および蒸発の後、分取 HPLC (Water

rs Fraktion Lynx Autopurification System、Varian Inertsil C18カラム50×21mm、粒径3μm、最終期に定組成を伴う勾配、溶媒：アセトニトリル、水、ギ酸(0.01%)0~100%)によって、これらの反応物を精製した。残りの12個の反応物を60 で一晚攪拌し、その後上記5個の反応と同様にして処理した。これらの場合には、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチルの勾配が2/1~1/1であるCombiFlashシステムにより処理を行った。

【0525】

【化144】

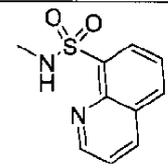
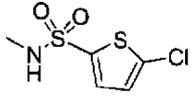
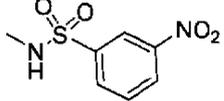
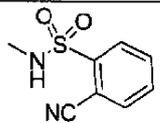
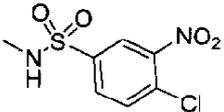
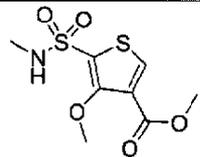
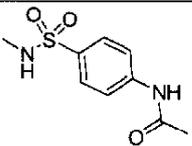
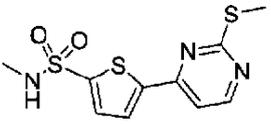
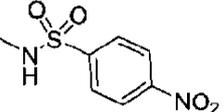
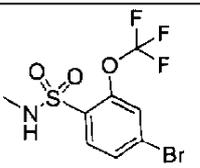
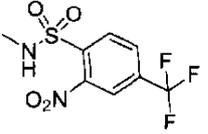


10

【0526】

20

【表 2】

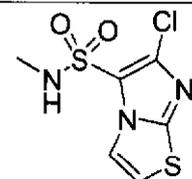
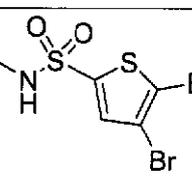
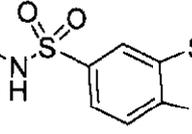
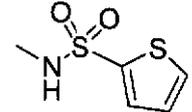
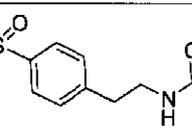
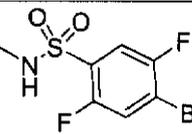
化合物	R	MW	面積ELSD (%)	MS滞留時間	収率[%]
73		518	100	5.88	31
74		507	100	6.14	35
75		512	99.54	5.94	76
76		492	90.12	5.78	84
77		546	100	6.12	83
78		561	100	5.90	19
79		524	99.2	5.43	32
80		597	100	6.15	22
81		512	98.93	5.95	84
82		629	100	6.50	66
83		580	97.93	6.25	18

10

20

30

40

84		547	93.1	5.78	24
85		628	95.93	6.42	21
86		524	100	5.68	42
87		473	100	5.81	45
88		606	100	5.92	43
89		581	99.73	6.23	32

10

20

30

40

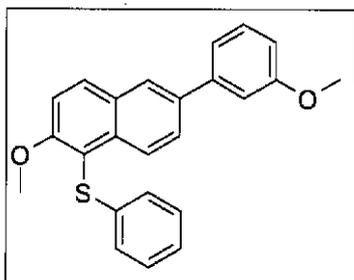
50

【0527】

136.) 2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルファニル)ナフタレン

【0528】

【化145】



【0529】

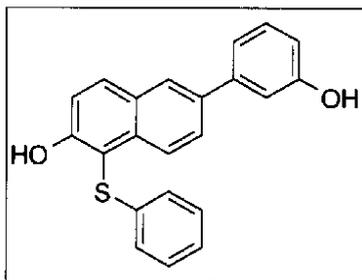
1-プロモ-2-メトキシ-6-メトキシフェニルナフタレン(850mg、2.47mmol、1当量)と、ナトリウムベンゼンチオラート(391mg、2.96mmol、1.2当量)と、無水DMF(10ml)との混合物を、窒素下で11時間還流した。室温まで冷却した後、氷上にこの混合物を注いだ。沈殿物をろ過して取り除き、水で洗浄し、乾燥させた。収率：385mg、42%。

【0530】

137.) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (フェニルスルファニル) - 2 - ナフトール

【0531】

【化146】



10

【0532】

方法Gに従って2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルファニル)ナフトレン(376 mg、1.01 mmol、1当量)を三臭化ホウ素(1Mのシクロヘキサン溶液8 ml、8 mmol、8当量)と反応させることによって、この化合物を調製した。収率：325 mg (94%)。

$C_{22}H_{16}O_2S$; MW 344; 1H -NMR (アセトン- d_6): 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.95 (m, 1H); MS (ESI): 343 (M-H)⁻

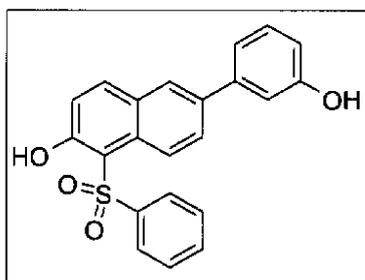
20

【0533】

138.) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 2 - ナフトール (91)

【0534】

【化147】



30

【0535】

6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(フェニルスルファニル)-2-ナフトール(71 mg、0.21 mmol、1当量)の無水ジクロロメタン(10 ml)溶液に、m-CPBA(192 mg、0.82 mmol、3.9当量)のジクロロメタン(10 ml)溶液を0 で滴下添加した。この反応混合物を、最初は0 で1時間攪拌し、次いで室温で12時間攪拌し、続いて氷水に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン:メタノール=95:5)によって精製すると、分析的に純粋な化合物が得られた。収率：38 mg (50%)。

40

$C_{22}H_{16}O_4S$; MW 376; 1H -NMR (アセトン- d_6): 8.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.85 (dt, J = 1.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1H); MS (ESI): 375(M-H)⁻

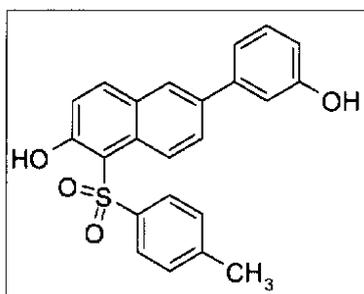
50

【0536】

139.) 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル)スルホニル) - 2 - ナフトール (92)

【0537】

【化148】



10

【0538】

2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - ナフトレン (385 mg, 1.03 mmol, 1当量、1 - プロモ - 2 - メトキシ - 6 - メトキシフェニル) ナフトレンおよび 4 - メチルベンゼンチオラートからの 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (フェニルスルファニル) - 2 - ナフトールと同様に調製し、その後中間化合物のエーテル開裂を行う (方法 G) の無水ジクロロメタン (10 ml) 溶液に、m - CPBA (1.42 g, 8.24 mmol, 8.2当量) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を 0 で滴下添加した。この反応混合物を、最初は 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で 12 時間攪拌し、続いて氷水に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; ジクロロメタン: メタノール = 95:5) によって精製すると、分析的に純粋な化合物が得られた。収率: 80 mg (79%)。

20

C₂₃H₁₈O₄S; MW 390; ¹H-NMR (アセトン-d₆): 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.1 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.87 (m, 1H); MS (ESI): 389(M-H)⁻.

30

【0539】

生物学的データ

1.) 17 - HSD 1 試験アッセイ: Sf9 昆虫細胞 (0.1 μg/ml) から得られた組換えタンパク質を、濃度 1 μM または 100 nM の強力阻害剤の存在下室温で 30 分間、20 mM の KH₂PO₄、pH 7.4 で 30 nM の ³H - エストロンおよび 1 mM の NADPH を用いてインキュベートする。これら化合物の原液を、DMSO (ジメチルスルホキシド) 中で、サンプル中の DMSO の最終的な濃度が 1% となるように調製する。規定のインキュベーション時間の後、トリクロロ酢酸 (終濃度 10%) を添加することによって反応を停止させる。これらのサンプルを、微量滴定プレートにおいて 400 rpm で 10 分間遠心分離し、Waters Symmetrie C18 カラムおよび Waters Sentry Guard カラムを装備している逆相 HPLC に上澄み液を入れる。流量 1 ml/分とし、溶離剤としてアセトニトリル/水 48:52 を用いて、アイソクラティック HPLC 稼働を室温で行う。Packard 製 Flow Scintillation Analyzer によって放射能を測定した。エストロンおよびエストラジオールの全放射能は、以下の式によって算出した。

40

【0540】

【数 1】

阻害剤ありのサンプル中の c p m エストラジオール

(阻害剤ありのサンプル中の c p m エストロン)
+ (阻害剤ありのサンプル中の c p m エストラジオール)

% 転換率 = 100 *

阻害剤なしのサンプル中の c p m エストラジオール

(阻害剤なしのサンプル中の c p m エストロン)
+ (阻害剤なしのサンプル中の c p m エストラジオール)

10

【0541】

これからパーセント阻害率を以下のように算出する。

【0542】

% 阻害率 = 100 - % 転換率 (c p m = カウント毎分)

【0543】

2.) 17 - HSD2 試験アッセイ: Sf9 昆虫細胞 (0.1 μg / ml) から得られた組換えタンパク質を、濃度 1 μM または 100 nM の強力阻害剤の存在下室温で 30 分間、20 mM の K H ₂ P O ₄、pH 7.4 で 30 nM の ³H - エストラジオールおよび 1 mM の N A D + を用いてインキュベートする。これら化合物の原液を、DMSO 中で、サンプル中の DMSO の最終的な濃度が 1% となるように調製する。規定のインキュベーション時間の後、トリクロロ酢酸 (終濃度 10%) を添加することによって反応を停止させる。これらのサンプルを、微量滴定プレートにおいて 400 rpm で 10 分間遠心分離し、Waters Symmetrie C18 カラムおよび Waters Sentry Guard カラムを装備している逆相 HPLC に上澄み液を入れる。流量 1 ml / 分とし、溶離剤としてアセトニトリル / 水 48 : 52 を用いて、アイソクラティック HPLC 稼働を室温で行う。Packard 製 Flow Scintillation Analyzer によって放射能を測定した。パーセント阻害率は、上記式を用いて算出した。結果を以下の表にまとめる。

20

30

【0544】

【表 3】

表1:17 β -HSD試験アッセイ

化合物	HSD1 100 nM	HSD 1 μ M	HSD2 100 nM	HSD2 1 μ M	
1	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
14	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
13	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
15	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	10
16	24.0	56.9	n.d.	n.d.	
12	24.0	56.9	n.d.	n.d.	
17	30.3	57.7	n.d.	n.d.	
3	26	61	n.d.	n.d.	
2	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
18	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
19	91.4	94.0	12.4	16.6	
20	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	20
21	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
22	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
24	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
25	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
22	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
23	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
7	36.3	75.8	n.d.	n.d.	
9	no inh.	18.5	n.d.	n.d.	30
10	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
11	no inh.	12.9	n.d.	n.d.	
8	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
5	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
6	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
4	no inh.	31.6	n.d.	n.d.	
26	14.3	41.7	n.d.	n.d.	
27	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
28	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	40
29	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
30	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
31	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
32	no inh.	19.6	n.d.	n.d.	
33	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
34	no inh.	13.6	n.d.	n.d.	

35	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
36	no inh.	no inh.	n.d.	n.d.	
37	no inh.	18	n.d.	n.d.	
38	17	62	n.d.	n.d.	
39	19.2	57.6	33.9	73.2	
40	no inh.	60.4	28.1	76.9	
55	no inh.	80.0	no inh.	35.8	
41	21.8	76.3	no inh.	21.6	10
42	40.0	80.2	no inh.	16.3	
43	20.5	69.9	no inh.	no inh.	
44	27.8	62.4	n.d.	n.d.	
51	28.8	73.4	n.d.	n.d.	
45	no inh.	44.5	n.d.	n.d.	
46	no inh.	53	n.d.	n.d.	
47	43	70	n.d.	n.d.	
48	n.d.	68	n.d.	24	20
49	37	84	n.d.	n.d.	
50	no inh.	40	n.d.	n.d.	
53	32.3	74.4	18	67	
54	83.0	94.0	n.d.	n.d.	
52	82.9	88.4	19	69	
59	87.4	92.3	66.1	90.3	
60	74.4	85.9	12.2	48.5	
58	83.0	89.1	60.6	92.3	30
61	no inh.	22.1	15.5	51.7	
56	76.2	89.4	22.1	77.2	
57	82.9	92.6	no inh.	40.1	
63	44.7	80.0	no inh.	34.2	
68	74.1	87.3	no inh.	39.1	
65	31.9	64.9	12.4	31.9	
67	no inh.	62.3	24.2	68.0	
62	85.9	89.2	24.3	67.2	
66	35.1	81.5	24.1	63.6	40
64	88.1	90.8	31.1	71.3	
71	66.4	74.7	n.d.	n.d.	
72	62.2	74.0	n.d.	n.d.	
90	16.5	77.3	n.d.	n.d.	
69	87.0	96.3	24	71	
70	82.2	n.d.	n.d.	n.d.	

89	68.0	78.2	n.d.	n.d.
88	76.8	82.4	n.d.	n.d.
73	71.2	80.5	n.d.	n.d.
74	46.4	78.0	n.d.	n.d.
75	72.8	78.9	n.d.	n.d.
76	62.1	79.7	n.d.	n.d.
77	73.2	79.9	n.d.	n.d.
78	63.7	79.2	n.d.	n.d.
79	73.8	80.2	n.d.	n.d.
80	64.7	79.4	n.d.	n.d.
81	71.5	82.9	n.d.	n.d.
82	40.5	78.4	n.d.	n.d.
83	49.8	78.1	n.d.	n.d.
84	66.3	79.3	n.d.	n.d.
85	54.5	77.7	n.d.	n.d.
86	71.6	80.9	n.d.	n.d.
87	71.7	80.6	n.d.	n.d.
91	n.d.	33	n.d.	n.d.
92	n.d.	75	n.d.	n.d.

10

20

no inh.=阻害なし(阻害率10%未満)

n.d=決定されず

30

【0545】

3. エストロゲン受容体結合アッセイ: エストロゲン受容体 および に対する化合物のパーセント結合を、Zimmermannら (Zimmermann, J.ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol.、94: 57~66 (2005)) によって述べられている方法に従って決定した。わずかな変化がもたらされた。すなわち、結合インキュベーションを室温で2時間振盪しながら行い、ヒドロキシアパタイト (HAP) の添加後、混合物を氷上で15分間インキュベートし、5分毎にボルテックスした。結果を表2にまとめる。

【0546】

【表 4】

表2:エストロゲン受容体結合アッセイ

化合物	RBA ER α [%]	RBA ER β [%]
19	0.23	0.80
52	0.081	0.10
56	0.055	0.044
57	0.0013	0.020
58	0.022	0.024
60	0.0068	0.003
64	0.012	0.007
69	0.015	0.010
エストロン	2.1	1.6
エストラジオール	100	100

RBA:相対結合親和性(エストラジオール:100%)

【0547】

4. IC₅₀ 値の決定: IC₅₀ 値の決定は、ヒト胎盤から分離された酵素を用いて行った (Luu - The, V. ら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 55: 581 - 587 (1995)、Sam, K. M. ら、Drug Des. Discov., 15: 157 - 180 (1997))。処理によって得られたミクロソーム分画は酵素 17 β -HSD 2 を含むが、この試験にとって必要な 17 β -HSD 1 は細胞質分画中に見られる。この部分的に精製された 17 β -HSD 1 に、20 mM の KH₂PO₄、pH 7.4 で 10 nM の [³H]-エストロン / 490 nM エストロン、500 μ M の NADH および被験化合物を異なる濃度で添加する。この溶液を、37 $^{\circ}$ C で 30 分間振盪しながらインキュベートする。10 mM の HgCl₂ を添加することによって反応を停止させる。ジエチルエーテル 1 ml を添加し、10 分間振盪した後、6000 rpm で 5 分間サンプルを遠心分離する。エーテル相を移動させ蒸発させる。残留物をアセトニトリルに溶解させ、その中に含まれるエストロン / エストラジオール混合物を HPLC によって分離し、シンチレーション測定によって放射能を決定する。このようにして得られた値を用いると、形質転換エストロンの量およびパーセント阻害率を算出することが可能である。結果を表 3 にまとめる。

【0548】

10

20

30

40

【表 5】

表3:IC₅₀値の決定

化合物	17β-HSD1 IC ₅₀ (nM)	17β-HSD2 IC ₅₀ (nM)	選択性 IC ₅₀ (HSD2)/IC ₅₀ (HSD1)
19	70	5641	80
42	500	4190	8
52	39	583	15
54	840	500	0.6
56	23	540	24
57	20	959	48
58	40	527	13
59	20	1160	58
60	90	2937	33
62	50	458	9
63	140	n.d.	n.d.
64	10	403	40
66	114	n.d.	n.d.
68	50	1760	44
69	7	601	87
70	30	195	6.5
71	60	n.d.	n.d.

n.d.=決定されず

10

20

30

40

50

【0549】

5. CaCo-2アッセイ: CaCo-2細胞培養および輸送試験を、Yee (Yee, S., Pharm. Res., 14:763-766 (1997)) に従って行ったが、わずかな変更がもたらされた。6.3・10⁴細胞/ウェルから1.65・10⁵細胞/ウェルへと播種密度を増大させることによって、培養時間を21日から10日に短縮した。CaCo-2細胞の輸送特性を評価するために、4種の対照化合物(アテノロール、テストステロン、ケトプロフェンおよびエリスロマイシン)を各アッセイにおいて使用した。供与体コンパートメント化合物の初期濃度は50 μM (1%のエタノールまたはDM SOを用いた緩衝液中)であった。60、120および180分後に受容体側から、0および180分後に供与体側からサンプルを採取した。糖タンパク質P (P-gp)の研究では、双方向の実験を行った。吸収性および分泌性透過率(P_{app(a-b)}およびP_{app(b-a)})を決定した。したがって、エリスロマイシンを基質として使用し、ベラパミルをP-gpの阻害剤として使用した。各実験を三度行った。単分子層の完全性(integrity)はTEER(経上皮電気抵抗)を用いて決定し、アッセイ毎の透過率はLucifer Yellowを用いて決定した。CaCo-2輸送実験のすべてのサンプルを、緩衝液(2%の酢酸を用いて1:1)で希釈した後、LC/MS/MSによって分析した。見掛けの透過係数(P_{app})は、以下に示す式(1)によって算出した。式中、dQ/dtは受容体コンパートメントにおける腫瘍(mass)の回復率を示し、Aはtransウェル膜の表面積を示し、c₀は供与体コンパートメントにおける初期濃度を示す。

結果を表4にまとめる。

【0550】

【数2】

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt \cdot A \cdot c_0} \quad (1)$$

【0551】

10

【表6】

表4:CaCo-2アッセイ

化合物	終基底外側濃度 [$\mu\text{M} \pm \text{SD}$]	P_{app} 値 [$\times 10^6 \text{ cm/s}$]	物質収支 [% $\pm \text{SD}$]	透過率
19	6.5 \pm 0.2	8.9	37.5 \pm 3.0	中
42	1.1 \pm 0.1	1.5	7.6 \pm 0.5	中
54	3.7 \pm 0.3	4.4	30.5 \pm 3.1	中
59	11.0 \pm 0.5	13.8	29.9 \pm 2.4	高
68	13.9 \pm 0.8	16.4	52.7 \pm 3.6	高
70	0.9 \pm 0.08	1.5	23.0 \pm 2.3	中

20

【0552】

6. 代謝安定についての試験

LC-MS: LC-MSを行うための出発溶液として、1 mg/mlのアセトニトリル溶液を使用し、このアセトニトリル溶液を、アセトニトリルと10 mMの酢酸アンモニウム/0.1%のギ酸(1:1, v/v)の混合物を用いて10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の終濃度まで希釈した。フルスキャン質量スペクトルをポジティブモードで記録した。以下のパラメータ、イオン源の温度350、キャピラリ電圧3.8 kV、アルゴン0.8 mbarを用いて、特性フラグメントを記録した。

30

【0553】

代謝安定性: 原液(ACN中10 mM)を希釈して、20%のACN中で作用濃度を得る。これらの濃度は、化合物のインキュベーション濃度よりも10倍高い。このアッセイは、ラットの肝臓マイクロソームを用いて行った。

【0554】

40

インキュベーション溶液(180 μl)は、pH7.4のリン酸緩衝液100 mM中0.33 mg/mlタンパク質のマイクロソーム懸濁液90 μl と、NADP再生系(NADP: 1 mM、グルコース-6-リン酸5 mM、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ: 5 U/ml、MgCl₂ 5 mM)90 μl で構成される。

【0555】

37でプレインキュベートしたマイクロソーム/緩衝液混合物に20%のACN中の被験化合物20 μl を添加することによって、反応を開始する。0、15、30および60分後、サンプル溶液を200 μl 抽出し、ACN沈殿反応を施す。サンプル溶液200 μl および校正標準に、内標準(1 μM)を含むACNを200 μl 添加することによって、化合物の分離を行う。10秒間振り、4000 gで遠心分離を行った後、上澄み液のア

50

リコートに LC - MS / MS を施す。物質の損失が代謝によるものであることを確認するために、2つの対照、すなわち、マイクロソーム酵素活性を検証するための参照物質としての7-エトキシマリンを伴う陽性対照と、再生系なしで25分間加熱されたマイクロソームが使用される陰性対照とが含まれる。

【0556】

サンプル中の化合物の量は、時間 $t = 0$ (100%) と比較して残っている化合物のパーセントフラクションとして表される。パーセントフラクションは時間に対してプロットされる。結果を表5にまとめる。

【0557】

【表7】

10

表5:代謝安定についての試験:

化合物	傾き(-k)	相関(R^2)	線形性範囲 (分)	半減期 (分)	固有クリアランス ($\mu\text{l}/\text{分}/\text{mg}$ タンパク質)
59	-0.051	0.991	0 - 30	13.6	339.5
19	-0.055	0.996	0 - 30	12.6	366.9
62	-0.014	0.985	0 - 30	49.8	92.8
70	-0.002	0.923	0 - 30	449.8	10.3
ジアゼパム	-0.017	0.994	0 - 30	40.77	113.3
ジフェンヒドラミン	-0.102	0.999	0 - 30	6.80	679.6

20

【0558】

7 . P 4 5 0 酵素の阻害

【0559】

30

【表 8】

表6:P450スクリーニングアッセイにおける終濃度

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP C19	CYP2D6	CYP3A4
基質	CEC	EFC	MFC	CEC	AMMC	BFC
形成された代謝物	5 μ M	2.5 μ M	75 μ M	25 μ M	1.5 μ M	50 μ M
	CHC	HFC	HFC	CHC	AHMC	HFC
NADP ⁺	1.3 mM	1.3 mM	1.3 mM	1.3 mM	8.2 μ M	1.3 mM
グルコース-6-リン酸	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
MgCl ₂ ·6H ₂ O	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ	0.4 U/ml	0.4 U/ml				
PO ₄ ³⁻ , pH 7.4	100 mM	100 mM	25 mM	50 mM	100 mM	200 mM
酵素	2.5 pmol/ml	5 pmol/ml	5 pmol/ml	2.5 pmol/ml	7.5 pmol/ml	15 pmol/ml
正の対照 (最高濃度)	フラフィリン	トラニルシプロミン	スルファフェナゾール	トラニルシプロミン	キニジン	ケトコナゾール
試験濃度	100 μ M	125 μ M	10 μ M	100 μ M	0.5 μ M	5 μ M
化合物	2 μ M	5 μ M	0.3 μ M	2 μ M	0.02 μ M	0.05 μ M
	20 μ M	50 μ M	3 μ M	20 μ M	0.2 μ M	0.5 μ M

略語:CEC 3-シアノ-7-エトキシマリン、MFC 7-メトキシ-4-トリフルオロ-メチルクマリン、AMMC 3-[2-(N,N-ジエチル-N-メチルアミノ)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン、BFC 7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン、CHC 3-シアノ-7-ヒドロキシマリン、HFC 7-ヒドロキシトリフルオロメチルクマリン、EFC 7-エトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン、およびAHMC 3-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]-7-ヒドロキシ-4-メチルクマリン

【0560】

P450 阻害アッセイ：このアッセイは、96 ウェルプレートで行う。被験化合物を 50 mM の濃度でアセトニトリルに溶解させ、必要に応じて 3% (v/v) 1 N の HCl を添加することによって、化合物の溶解度を増大させることができる。IC₅₀ 値の決定には、最初のウェル内の 50 mM の原液を 50 倍に希釈し、その後ウェル 1 からウェル 8 へと 1:3 希釈を行う。CYP1A2 には、1 mM の原液を使用する。NADP⁺ 再生系とコファクターアセトニトリルミックスとで構成されるコファクターミックスを使用する。アセトニトリルの終濃度は 1% である。

【0561】

37 °C で 10 分のプレインキュベーションの後、予熱酵素 / 基質混合物を添加することによって反応を開始する。200 μ l / ウェルのインキュベーションを 37 °C で 15 分間行う。アセトニトリル 60% と 0.1 M の pH 9 Tris 40% とで構成される原液を 75 μ l / ウェル添加することによって、反応を停止させる。

【0562】

10

20

30

40

50

蛍光測定：Wallac Victorによって蛍光代謝物を決定した。励起および発光波長を表7に示す。

【0563】

【表9】

表7: 励起および発光波長

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP C19	CYP2D6	CYP3A4
代謝物	CHC	HFC	HFC	CHC	AHMC	HFC
励起波長	405 nm	409 nm	405 nm	405 nm	380 nm	405 nm
発光波長	460 nm	530 nm	535 nm	460 nm	460 nm	535 nm

10

【0564】

IC₅₀算出：IC₅₀値の算出は、下記式(2)に従って行った。結果を表8にまとめる。

20

【0565】

【数3】

$$IC_{50} = \frac{(50\% - \text{低}\% \text{阻害})}{(\text{高}\% \text{阻害} - \text{低}\% \text{阻害})} \times (\text{高濃度} - \text{低濃度}) + \text{低濃度} \quad (2)$$

【0566】

【表 10】

表8:CYP酵素についての試験化合物および対照阻害剤のIC₅₀値[μM]

		IC ₅₀ (平均±標準偏差)[μM]					
イソ酵素	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	
59	0.014	5.34	0.15	0.88	22.90	0.221	10
	± 0.00	± 0.391	± 0.03	± 0.03	± 1.85	± 0.002	
19	3.99	13.4	1.05	7.54	32.56	1.58	10
	± 0.25	± 0.45	± 0.02	± 0.51	± 0.72	± 0.04	
62	10.45	10.4	1.25	0.680	40.00	1.07	10
	± 0.29	± 0.14	± 0.07	± 0.056	± 0.08	± 0.05	
54	0.259	自己蛍光	0.224	1.21	自己蛍光	2.05	20
	± 0.010	405 nm	± 0.002	± 0.19	405 nm	± 0.18	
70	37.50	13.60	0.03	8.83	39.35	2.25	20
	± 0.786	± 1.08	± 0.00	± 0.49	± 0.14	± 0.12	
正の対照	フラフィ リン	トラニルシ プロミン	スルファフ ェナゾール	トラニルシ プロミン	キニジン	ケトコナ ゾール	20
	IC ₅₀ [μM]	3.04	6.96	0.250	3.04	0.011	
	± 0.08	± 0.025	± 0.027	± 0.17	± 0.001	± 0.001	

【0567】

8. 生体内薬物動態 (ラット)

単回投与：成熟雄ウイスターラットに化合物68または59を経口投与することで (n = 5、ピピクル：Labrasol / 水 1 / 1)、LC-MS / MSによって血しょうプロファイルを確立した。得られたデータを表9にまとめる。

【0568】

【表 1 1】

表9:雄ウイスターラットへの単回投与

パラメータ	化合物	
	68	59
ドーズ(mg/kg)	50	50
$C_{\max \text{ obs}}$ (ng/kg)	44.1	15.7
C_z (ng/kg)	13.5	18.0
$t_{\max \text{ obs}}$ (h)	2.0	2.0
t_z (h)	8.0	8.0
$t_{1/2z}$ (h)	1.59	1.54
AUC_{0-tz} (ng · h/ml)	336.7	203.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)	336.7	203.4

 $C_{\max \text{ obs}}$ 最高測定濃度 C_z 最後の分析的に定量化可能な濃度 $t_{\max \text{ obs}}$ 最高測定濃度に到達するまでの時間 t_z 分析的に定量化可能な濃度を有する最後のサンプルの抽出までの時間 $t_{1/2z}$ 半減期(濃度対時間曲線の下降部分の傾きから決まる) AUC_{0-tz} 時間 t_z までの濃度対時間曲線より下の面積 $AUC_{0-\infty}$ ∞ にまで外挿された濃度対時間曲線より下の面積

【 0 5 6 9 】

カセット投与方法：カセット投与方法（ビヒクル：Labrasol / 水 1 / 1）では、成体雄ウイスターラット（ $n = 4$ ）に化合物 19、56、57、64 および 68（対照として）を経口投与した。LC - MS / MS によって血しょうプロファイルを確立した。得られたデータを表 10 にまとめる。

【 0 5 7 0 】

【表 1 2】

表10:雄ウイスターラットを用いるカセット投与

パラメータ	化合物				
	68	19	56	57	64
ドーズ(mg/kg)	10	10	10	10	10
$C_{\max \text{ obs}}$ (ng/kg)	43.2	2226.5	860.5	843.7	110.0
C_z (ng/kg)	0.38	159.06	114.57	557.27	66.58
$t_{\max \text{ obs}}$ (h)	2.0	6.0	4.0	6.0	2.0
t_z (h)	24.0	24.0	24.0	10.0	10.0
$T_{1/2z}$ (h)	2.4	4.4	5.9	0.9	1.1
AUC_{0-tz} (ng · h/ml)	539.0	29693.8	11701.5	10680.6	1331.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)	540.3	30698.0	12669.3	10680.6	1331.6

凡例は表9を参照のこと。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/053672
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/015 A61K31/498 A61P15/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/095286 A (WYETH CORP [US]; TESCONI MARC S [US]; KU MANNCHING SHERRY [US]) 23 August 2007 (2007-08-23) claim 1 page 20, line 29	1-10, 12
X	WO 03/051805 A (WYETH CORP [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application claims 1, 17, 29	1-10, 12
X	EP 0 702 962 A (LILLY CO ELI [US]) 27 March 1996 (1996-03-27) page 5, line 30 - line 36	1, 7-10, 12
Y	WO 2005/047303 A (SOLVAY PHARM GMBH [DE]) 26 May 2005 (2005-05-26) claims 37, 39	1-10, 12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the International filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		'T' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 Juni 2008		23/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentleaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baurand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053672

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/12540 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD [JP]; YOSHIHAMA MAKOTO [JP]; NAKAKOSHI MAS) 18 March 1999 (1999-03-18) abstract -----	1-10,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/053672

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

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:

see extra sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

see annex

- 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2008/053672
--

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-10, 12

Compounds having the structure (I) and their use for the treatment of endometriosis, endometrial cancer, adenomyosis, breast cancer and ovarian cancer.

2. Claim 11

Method for producing compounds having the structure (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/053672

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007095286	A	23-08-2007	AR 059574 A1	16-04-2008
			AU 2007215131 A1	23-08-2007
			CA 2641116 A1	23-08-2007
			EP 1984028 A2	29-10-2008
WO 03051805	A	26-06-2003	AU 2002361659 A1	30-06-2003
			BR PI0215042 A	06-06-2006
			CA 2470109 A1	26-06-2003
			CN 1738788 A	22-02-2006
			EP 1453782 A2	08-09-2004
			JP 2005538924 T	22-12-2005
			MX PA04005629 A	06-12-2004
			RU 2314283 C2	10-01-2008
			EP 0702962	A
WO 9609052 A1	28-03-1996			
US 5658931 A	19-08-1997			
WO 2005047303	A	26-05-2005	AT 407139 T	15-09-2008
			AU 2004289459 A1	26-05-2005
			BR PI0416551 A	27-02-2007
			CA 2545704 A1	26-05-2005
			DK 1685150 T3	01-12-2008
			JP 2007510697 T	26-04-2007
			KR 20060121171 A	28-11-2006
WO 9912540	A	18-03-1999	AU 9001698 A	29-03-1999
			JP 4166433 B2	15-10-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP2008/053672

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/015 A61K31/498 A61P15/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2007/095286 A (WYETH CORP [US]; TESCONI MARC S [US]; KU MANNCHING SHERRY [US]) 23. August 2007 (2007-08-23) Anspruch 1 Seite 20, Zeile 29	1-10,12
X	WO 03/051805 A (WYETH CORP [US]) 26. Juni 2003 (2003-06-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,17,29	1-10,12
X	EP 0 702 962 A (LILLY CO ELI [US]) 27. März 1996 (1996-03-27) Seite 5, Zeile 30 - Zeile 36	1,7-10, 12
Y	WO 2005/047303 A (SOLVAY PHARM GMBH [DE]) 26. Mai 2005 (2005-05-26) Ansprüche 37,39	1-10,12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juni 2008		23/12/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Baurand, Petra

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/053672

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Batr. Anspruch Nr.
Y	WO 99/12540 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD [JP]; YOSHIHAMA MAKOTO [JP]; NAKAKOSHI MAS) 18. März 1999 (1999-03-18) Zusammenfassung -----	1-10,12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/053672**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:
see annex

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008 /053672

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-10,12

Verbindungen mit der Struktur (I) und deren Verwendung zur Behandlung von Endometriose, Endometriumkarzinom, Adenomyosis, Brustkrebs und Eierstockkarzinom

2. Anspruch: 11

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit der Struktur (I)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/053672

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007095286 A	23-08-2007	AR 059574 A1	16-04-2008
		AU 2007215131 A1	23-08-2007
		CA 2641116 A1	23-08-2007
		EP 1984028 A2	29-10-2008
WO 03051805 A	26-06-2003	AU 2002361659 A1	30-06-2003
		BR PI0215042 A	06-06-2006
		CA 2470109 A1	26-06-2003
		CN 1738788 A	22-02-2006
		EP 1453782 A2	08-09-2004
		JP 2005538924 T	22-12-2005
		MX PA04005629 A	06-12-2004
		RU 2314283 C2	10-01-2008
EP 0702962 A	27-03-1996	AU 3643095 A	09-04-1996
		WO 9609052 A1	28-03-1996
		US 5658931 A	19-08-1997
WO 2005047303 A	26-05-2005	AT 407139 T	15-09-2008
		AU 2004289459 A1	26-05-2005
		BR PI0416551 A	27-02-2007
		CA 2545704 A1	26-05-2005
		DK 1685150 T3	01-12-2008
		JP 2007510697 T	26-04-2007
WO 9912540 A	18-03-1999	AU 9001698 A	29-03-1999
		JP 4166433 B2	15-10-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	C S P	4 C 0 5 6
C 0 7 D 333/16	(2006.01)	C 0 7 D 333/16		4 C 0 6 3
C 0 7 D 239/26	(2006.01)	C 0 7 D 239/26		4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64		4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/145	(2006.01)	A 6 1 K 31/145		4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375		4 H 0 0 6
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z	
A 6 1 K 31/19	(2006.01)	A 6 1 K 31/19		
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453		
C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	Z	
C 0 7 D 209/12	(2006.01)	C 0 7 D 209/12		
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404		
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47		
C 0 7 D 215/20	(2006.01)	C 0 7 D 215/20		
C 0 7 D 215/14	(2006.01)	C 0 7 D 215/14		
C 0 7 D 213/65	(2006.01)	C 0 7 D 213/65		
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166		
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165		
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/46		
C 0 7 D 277/46	(2006.01)	A 6 1 K 31/426		
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	C 0 7 D 261/14		
C 0 7 D 261/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/42		
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 285/12	F	
C 0 7 D 285/135	(2006.01)	A 6 1 K 31/433		
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	C 0 7 D 213/75		
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402		
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/277		
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/136		
A 6 1 K 31/136	(2006.01)	C 0 7 D 277/52		
C 0 7 D 277/52	(2006.01)	C 0 7 D 285/12	E	
C 0 7 D 285/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/18		
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	C 0 7 D 215/36		
C 0 7 D 215/36	(2006.01)	C 0 7 D 333/34		
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 333/38		
C 0 7 D 333/38	(2006.01)	C 0 7 D 409/04		
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 3 1	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/429		
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	A 6 1 K 31/428		
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	C 0 7 D 277/62		
C 0 7 D 277/62	(2006.01)	A 6 1 K 31/10		
A 6 1 K 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 5/24		
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 15/00		
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	

A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 C 39/14
C 0 7 C 39/14	(2006.01)	C 0 7 C 37/18
C 0 7 C 37/18	(2006.01)	C 0 7 C 65/105
C 0 7 C 65/105	(2006.01)	C 0 7 C 51/353
C 0 7 C 51/353	(2006.01)	C 0 7 C 311/08
C 0 7 C 311/08	(2006.01)	C 0 7 C 303/40
C 0 7 C 303/40	(2006.01)	C 0 7 C 235/48
C 0 7 C 235/48	(2006.01)	C 0 7 C 231/12
C 0 7 C 231/12	(2006.01)	C 0 7 C 235/56
C 0 7 C 235/56	(2006.01)	C 0 7 C 235/34
C 0 7 C 235/34	(2006.01)	C 0 7 C 235/58
C 0 7 C 235/58	(2006.01)	C 0 7 C 39/38
C 0 7 C 39/38	(2006.01)	C 0 7 C 255/53
C 0 7 C 255/53	(2006.01)	C 0 7 C 253/30
C 0 7 C 253/30	(2006.01)	C 0 7 C 215/78
C 0 7 C 215/78	(2006.01)	C 0 7 C 213/08
C 0 7 C 213/08	(2006.01)	C 0 7 C 311/51
C 0 7 C 311/51	(2006.01)	C 0 7 C 323/21
C 0 7 C 323/21	(2006.01)	C 0 7 C 319/20
C 0 7 C 319/20	(2006.01)	C 0 7 C 317/22
C 0 7 C 317/22	(2006.01)	C 0 7 C 315/04
C 0 7 C 315/04	(2006.01)	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ハートマン, ロルフ
ドイツ連邦共和国 ザールブリュッケン 6 6 1 3 3, オーフ デム コールベルグ 1 7

(72)発明者 フロツシャー, マーティン
ドイツ連邦共和国 ズルツバッハ 6 6 2 8 0, ジーゲルシュトラッセ 1 6

(72)発明者 オーベルウィンクラー, サンドリン
ドイツ連邦共和国 ブリースカステル 6 6 4 4 0, イン デル ファルデル 1 2

(72)発明者 ジーグララー, エリカ
ドイツ連邦共和国 フェルクリンゲン 6 6 3 3 3, モーゼルシュトラッセ 6 3

(72)発明者 メッシンジャー, ジョセフ
ドイツ連邦共和国 ハノーバー 3 0 1 7 3, ハンス - ボークラー - アレー 2 0

(72)発明者 トール, ハインリッチ - ハバート
ドイツ連邦共和国 ハノーバー 3 0 1 7 3, ハンス - ボークラー - アレー 2 0

Fターム(参考) 4C023 BA07 HA05

4C031 BA05 DA01 HA07

4C033 AD13 AD15 AD17 AD18 AD20

4C036 AD08 AD16 AD21 AD22

4C055 AA01 BA01 BA02 BA42 BA53 BB02 BB04 BB08 CA01 CA02

CA03 CA08 CA16 CA42 CB15 DA01 FA03

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA03 FB11 FC01

4C063 AA01 BB01 CC92 DD29 EE01

4C072	AA01	BB02	CC02	CC16	DD05	EE13	FF05	GG07	UU01	
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BB02	BC13	BC17	BC21	BC28	BC42
	BC67	BC73	BC82	BC85	CB27	MA01	MA04	MA52	NA14	ZA81
	ZB26	ZC20								
4C204	BB01	BB09	CB03	DB07	EB02	FB01	GB26			
4C206	AA01	AA02	AA03	CA17	DA17	FA31	GA02	GA07	GA13	GA22
	GA31	HA14	JA11	JA20						
4H006	AA01	AA03	AB27	AC24	QN30	TA02	TA04	TC32		