

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4902976号
(P4902976)

(45) 発行日 平成24年3月21日 (2012.3.21)

(24) 登録日 平成24年1月13日 (2012.1.13)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 319/08

(2006.01)

F I

C O 7 D 319/08

C S P

請求項の数 2 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2005-234840 (P2005-234840)
 (22) 出願日 平成17年8月12日 (2005.8.12)
 (65) 公開番号 特開2006-56887 (P2006-56887A)
 (43) 公開日 平成18年3月2日 (2006.3.2)
 審査請求日 平成20年5月7日 (2008.5.7)
 (31) 優先権主張番号 102004039876.3
 (32) 優先日 平成16年8月17日 (2004.8.17)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 504419760
 ランクセス ドイチュラント ゲゼルシャ
 フト ミット ベシュレンクテル ハフツ
 ング
 Lanxess Deutschland
 GmbH
 ドイツ連邦共和国 レーファークーゼン (番地なし)
 D-51369 Leverkusen,
 Germany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

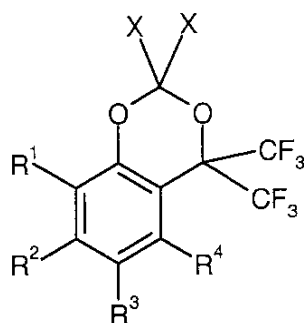
(54) 【発明の名称】 フッ素化された 1, 3-ベンゾジオキサン、その製造及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

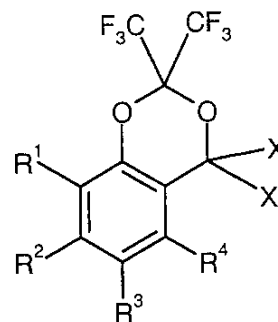
【請求項 1】

一般式 (I - a) 又は (I - b)

【化 1】



(I-a)



(I-b)

【式中、

R^1 、 R^2 、 R^4 は H であり、かつ R^3 は H、 NO_2 、 NH_2 又は $NH-C(O)-$ アルキルであり、

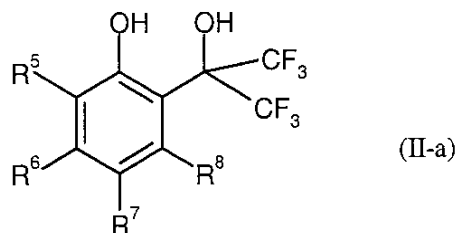
X は H、Cl 又は F である】の化合物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、

d) 一般式 (II-a)

【化 2】



10

[式中、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 はそれぞれ請求項 1 で R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 について定義されたものである] のジヒドロキシ化合物と置換又は非置換のジハロメタン、又はホルムアルデヒドとを反応させること、

e) 引き続きメチレン基に対して塩素化すること、及び

f) 引き続きメチレン基に対してフッ素化すること

を特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

フッ素化された 1, 3 - ベンゾジオキサン、特に相応のアミノベンゾジオキサンは生命科学の有効成分、特に癌療法における医薬品有効成分の合成のための有用な中間体である。

【0002】

本発明は、新規のフッ素化されたアキラル性の 1, 3 - ベンゾジオキサン及びその製造方法及び使用に関する。

【背景技術】

【0003】

30

フッ素化された 1, 3 - ベンゾジオキサンの分野では、今日までに知られる化合物に限っては、2つの異なる置換基をメチレン炭素の 1 つに有し、かつ / 又は該化合物は医薬品有効成分のための構成単位として使用するのに十分な親油性を有さない (DE - A 1 6 4 3 3 8 2 号)。立体中心を有する化合物の場合には、更に使用する前に費用をかけて都合の悪いエナンチオマーを分離する必要がある。

【特許文献 1】DE - A 1 6 4 3 3 8 2 号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、近年の技術水準で満足に解決できなかったエナンチオマー分離の問題を回避し、そして更に加工して医薬品有効成分を得るのに好適なフッ素化された 1, 3 - ベンゾジオキサンを提供する必要がある。

40

【0005】

このように、本発明の課題は、費用をかけて都合の悪いエナンチオマーを分離する必要がなく、そして例えば更に加工して癌療法用の医薬品有効成分を得るのに適した好適なフッ素化された 1, 3 - ベンゾジオキサンを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

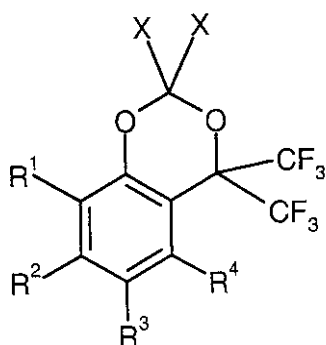
驚くべきことに、新規の合成手法を用いると、キラリティーの問題は別の同一の置換基をそのメチレン基に導入することによって回避でき、そして有効成分の分子において親油

50

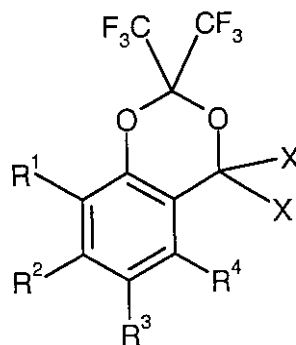
性を高めることができた。幾つかの合成段階で、一般式 (I - a) 又は (I - b)

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



(I-a)



(I-b)

10

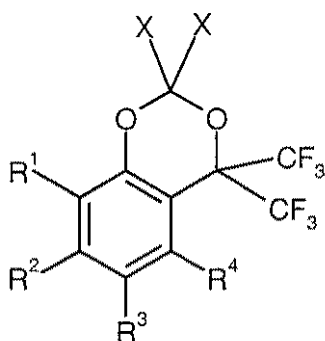
の数多くの化合物を得ることができる。

【 0 0 0 8 】

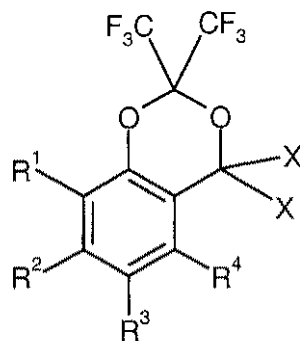
従って本発明は、一般式 (I - a) 又は (I - b)

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



(I-a)



(I-b)

30

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに無関係に、H、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、ハロゲン、直鎖状又は分枝鎖状の、場合により部分的にフッ素化されているか又は過フッ素化されている $C_1 \sim C_4$ - アルキル基、直鎖状又は分枝鎖状の、場合により部分的にフッ素化されているか又は過フッ素化されている $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基、CHO、COOH、COOR、 SO_2CH_3 、 SO_2Hal 、置換又は非置換のフェニル又はピリジル基、フル

40

オロカルボニル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、フェノキシ、イソシアナト、 SO_2F 及びジフルオロクロロメチル基であり、その際、R は $C_1 \sim C_4$ - アルキル基であり、かつ Hal はハロゲン基であり、

X は H、Cl 又は F、有利には F である] の化合物を提供する。

【 0 0 1 0 】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は互いに無関係に、H、CN、 NO_2 、 NH_2 、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、CHO、COOH、COOR 又は SO_2CH_3 であり、その際、R は有利には $C_1 \sim C_4$ - アルキル基である。

【 0 0 1 1 】

本発明の有利な実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の基の少なくとも 1 つは H と

50

は異なる。

【 0 0 1 2 】

本発明の更に有利な実施態様では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の基の少なくとも 1 つは無関係に、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 Br 、 CHO 、 $COOH$ 、 $COOR$ 又は SO_2CH_3 、有利には NO_2 又は NH_2 であり、その際、 R は $C_1 \sim C_4$ - アルキル基であり、そして全ての他の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の基はそれぞれ無関係に、 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 又は CF_3 である。

【 0 0 1 3 】

特に記載がない限り、本発明の文脈中での $C_1 \sim C_4$ - アルキル及び $C_1 \sim C_4$ - アルコキシは有利にはそれぞれ無関係に、直鎖状の、環式の、分枝鎖状の又は非分枝鎖状のアルキル基及びアルコキシ基であり、これらは場合により更に置換されていてよい。

10

【 0 0 1 4 】

例えば $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、より有利にはメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル又は t - ブチルである。

【 0 0 1 5 】

例えば $C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、有利にはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 n - プロポキシ、 n - ブトキシ又は t - ブトキシである。

【 0 0 1 6 】

特に記載がない限り、本発明の文脈中でのハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。例えばハロゲンは有利には、フッ素、塩素又は臭素、より有利にはフッ素又は塩素である。

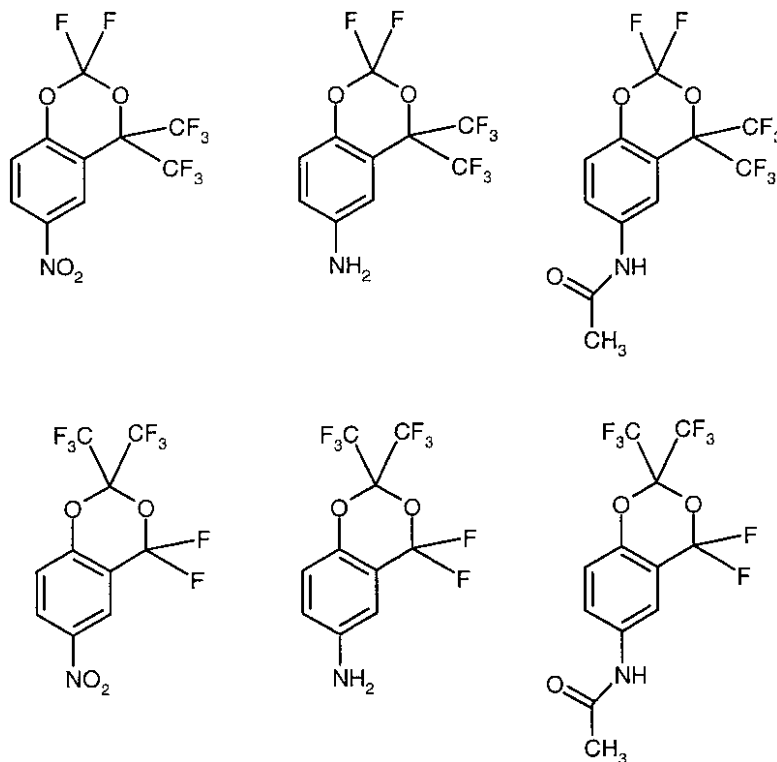
20

【 0 0 1 7 】

本発明による 1, 3 - ベンゾジオキサンの化合物の例は以下の通りである：

【 0 0 1 8 】

【 化 3 】



30

40

【 0 0 1 9 】

殆どの公知の化合物とは異なって、本発明による一般式 (I - a) 又は (I - b) の化合物はアキラル性なので、エナンチオマー分離の問題はその製造において生じない。従っ

50

て本発明による化合物は公知のキラル化合物よりも簡単に製造できる。

【 0 0 2 0 】

一般式 (I - a) の化合物は、例えばフェノールとヘキサフルオロアセトンとの反応から出発して、ケタールを得て、引き続きジハロメタン、ホルムアルデヒド又は他の C_1 単位との環形成反応を行うことができる。メチレン基での引き続いての塩素化及び後続のフッ素化により本発明による化合物が得られ、次いで該化合物に場合により芳香環上での置換を行ってよい。芳香環上の置換基の更なる反応、例えば酸化、還元、エステル化又はアミド化なども可能である。

【 0 0 2 1 】

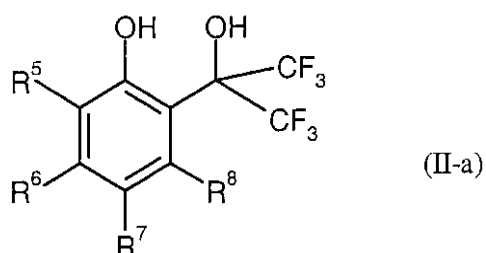
従って更に本発明は、本発明による化合物の製造方法であって、

10

a) 一般式 (I I - a)

【 0 0 2 2 】

【 化 4 】



20

[式中、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 はそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 について定義したものである] のジヒドロキシ化合物と置換又は非置換のジハロメタン、ホルムアルデヒド又は他の C_1 単位とを反応させること、

b) 引き続きメチレン基で場合により塩素化すること、及び

c) 引き続きメチレン基でフッ素化すること

を特徴とする方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

既に詳説したように、一般式 (I) のケタールは、例えばフェノールとヘキサフルオロアセトンとの反応によって製造できる。

30

【 0 0 2 4 】

一般式 (I - b) の化合物は、例えばオルト位にヒドロキシ基又はハロゲンをもつヒドロキシベンジル又はハロベンジルから出発して、それとヘキサフルオロアセトンとを反応させ、そして引き続き酸を用いるか又はブッフバルト (Buchwald) 条件下に、すなわち例えば触媒としてパラジウム (ジベンジリデンアセトン) 及びトリス (*t* - ブチル) ホスフィンを用いて沸騰トルエン中で、かつ塩基としてナトリウム *t* - ブトキシドを用いて閉環反応を行うことによって製造できる。塩素化と塩素 - フッ素交換を介した更なる誘導体化は一般式 (I - a) の化合物の製造と同様に実施される。

【 0 0 2 5 】

40

塩素化は、例えば一連の塩素化剤、例えば塩素、 PCl_3 、 PCl_5 及びその組合せ物を用いて実施してよい。しかしながら、塩素化を塩素を用いて、より有利には水銀蒸気灯による照射を行いながら実施することが好ましい。塩素化は、その物質自体でも又は少なくとも 1 種の溶剤中でも、 ± 30 の少なくとも 1 種の温度で、使用される物質又は任意の溶剤の沸点より高い温度又は沸点未満の温度で実施される。

【 0 0 2 6 】

有利には、使用される溶剤は、塩素化条件下に、塩素化剤、特に塩素に対して不活性な溶剤である。これらの溶剤は、例えばハロゲン化溶剤、例えばクロロベンゾトリフルオリド、ジクロロベンゾトリフルオリドである。

【 0 0 2 7 】

50

フッ素化は、一連のフッ素化剤、例えばHF、アルカリ金属及び遷移金属のフッ化物及び主族元素のフッ化物、例えばKF又は SbF_3 或いは $R^4N^+F^-$ 型〔式中、Rは $C_1 \sim C_4$ - アルキルである〕のフッ化アンモニウムを用いることによって実施できる。しかしながら、無水HFによりフッ素化を実施することが好ましい。更に、フッ素化を、例えば - 10 ~ 20 で、より有利には過剰の無水HFを用いて実施することが好ましい。

【0028】

ベンゾジオキサン系の芳香環中の置換基及び官能基の前記の変更は三種の手法によって達成できる。一つは、全合成を通して分子上で非電荷に留まる種々の置換基を有するフェノール反応物を提供することであり、これは後に更なる誘導体に適宜変換できる。非対称の出発化合物の場合に位置選択性を保証しうるために、幾つかの場合にオルト位に可逆的な保護基を導入してから、ヘキサフルオロアセトンと反応させることが賢明である。芳香環上に特定の置換型を達成するのに利用できる更なる可能性は、完成したフッ素化された1, 3 - ベンゾジオキサン系における求電子性置換、例えばニトロ置換の可能性であり、その置換型からアミノ基への還元、引き続いてのアミドへの変換を介する更なる誘導体化が可能である。第三の可能性は完成したフッ素化された1, 3 - ベンゾジオキサン系に対する、例えばリチウムアルキルによる求核攻撃、引き続いての有機金属化合物の古典的な誘導体化である。

【0029】

従って本発明は更に本発明による化合物の製造方法であって、芳香環上での置換及び/又は芳香環上に存在する任意の置換基の少なくとも1つに対する反応を前記のフッ素化の後か、又は前記の本発明による化合物の製造方法の他の段階でのいずれかで実施する方法を提供する。

【0030】

更に本発明は、本発明による化合物の製造方法であって、一般式(I - a)又は(I - b)の化合物を芳香環上で置換し、かつ/又は芳香環上に存在する任意の置換基の少なくとも1つに対して反応を実施する方法を提供する。

【0031】

本発明による化合物は、特に癌療法のための医薬品有効成分における中間体又は構成単位として使用するのに極めて適している。

【実施例】

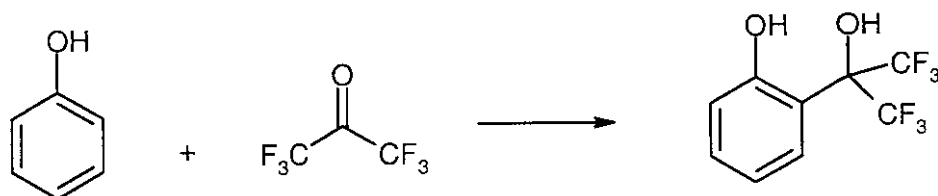
【0032】

実施例1:

a) 2 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] フェノールの製造

【0033】

【化5】



【0034】

94.11 g (1000ミリモル) のフェノール及び166.02 g (100ミリモル) の $AlCl_3$ を1200 ml の1, 2 - ジクロロエタン中に初充填し、そして - 35 に冷却した。この温度で、予め計算された量の166.02 g (1000ミリモル) のヘキサフルオロアセトンをポンベから計量供給した。引き続き反応混合物を室温(20、RT)に至らしめ、そして室温で更に36時間攪拌した。反応フラスコを引き続き N_2 ですすぎ、排ガスを水を含有する洗浄瓶中に導通させた。残りの反応溶液の後処理のために

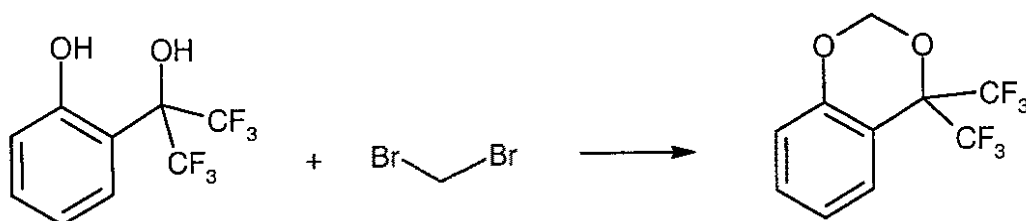
、500mlの水を慎重に添加し、そして該混合物を十分に攪拌した。引き続き有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を回転蒸発器上で除去した。これにより残留物が晶出した。精製のために、生じた結晶をn-ヘキサン中でスラリー化させ、濾過分離し、そして230g(842ミリモル、収率：理論値の82.4%)の白色の結晶性固体が得られた。

【0035】

b) 4,4-ビス(トリフルオロメチル)-4H-1,3-ベンゾジオキサンの製造

【0036】

【化6】



10

【0037】

100.00g(380ミリモル)の実施例1a)からの生成物及び111.67g(1920ミリモル)のフッ化カリウムを1200mlの無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中に初充填し、そして130℃に加熱した。75分間にわたり、73.51g(420ミリモル)のジブロモメタンを計量供給し、そして該混合物を更に2時間攪拌した。完全な変換を確認するためにGCによる監視を用いた。室温に冷却した後に、反応混合物を3lの蒸留水と混合した。引き続き該混合物を分離させ、そしてその都度、300mlのメチルt-ブチルエーテル(MTBE)で3回抽出し、有機相を合し、100mlの1MのNaOH水溶液で1回洗浄し、1lの蒸留水で2回洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を回転蒸発器上で除去した。赤色の液体が得られた。水平凝縮装置を通して6.7ミリバールと頂部温度68℃で蒸留した後に、57g(205ミリモル、収率：純度98%で理論値の52.86%)の生成物が澄明な液体として留出した。

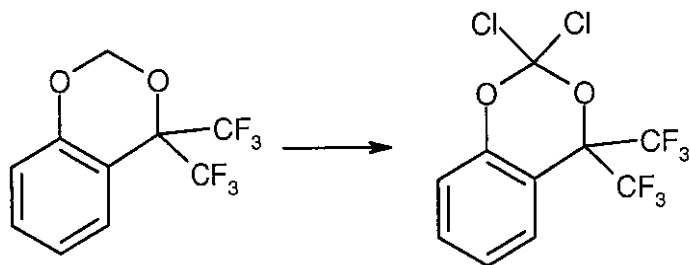
20

【0038】

c) 4,4-ビス(トリフルオロメチル)-4H-1,3-ベンゾジオキサンの塩素化による2,2-ジクロロ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-4H-1,3-ベンゾジオキサンの製造

【0039】

【化7】



40

【0040】

57g(205ミリモル)の実施例1b)からの生成物を初充填し、5g(37ミリモル)の PCl_3 を添加し、そして塩素を165℃で6時間にわたり水銀蒸気灯を照射しながら導入した。5.6~5ミリバール、浴温130℃及び頂部温度80~85℃で、二塩素化合物を小さな水平凝縮装置で蒸留した。収量：34g(99.7ミリモル、純度86%で理論値の41.77%)の無色の液体。

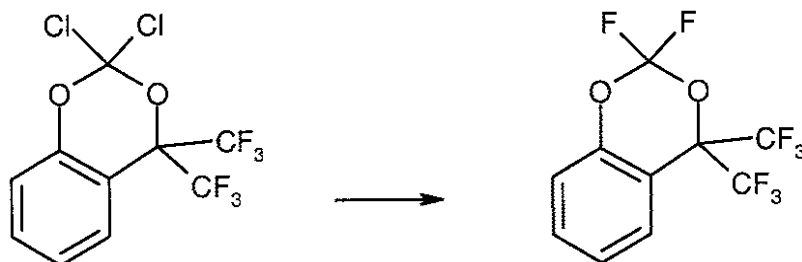
【0041】

50

d) 2, 2 - ジクロロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキサン
のフッ素化による 2, 2 - ジフルオロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル)
- 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキサンの製造

【0042】

【化8】



10

【0043】

150 ml の無水 HF を - 4 で初充填し、そして 34 g (99.70 ミリモル) の実施例 1 c) からの生成物を - 5 で HCl 発生に応じて滴加した。ガス発生が減ったら、温度を室温に至らしめ、そして該混合物を更に 4 時間撹拌した。引き続き該反応混合物を 350 g の氷と 650 g の CH₂Cl₂ の混合物に添加した。水相と有機相とを互いに分離させ、水相を 200 ml の CH₂Cl₂ で 1 回抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を回転蒸発器上で除去した。2, 2 - ジフルオロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキサンが、純度 95 % で収量 17 g (理論値の 52 %) で得られた。

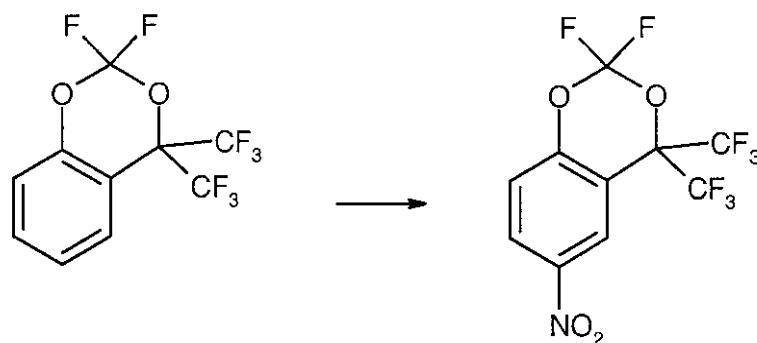
20

【0044】

e) 2, 2 - ジフルオロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキサンのニトロ置換による 2, 2 - ジフルオロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - 4 H - 1, 3 - (6 - ニトロベンゾ) ジオキサンの製造

【0045】

【化9】



30

【0046】

7.9 ml の H₂SO₄ を初充填し、そして 6.5 ml の HNO₃ を冷却しながら滴加した。10 で、17 g の実施例 1 d) からの生成物を 5 分以内に滴加し、そして該混合物を更に 10 分間撹拌し、その間にニトロ置換された目的生成物が沈析した。該反応混合物を 400 ml の氷に添加し、それぞれ 80 ml の酢酸エチルで 3 回抽出し、10 % の NaHCO₃ で 3 回洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を除去した。収量: 18 g の黄色の固体 (理論値の 95 %)。

40

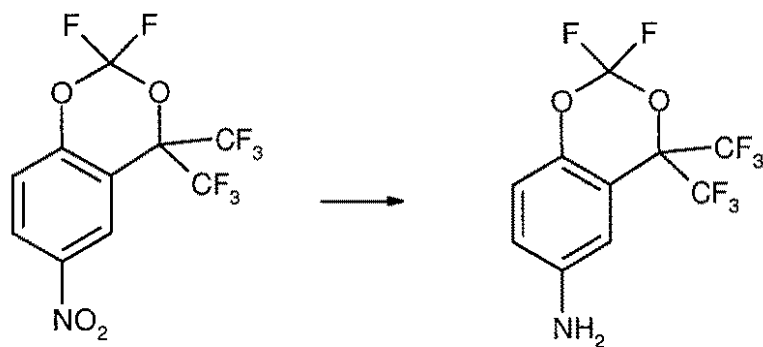
【0047】

f) 2, 2 - ジフルオロ - 4, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - 4 H - 1, 3 - (6 - アミノベンゾ) ジオキサンの製造

【0048】

50

【化 10】



10

【0049】

18 gの実施例1 e)からの生成物を250 mlの酢酸中に初充填し、そして6.4 gの鉄を還流温度(内部温度105)で2時間以内で計量供給した。該反応混合物を引き続き500 mlの氷上に注ぎ、300 mlの酢酸エチルで3回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を除去した。粗生成物を小さな水平凝縮装置で蒸留した。目的生成物が0.1ミリバル及び浴温90~110 で留出した。2,2-ジフルオロ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-4H-1,3-(6-アミノベンゾ)ジオキサンが理論値の60%の収率で得られた。

20

フロントページの続き

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74)復代理人 100156812

弁理士 篠 良一

(74)復代理人 100143959

弁理士 住吉 秀一

(74)復代理人 100167852

弁理士 宮城 康史

(74)復代理人 100114292

弁理士 来間 清志

(72)発明者 イェンス ペーター ヨシエック

ドイツ連邦共和国 ケルン ヴォルフスカウル 1

(72)発明者 アルプレヒト マルホルト

ドイツ連邦共和国 レーファークーゼン カール・ドゥイスベルク・シュトラッセ 329

(72)発明者 アクセル プレシュケ

ドイツ連邦共和国 ケルン イム トゥルナー フェルト 41

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 米国特許第03632820(US,A)

特開平07-149756(JP,A)

特開昭51-127086(JP,A)

特表2008-504285(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 319/

REGISTRY/CAPLUS(STN)