(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4647214号
(P4647214)

(45)発行日　平成23年3月9日(2011.3.9)　(24)登録日　平成22年12月17日(2010.12.17)

| (51)Int.Cl. | | F I | | |
|---|---|---|---|---|
| C07C 39/17 | (2006.01) | C07C | 39/17 | CSP |
| C07C 39/42 | (2006.01) | C07C | 39/42 | |
| C07C 43/23 | (2006.01) | C07C | 43/23 | D |
| C07C 217/54 | (2006.01) | C07C | 43/23 | E |
| C07C 323/18 | (2006.01) | C07C | 217/54 | |

請求項の数 4　(全 31 頁)　最終頁に続く

| | |
|---|---|
| (21)出願番号 | 特願2003-569585 (P2003-569585) |
| (86)(22)出願日 | 平成15年2月14日 (2003.2.14) |
| (65)公表番号 | 特表2005-517731 (P2005-517731A) |
| (43)公表日 | 平成17年6月16日 (2005.6.16) |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP2003/050018 |
| (87)国際公開番号 | WO2003/070675 |
| (87)国際公開日 | 平成15年8月28日 (2003.8.28) |
| 審査請求日 | 平成18年2月6日 (2006.2.6) |
| (31)優先権主張番号 | 02075729.0 |
| (32)優先日 | 平成14年2月22日 (2002.2.22) |
| (33)優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) |
| (31)優先権主張番号 | 02075727.4 |
| (32)優先日 | 平成14年2月22日 (2002.2.22) |
| (33)優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) |

前置審査

(73)特許権者　398057282
ナームローゼ・フエンノートチヤツプ・オルガノン
オランダ国、５３４９・アー・ベー・オツス、クローステルストラート・６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明

最終頁に続く

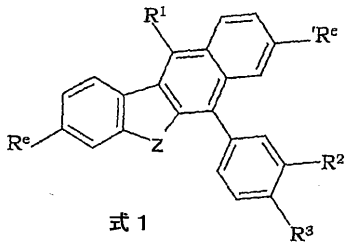
(54)【発明の名称】エストロゲン受容体に対して選択的に作用させるための、置換１０－アリール－１１Ｈ－ベンゾ［ｂ］フルオレン及び７－アリール－５，６－ジヒドロ－ベンゾ［ａ］アントラセン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式１：

【化１】




式１

[式中、

$R^e$及び'$R^e$は独立して、ＯＨ、(１Ｃ-５Ｃ)アルキルカルボニルオキシ、又は(１Ｃ-４Ｃ)アルキルオキシであり；

Ｚは、-Ｃ($R^4$,$R^5$)-であり、ここで、$R^4$及び$R^5$は独立して(１Ｃ-２Ｃ)アルキルであるか、又は、$R^4$及び$R^5$は一緒にスピロ(３Ｃ-５Ｃ)シクロアルキルを形成しており；

$R^1$は、Ｈ、ハロゲン、$CF_3$又は(１Ｃ-４Ｃ)アルキルであり；

$R^2$及び$R^3$は独立して、Ｈ、ハロゲン、-$CF_3$、-$OCF_3$、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、ヒドロキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アル

キル、ハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、-Ｏ(ＣＨ$_2$)$_m$Ｘ｛ここで、Ｘは、ハロゲン又はフェニルであり、ｍは２～４である｝；-Ｏ(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、-Ｓ(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、又は-(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$｛ここで、ｍは２～４であり、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は独立して、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、(２Ｃ-８Ｃ)アルケニル、(２Ｃ-８Ｃ)アルキニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、ハロゲン、-ＣＦ$_3$、-ＯＣＦ$_3$、-ＣＮ、-ＮＯ$_2$、-ＯＨ、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、アゼチジン、ピロリジン、３-ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロキノリン及び６-アザビシクロ[３．２．１]オクタンから選択される４～７員の環構造を形成しており、前記４～７員の環構造は、ＯＨ、メトキシ、アセチル、(１Ｃ-３Ｃ)アルキル、フェニル、ベンジル及びフェニルエチルで置換されていてもよい｝である］
で表される化合物又はその可能な塩。

【請求項２】

Ｒ$^3$がＨであり、
及び、
Ｒ$^2$が、-Ｏ(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、-Ｓ(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$又は-(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$｛ここで、ｍは２～４であり、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は独立して、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、(２Ｃ-８Ｃ)アルケニル、(２Ｃ-８Ｃ)アルキニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、ハロゲン、-ＣＦ$_3$、-ＯＣＦ$_3$、-ＣＮ、-ＮＯ$_2$、-ＯＨ、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキル又はハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、アゼチジン、ピロリジン、３-ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロキノリン及び６-アザビシクロ[３．２．１]オクタンから選択される４～７員の環構造を形成しており、前記４～７員の環構造は、ＯＨ、メトキシ、アセチル、(１Ｃ-３Ｃ)アルキル、フェニル、ベンジル及びフェニルエチルで置換されていてもよい｝であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物又はその可能な塩。

【請求項３】

Ｒ$^1$がＨ、ハロゲン及びＣＦ$_3$から選択される、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｒ$^2$が、-Ｏ(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$｛ここで、ｍは２～３であり、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は独立して、(１Ｃ-５Ｃ)アルキル、(３Ｃ-５Ｃ)アルケニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、ＯＨ又はメトキシで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、アゼチジン、ピロリジン、３-ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロキノリン及び６-アザビシクロ[３．２．１]オクタンから選択される４～７員の環構造を形成しており、前記４～７員の環構造は、ＯＨ、メトキシ、アセチル、(１Ｃ-３Ｃ)アルキル、フェニル、ベンジル及びフェニルエチルで置換されていてもよい｝であることを特徴とする、請求項３に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、エストロゲン受容体に対して選択的親和性を有する非ステロイド系化合物、そのような化合物を用いた選択的エストロゲン受容体調節(ＳＥＲＭ)方法、及び、エストロゲン受容体が関連する治療のための薬物を製造するためのそのような化合物の使用に関する。

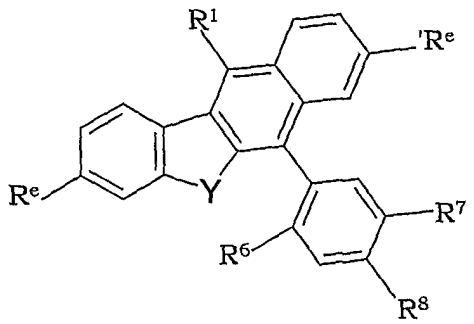
【背景技術】

【０００２】
エストロゲン受容体に対する親和性を有する化合物は、様々な適応症の治療及び避妊を目的とする治療方法において、長い間有用性を提供してきた。この分野における長い歴史にもかかわらず、既存の化合物に比較して、より効果的で、より安全で、且つ、より経済的な化合物が今なお必要とされている。この要求は、個人の寿命をますます長くしてきた別の分野における健康管理の進歩に鑑みて、より差し迫ったものである。このことは、特に、閉経期においてエストロゲンホルモンの減少が著しく、骨の強度及び心血管の機能に関してマイナスの結果となった女性にとって問題である。エストロゲン感受性腫瘍増殖を制御又は予防するために、エストロゲン受容体に対する拮抗物質、部分的拮抗物質又は組織選択的作動物質である化合物が必要とされている。

【０００３】
エストロゲン受容体にはα-サブタイプ(ＥＲα)とβ-サブタイプ(ＥＲβ)が存在する(Mosselman et al., FEBS Letters vol. 392 (1996) pp. 49-53 及び欧州特許出願公開第0798378号)が、そのような受容体のサブタイプが発見されたことにより、これら２種類の受容体の一方の特定のサブタイプに対してより選択的に影響を与えることができる可能性が呈されたが、このことは、内在的に、より効果的な治療又は副作用がより少ない治療をもたらす。これらの受容体は、ヒト組織において異なった分布を有しているので、上記２種類のいずれか一方に対して選択的な親和性を有している化合物を見いだすことは重要な技術的進歩であり、これにより、避妊のための薬物療法並びに閉経期愁訴、骨粗鬆症及びエストロゲン依存性腫瘍制御の治療ための薬物療法などのエストロゲン受容体が関連する薬物療法において、エストロゲンが関連する副作用が低減されたより選択的な治療を提供することが可能となる。

【０００４】
国際公開第01/72713号において、特定の位置にヒドロキシル置換基を有する不飽和又は部分的不飽和の四環骨格を有する特定の化合物、即ち、２,８-ジヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン及び３,９-ジヒドロキシ-５,６-ジヒドロ-ベンゾ[α]アントラセンが開示されている。これらの化合物の中のアリールで置換された幾つかの誘導体は、ＥＲβに対して高い拮抗作用を有しているが、それらは、繰り上げ公開はされなかった特許出願国際公開第02/16316号において公表されているように、ＥＲα拮抗作用又はＥＲα作動作用も示し得る。後者の文献においては、化合物は、式：

【０００５】
【化２】




【０００６】
[式中、
Ｒ$^{e}$及び'Ｒ$^{e}$はＯＨであり、ここで該ＯＨは場合により独立してエーテル化されているか又はエステル化されており；
Ｙは、-ＣＨ$_{2}$-又は-ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$-であり；
Ｒ$^{1}$は、Ｈ、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$又は(１Ｃ-４Ｃ)アルキルであり；
Ｒ$^{6}$、Ｒ$^{7}$及びＲ$^{8}$は独立して、Ｈ、ハロゲン、-ＣＦ$_{3}$、-ＯＣＦ$_{3}$、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、ヒドロキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール(１Ｃ-８

C)アルキル、ハロ(１C-８C)アルキル若しくは-O(CH$_2$)$_m$X(ここで、Xは、ハロゲン又はフェニルであり、mは２～４である)；-O(CH$_2$)$_m$NR$_c$R$_d$、-S(CH$_2$)$_m$NR$_c$R$_d$、又は-(CH$_2$)$_m$NR$_c$R$_d$(ここで、mは２～４であり、R$_c$及びR$_d$は独立して、(１C-８C)アルキル、(２C-８C)アルケニル、(２C-８C)アルキニルもしくはアリールであり、これらは、場合により、ハロゲン、-CF$_3$、-OCF$_3$、-CN、-NO$_2$、-OH、(１C-８C)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１C-８C)アルキルチオ、カルボキシレート、(１C-８C)アルキル、アリール、アリール(１C-８C)アルキルもしくはハロ(１C-８C)アルキルで置換されており、またはR$_c$及びR$_d$は３～８員の環構造を形成しており、この環構造は、場合により、ハロゲン、-CF$_3$、-OCF$_3$、-CN、-NO$_2$、ヒドロキシ、ヒドロキシ(１C-４C)アルキル、(１C-８C)アルコキシ、アリールオキシ、(１C-８C)アルキルチオ、カルボキシル、カルボキシレート、(１C-８C)アルキル、アリール、アリール(１C-８C)アルキルもしくはハロ(１C-８C)アルキルで置換されている)である]

で表されると定義されている。

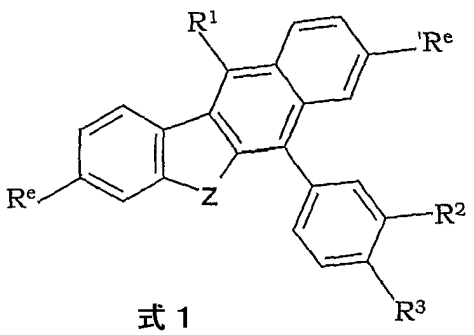
【発明の開示】

【０００７】

本発明により、式１：

【０００８】

【化３】




式１

【０００９】

[式中、

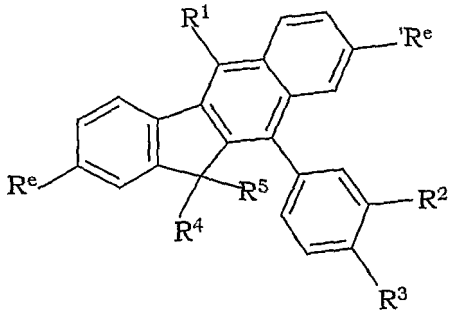
R$^e$及び'R$^e$はOHであり、ここで該OHは場合により独立してエーテル化されているか又はエステル化されており；

Zは、-CH$_2$CH$_2$-又は-C(R$^4$,R$^5$)-であり、ここで、R$^4$及びR$^5$は独立してH若しくは(１C-２C)アルキルであるか、又は、R$^4$及びR$^5$は一緒にスピロ(３C-５C)シクロアルキルを形成しており；

R$^1$は、H、ハロゲン、CF$_3$又は(１C-４C)アルキルであり；

R$^2$及びR$^3$は独立して、H、ハロゲン、-CF$_3$、-OCF$_3$、(１C-８C)アルキル、ヒドロキシ、(１C-８C)アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール(１C-８C)アルキル、ハロ(１C-８C)アルキル、-O(CH$_2$)$_m$X(ここで、Xは、ハロゲン又はフェニルであり、mは２～４である)；-O(CH$_2$)$_m$NR$_a$R$_b$、-S(CH$_2$)$_m$NR$_a$R$_b$、又は-(CH$_2$)$_m$NR$_a$R$_b$(ここで、mは２～４であり、R$_a$及びR$_b$は独立して、(１C-８C)アルキル、(２C-８C)アルケニル、(２C-８C)アルキニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、場合により、ハロゲン、-CF$_3$、-OCF$_3$、-CN、-NO$_2$、-OH、(１C-８C)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１C-８C)アルキルチオ、カルボキシレート、(１C-８C)アルキル、アリール、アリール(１C-８C)アルキルもしくはハロ(１C-８C)アルキルで置換されていてもよく；又は、R$_a$及びR$_b$は３～８員の環構造を形成しており、前記環構造は、場合により、ハロゲン、-CF$_3$、-OCF$_3$、-CN、-NO$_2$、ヒドロキシ、ヒドロキシ(１C-４C)アルキル、(１C-８C)アルコキシ、アリールオキシ、(１C-８C)アルキルチオ、カルボキ

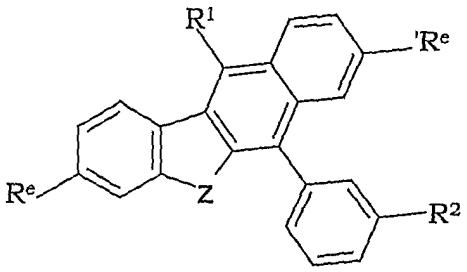
シル、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されている)である]
で表される化合物を利用することができる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１０】
本発明の一実施形態として、式２：
【００１１】
【化４】




式２

【００１２】
[式中、
$R^e$及び'$R^e$はＯＨであり、ここで該ＯＨは場合により独立してエーテル化されているか又はエステル化されており；
$R^1$は、Ｈ、ハロゲン、$CF_3$又は(１Ｃ-４Ｃ)アルキルであり；
$R^2$及び$R^3$は独立して、Ｈ、ハロゲン、-$CF_3$、-$OCF_3$、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、ヒドロキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、ハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、-$O(CH_2)_mX$(ここで、Ｘは、ハロゲン又はフェニルであり、ｍは２～４である)；-$O(CH_2)_mNR_aR_b$、-$S(CH_2)_mNR_aR_b$、又は-$(CH_2)_mNR_aR_b$(ここで、ｍは２～４であり、$R_a$及び$R_b$は独立して、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、(２Ｃ-８Ｃ)アルケニル、(２Ｃ-８Ｃ)アルキニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、場合により、ハロゲン、-$CF_3$、-$OCF_3$、-ＣＮ、-$NO_2$、-ＯＨ、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されていてもよく；又は、$R_a$及び$R_b$は３～８員の環構造を形成しており、前記環構造は、場合により、ハロゲン、-$CF_3$、-$OCF_3$、-ＣＮ、-$NO_2$、ヒドロキシ、ヒドロキシ(１Ｃ-４Ｃ)アルキル、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシル、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されている)であり；
$R^4$及び$R^5$は独立して、(１Ｃ-２Ｃ)アルキルであるか、又は、一緒にスピロ(３Ｃ-５Ｃ)シクロアルキルを形成している]
で表される化合物が見いだされた。
【００１３】
これらの化合物はＥＲβに対して高い選択的な拮抗作用を有しているが、それらは、さらに、１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン骨格の１１位にアルキル置換基を有することにより、酸化的な攻撃に対して向上した抵抗性を有している。
【００１４】
本発明により、さらに、以下に示す極めて有用な一群の化合物、即ち、式３：
【００１５】

【化５】




式３

【００１６】

[式中、

Ｒ$^{e}$及び'Ｒ$^{e}$はＯＨであり、ここで該ＯＨは場合により独立してエーテル化されているか又はエステル化されており；

Ｚは、-ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$-又は-Ｃ(Ｒ$^{3}$,Ｒ$^{4}$)-であり、ここで、Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は独立してＨ若しくは(１Ｃ-２Ｃ)アルキルであるか、又は、Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は一緒にスピロ(３Ｃ-５Ｃ)シクロアルキルを形成しており；

Ｒ$^{1}$は、Ｈ、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$又は(１Ｃ-４Ｃ)アルキルであり；

Ｒ$^{2}$は、-Ｏ(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、-Ｓ(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$又は-(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$であり、ここで、ｍは２～４であり、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は独立して、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、(２Ｃ-８Ｃ)アルケニル、(２Ｃ-８Ｃ)アルキニルもしくはアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、場合により、ハロゲン、-ＣＦ$_{3}$、-ＯＣＦ$_{3}$、-ＣＮ、-ＮＯ$_{2}$、-ＯＨ、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は３～８員の環構造を形成しており、前記環構造は、場合により、ハロゲン、-ＣＦ$_{3}$、-ＯＣＦ$_{3}$、-ＣＮ、-ＮＯ$_{2}$、ヒドロキシ、ヒドロキシ(１Ｃ-４Ｃ)アルキル、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシル、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されている]

で表される化合物を利用することができる。

【００１７】

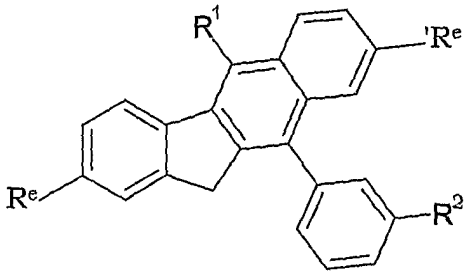
上記で定義した実施形態のうちのさらに具体的な実施形態は、Ｒ$^{1}$について、Ｈ、ハロゲン又はＣＦ$_{3}$を選択することにより得ることができる。上記式で表される化合物において、Ｒ$^{1}$がハロゲン(塩素が最も好ましい)である化合物は、ＥＲβに対して、特に高い効力及び選択性を有している。

【００１８】

本発明の別の実施形態は、１０-アリール-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン骨格を有する非ステロイド系化合物であり、それは、式４：

【００１９】

【化６】



式４

【００２０】
[式中、
Ｒ$^{e}$及び'Ｒ$^{e}$はＯＨであり、ここで該ＯＨは場合により独立してエーテル化されているか又はエステル化されており；
Ｒ$^{1}$は、Ｈ、ハロゲン又はＣＦ$_{3}$であり；
Ｒ$^{2}$は、-Ｏ(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、-Ｓ(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$又は-(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$であり、ここで、ｍは２～４であり、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は独立して、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、(２Ｃ-８Ｃ)アルケニル、(２Ｃ-８Ｃ)アルキニル又はアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、場合により、ハロゲン、-ＣＦ$_{3}$、-ＯＣＦ$_{3}$、-ＣＮ、-ＮＯ$_{2}$、-ＯＨ、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は３～８員の環構造を形成しており、前記環構造は、場合により、ハロゲン、-ＣＦ$_{3}$、-ＯＣＦ$_{3}$、-ＣＮ、-ＮＯ$_{2}$、ヒドロキシ、ヒドロキシ(１Ｃ-４Ｃ)アルキル、(１Ｃ-８Ｃ)アルコキシ、アリールオキシ、(１Ｃ-８Ｃ)アルキルチオ、カルボキシル、カルボキシレート、(１Ｃ-８Ｃ)アルキル、アリール、アリール(１Ｃ-８Ｃ)アルキルもしくはハロ(１Ｃ-８Ｃ)アルキルで置換されている]
で表される。
【００２１】
式４で表される化合物に関して、Ｒ$^{2}$が-Ｏ(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$(ここで、ｍは２～３であり、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は独立して、(１Ｃ-５Ｃ)アルキル、(３Ｃ-５Ｃ)アルケニル又はアリールであり、前記アルキル、アルケニル及びアリールは、場合により、-ＯＨ又はメトキシで置換されていてもよく；又は、Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は、アゼチジン、ピロリジン、３-ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロキノリン及び６-アザビシクロ[３．２．１]オクタンから選択される４～７員の環構造を形成しており、前記４～７員の環構造は、場合により、ＯＨ、メトキシ、アセチル、カルボキシレート、(１Ｃ-３Ｃ)アルキル、フェニル、ベンジル及びフェニルエチルで置換されていてもよい)である化合物を選択するのが好ましい。
【００２２】
本発明の化合物が塩基性アミン官能基を含んでいる場合、該化合物は、遊離塩基として使用することができるか、又は、塩酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩若しくはフマル酸塩などの製薬上許容される塩として使用することができる。
【００２３】
本発明による一群の化合物の中で、エステル化合物及びエーテル化合物は、多くの場合、プロドラッグとしての活性を有する。プロドラッグは、レシピエントの体内で式１～式４により定義されている化合物に変わる化合物及び上記で定義した化合物の遊離ヒドロキシル化合物に変わる化合物として定義される。好ましいエステルプロドラッグ及びエーテ

ルプロドラッグは、一方又は両方のヒドロキシル基のカルボン酸エステル又はアルキルエーテルであり、さらに好ましいプロドラッグは、(イソ)ブタン酸のエステルなどの(２Ｃ-６Ｃ)カルボン酸エステル、又は、(１Ｃ-４Ｃ)アルキルエーテルである。一般に、ヒドロキシ基は、例えば、アルキル＊オキシ基、アルケニル＊オキシ基、アシル＊オキシ基、アロイルオキシ基、アル＊コキシカルボニルオキシ（ａｌｋ*ｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌｏｘｙ）基、スルホニル基又はホスフェート基によって置換することができ、その際、星印(＊)で示されている基の炭素鎖長はその範囲が明瞭に定められているとは見なされないが、アロイルは、一般に、フェニル、ピリジニル又はピリミジルを含んでおり、これらの基は、アルキル＊オキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ及び(モノアルキル＊-、若しくは、ジアルキル＊-)アミノなどの当技術分野で慣習的な置換基を有することができる。上記アルキル基、アルケニル基及びアシル基の長さは、該プロドラッグの所望の特性に応じて選択され、例えばラウリル鎖又はカプロイル鎖などを有する長鎖プロドラッグは、徐放性製剤及びデポー製剤により適している。そのような置換基は、自発的に加水分解するか又は酵素的に加水分解されて、該化合物の骨格上の遊離ヒドロキシル置換基となることが知られている。そのようなプロドラッグは、それらがレシピエントの体内で変換されて生じる化合物に匹敵する生物学的活性を有する。プロドラッグが変換されて生じる活性化合物は親化合物と称される。プロドラッグの作用の出現及びその持続時間並びに体内の分布は、親化合物のそのような特性とは異なり得る。

【００２４】

本明細書で使用されている別の用語は以下の意味を有する：

アルキルは、分枝鎖又は非分枝鎖のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓ-ブチル、ｔ-ブチル、ヘキシル、オクチル、カプリル又はラウリルなどである；

アルケニルは、分枝鎖又は非分枝鎖のアルケニル基、例えば、エテニル、２-ブテニルなどである；

アルキニルは、分枝鎖又は非分枝鎖のアルキニル基、例えば、エチニル及びプロピニルなどである；

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する；

アリールは、単環式又は多環式で、ホモ環式又はヘテロ環式の芳香環系、例えば、フェニル、ナフチル又はピリジルなどであり；６個の原子を有する単環式環が使用するのに好ましい；

環系又は環構造は、その中に含まれる全ての原子が形成されている環に含まれている化学基を意味しており、その際、該環は飽和されていても又は(部分的に)不飽和でもよく、また、Ｃ原子、Ｏ原子、Ｓ原子又はＮ原子を含み得る；

アロイルは、アリールカルボニル、例えば、ベンゾイル基などである；

アルカノイルは、ホルミル基又はアルキルカルボニル基、例えば、ホルミル、アセチル及びプロパノイルなどを意味する；

アシルは、(置換基-)カルボニル基、例えば、アロイル又はアルカノイルなどである；

カルボキシルは、-ＣＯＯＨ置換基であり、化合物を有機酸にする；

カルボキシレートは、カルボキシル置換基のエステル又は塩である；

３～８員の環構造は、３～８個の原子を含んでいる単環又は２つ以上の縮合環を意味し、例えば、該環内に窒素原子が存在する場合、アゼチジン、ピロリジン、３-ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロキノリン又は６-アザビシクロ[３．２．１]オクタンなどを意味する。

【００２５】

接頭語(１Ｃ-４Ｃ)及び(２Ｃ-４Ｃ)などは、示されている基の意味を１～４個又は２～４個などの炭素原子を有する基に限定するための通常の意味を有する。

【００２６】

本発明化合物は、そのエストロゲン受容体親和性プロフィールにより、本発明化合物が

改良された選択的抗エストロゲン、部分的抗エストロゲン又は部分的エストロゲンであるという意味において、エストロゲン受容体関連薬物療法において使用するのに適している。特に挙げられるエストロゲン受容体関連薬物療法は、避妊のための薬物療法、又は、良性前立腺肥大症、心血管疾患、閉経期愁訴、骨粗鬆症、エストロゲン依存性腫瘍制御又は中枢神経系疾患、例えば、鬱病又はアルツハイマー病などを治療又は予防するための薬物療法である。特に、ＥＲβ受容体に対して最も高い選択性を有する化合物が、エストロゲンが関係する副作用を減じながらエストロゲン受容体関連薬物療法を行うのに適している。これは、上記化合物を、骨粗鬆症、心血管疾患、及び、鬱病やアルツハイマー病などの中枢神経系疾患の治療に使用する場合、特に望ましい。本発明化合物でＥＲβ受容体を選択的に遮断することにより、悪性腫瘍の増殖及び過形成を予防及び低減することができる。受容体選択性は、組織選択性を達成する上で有用である。ＥＲβ受容体を多く含んでいる組織は、ＥＲβ受容体拮抗物質により、エストロゲン作動物質による増殖の刺激のリスクから保護され得る。エストロゲン作動物質は、内因性のものであり得るか、又は、例えば閉経後にホルモンを補充するための、エストロゲンを用いた治療期間中に投与された場合の外因性のものであり得る。ＥＲβ受容体の存在を考慮して、保護することにより利益を得ることができる組織は、前立腺、精巣(ヒト)、肺、結腸及び子宮内膜である。特に、子宮内膜の増殖は、本発明のＥＲβ拮抗薬によって低減させることができる。

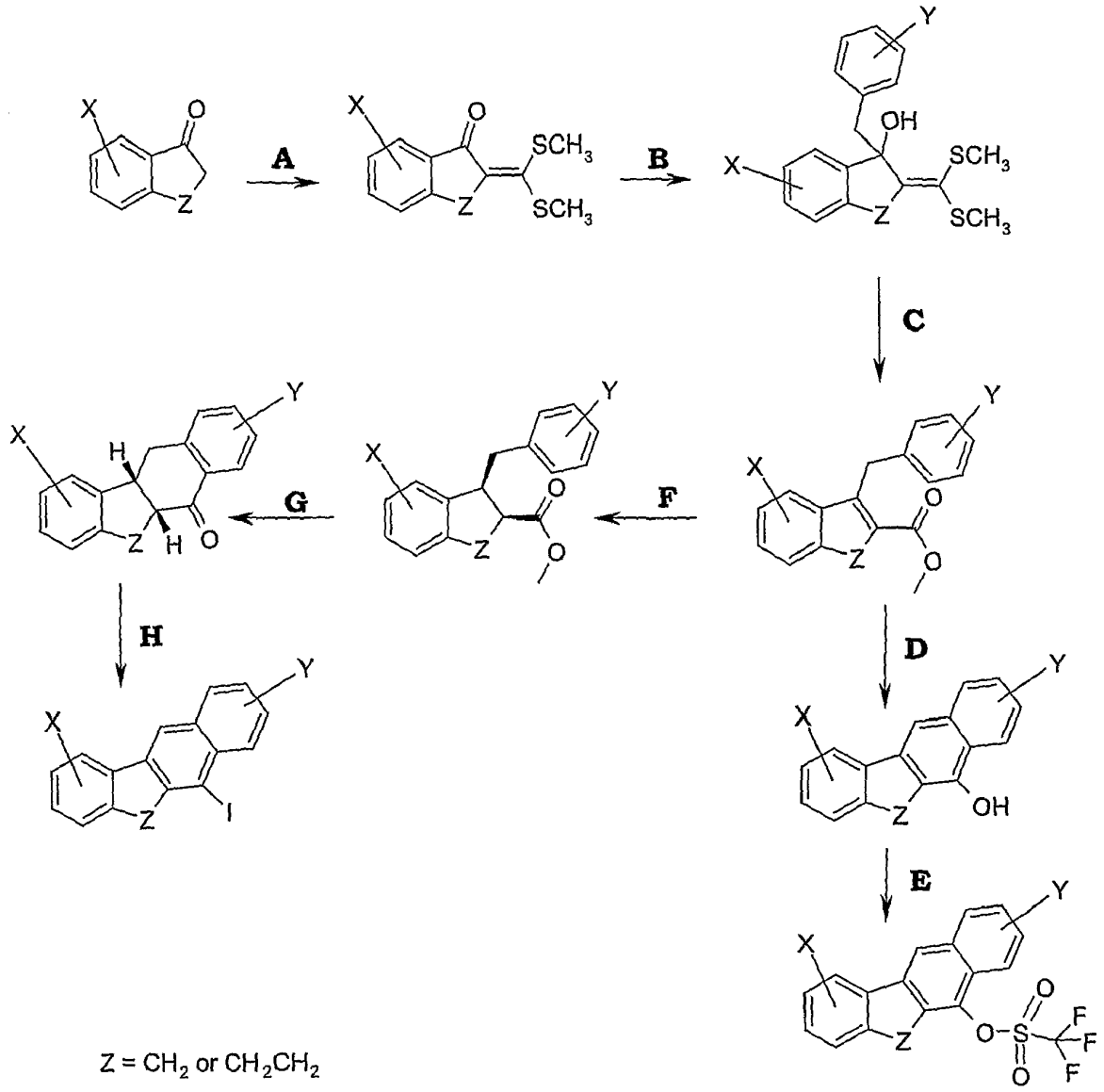
【００２７】

本発明の化合物は、一般に有機化学の技術分野で知られている様々な方法で調製することができる。より具体的には、以下のスキーム及び実施例において例示されている合成経路を用いることができる。

【００２８】

【化７】

「スキーム１．本発明化合物を調製するのに使用することができる一般的手順」




$Z = CH_2$ or $CH_2CH_2$

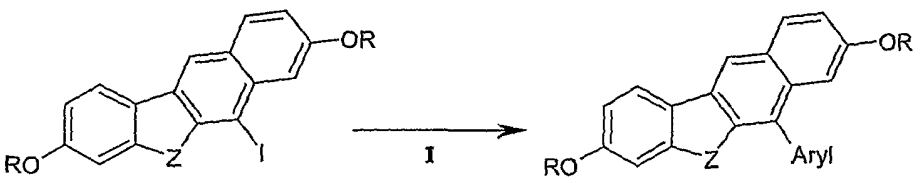
X,Y = $OCH_3$

，場合により、別の置換基も有する

【００２９】

【化８】

スキーム２




Aryl-$B(OH)_2$/$Pd_2(DBA)_3$

Ｒは保護基である

【００３０】

スキーム１に関連して、ベンゾフルオレン(Z=ＣＨ$_2$)骨格及びベンゾアントラセン(Z

=ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$)骨格は、同じ方法で形成させることができる。ステップＡにおいて、適切な塩基性条件下、適切に置換されているインダノン又はテトラロンをＣＳ$_2$で処理してジチオケテン官能基(実際、カルボキシレートの等価物として作用する)を導入し、その後、ステップＢにおいて、置換されているハロゲン化ベンジルの有機金属誘導体(好ましくは、グリニャール誘導体)と反応させ、次いで、アルコーリシス(ステップＣ)に付すことにより、α,β-不飽和エステルとなる。この段階で、酸触媒環化(ステップＤ)により直接フェノール性ベンゾフルオレン(又は、ベンゾアントラセン)が得られる。これを、ステップＥにおいて反応性中間体(例えば、トリフレートのような中間体)に変換することにより、既知の有機金属技術を用いて、所望の官能基(例えば、アリール基やカルボキシレートなどの官能基)を導入することができる。

【００３１】

上記α,β-不飽和エステルを最初にステップＦにおいて水素化した後で環化(ステップＧ)する場合、示されているケトンが得られる。そのケトンは、ステップＨにおいて、容易に、芳香族ヨウ化物に変換することができる。これらは、周囲環境下で、上記トリフレートよりもさらに反応性である場合があり、官能基化のための価値ある代替方法を提供し得る(スキーム２におけるステップＩ)。

【００３２】

１１［Ｈ］位は、２つの独立した工程でアルキル化することができる。即ち、適切な塩基を用いて１１[Ｈ]ベンゾフルオレン骨格のメチレンの場所にアニオンを生成させ、次いで、アルキル化剤で処理する。シリル保護基の脱保護後、標準的な官能基変換に付すことにより、所望のアミンが得られる。

【００３３】

エステルプロドラッグは、遊離ヒドロキシル基を有する化合物をピリジン中で適切な塩化アシルと反応させてエステル化することにより調製することができる。式１で表される遊離ジヒドロキシ化合物は、エーテル前駆物質を加水分解することにより調製することができる。

【００３４】

本発明は、さらにまた、標準的な参考文献である Gennaroら, Remmington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000；特に以下の部分を参照されたい： Part 5: Pharmaceutical Manufacturing)に記載されているもののような医薬上許容される補助剤と混合された状態で本発明の非ステロイド系化合物を含有する医薬組成物にも関する。適する補助剤は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients(2nd Edition, Editors A. Wade and P.J. Weller; American Pharmaceutical Association; Washington; The Pharmaceutical Press; London, 1994)に記載されている。本発明化合物と医薬上許容される補助剤との混合物を圧縮して丸薬や錠剤などの固体単位投与形態とし得るか、又は、カプセル剤や坐剤に加工することができる。医薬上適切な液体を用いて、本発明化合物を、溶液剤、懸濁液剤若しくはエマルション剤の形態にある注射用調製物として用いることもできるし、又は、鼻噴霧などのスプレーとして用いることもできる。例えば錠剤などの単位投与形態を製造するために、賦形剤、増量剤、着色剤及び高分子結合剤などの通常の添加剤の使用が意図される。一般に、該活性化合物の機能を阻害しない医薬上許容される任意の添加剤を使用することができる。本発明の化合物は、さらにまた、インプラント、膣リング、パッチ、ゲル、及び、徐放のための任意の別の調製物の中に含ませることもできる。

【００３５】

上記組成物と一緒に投与することができる適切な担体には、適切な量で使用される乳糖、デンプン及びセルロース誘導体などや、又は、それらの混合物などがある。

【００３６】

さらに、本発明は、エストロゲン受容体が関連する治療のための医薬を調製するための本発明化合物の使用において、前記治療がＥＲβに対して拮抗するものであることを特徴とする使用にも関する。本発明の使用に関連して、拮抗作用は、完全な拮抗作用である必

要はなく、部分的な拮抗作用も包含する。

【００３７】

さらに、本発明は、エストロゲン受容体が関連する治療並びに閉経周辺期及び/又は閉経後の愁訴などのエストロゲン受容体関連疾患の治療のための薬物を調製するための本発明の非ステロイド系化合物の使用に関する。従って、本発明は、閉経周辺期及び/又は閉経後(更年期)の愁訴及び骨粗鬆症のへ医学的適応、即ち、ホルモン補充療法(ＨＲＴ)の分野における治療方法にも関し、該治療方法は、女性である患者に対して(適切な医薬投与形態にある)上に記載した化合物を投与することを含んでなる。

【００３８】

さらに、本発明は、避妊活性を有する薬物の調製における本発明の非ステロイド性化合物の使用にも関する。従って、本発明は、避妊への医学的適応、即ち、避妊法にも関し、該避妊法は、女性又は雌動物である対象に対して、当分野で通常行われるプロゲストゲン及びエストロゲンを投与することを含んでなり、ここで、該エストロゲンが、(適切な医薬投与形態にある)上に記載した化合物である。

【００３９】

最後に、本発明は、選択的エストロゲン活性及び/又は抗エストロゲン活性を有する薬物を製造するための本発明の非ステロイド性化合物の使用に関し、該薬物は、一般に、ＨＲＴ(ホルモン補充療法)の分野において適している。

【００４０】

本発明化合物の投与量は、エストロゲン化合物についての標準的なもの、例えば、１回の投与当たり約０.０１～１００ｍｇである。

【００４１】

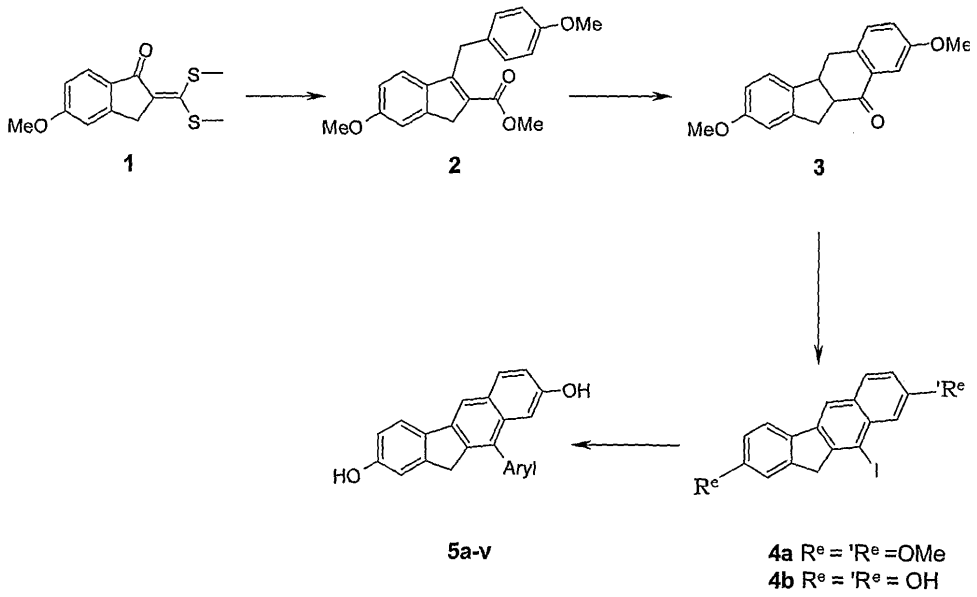
以下において、いくつかの非限定的実施例及び言及されている対応する製法スキームを参照して本発明をさらに説明する。化合物は、該スキーム中の対応する番号に関連して、番号(ボールド字体)により識別される。該スキーム中で使用されている略語：「Ｍｅ」はメチルであり、「Ｂｎ」はベンジルであり、「ｐｈ」はフェニルであり、「Ａｒｙｌ」は式１の場合のように置換されているフェニルを表す。

【実施例１】

【００４２】

【化９】

スキーム３




【００４３】

前駆物質１０-ヨード-２,８-ジヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン(４ｂ)の調製

５９ｍＬの塩化４-メトキシベンジル-マグネシウム(ジエチルエーテル中０．２Ｍ)を７０ｍＬの０℃のＴＨＦ中の１[J.V. Ram and M. Nath, Indian J. Chem. Sect. B; 34, 416-422(1995)](１１．６ｍｍｏｌ)に添加し、得られた反応混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。その混合物を飽和水性$NH_4Cl$に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、$MgSO_4$で脱水した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製した。純粋なフラクションを濃縮し、得られた物質を９５ｍＬのメタノール中に入れ、$BF_3$・$Et_2O$(２８ｍｍｏｌ)で処理した。０．５時間後、温度を６５℃まで上昇させた。０．５時間後、反応混合物を水に注ぎ、$CH_2Cl_2$で抽出し、有機層を$NaHCO_3$(水性)で洗浄した。抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、残渣をメタノールから再結晶させて、純粋な２を４５％の収率で得た。$R_f$＝０．４８(ヘプタン/酢酸エチル(３:２))。

【００４４】

１２０ｍＬのエタノール/酢酸(５:１)中の２(５ｍｍｏｌ)及び炭素担持パラジウム(１０％Ｐｄ(w/w), ３００ｍｇ)の混合物を水素雰囲気下で１時間撹拌した。濾過により触媒を除去し、濾液を濃縮した。

【００４５】

残渣をメタンスルホン酸に溶解させた。９０℃で１５分間撹拌した後、得られた混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を$NaHCO_3$(水性)で洗浄し、$MgSO_4$で脱水した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)により純粋な３を８５％の収率で得た。$R_f$＝０．４９(ヘプタン/酢酸エチル(２:１))； ＭＰ＝９６～９８℃。

【００４６】

化合物３(０．３４ｍｍｏｌ)をエタノールに溶解させ、１ｍＬのヒドラジン一水和物を添加した。４時間還流した後、水を加え、ヒドラゾンを$CH_2Cl_2$で抽出した。有機層を水で洗浄し、脱水し、濃縮した。残渣を１．５ｍＬのトリエチルアミン中に入れ、０℃で、０．７ｍＬのＴＨＦ中の０．２ｇのヨウ素を添加した。１時間後、反応混合物をトルエンで希釈し、氷水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を１ＮのＨＣｌ及び飽和$NaHCO_3$(水性)で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。残渣を８ｍＬのm-キシレン/トルエン(２:１)に溶解させ、炭素担持パラジウム(１０％(w/w), １００ｍｇ)を添加し、得られた混合物を１２５℃で２時間加熱した。冷却した後、濾過により触媒を除去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル(ヘプタン/酢酸エチル)で精製した。適切なフラクションを集めて濃縮することにより、純粋な４ａを得た。化合物４ａを３０ｍＬの$CH_2Cl_2$に溶解させ、$BBr_3$(３．５ｍｍｏｌ)で処理した。１時間後、さらに２．１ｍｍｏｌの$BBr_3$を添加した。１．５時間後、得られた混合物を注意深く飽和$NaHCO_3$(水性)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)により、純粋な４ｂを６２％の収率で得た。$R_f$＝０．５０(トルエン/酢酸エチル(４:１))； ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝３７５．２，Ｍ－Ｈ＝３７３．０。

【００４７】

化合物５ａ～５ｖ(１０-アリール-２,８-ジヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン)を調製するための一般的な手順

(スキーム３を参照)

１０-ヨード-ベンゾフルオレン誘導体４(２７μｍｏｌ)、３ｍｇの$Pd_2(dba)_3$、０．２Ｍの$Na_2CO_3$(水性)、３０μｍｏｌのアリールボロン酸及び１ｍＬの２-メトキシ-エタノールの混合物を５５℃で５時間加熱した。得られた反応混合物に酢酸エチル及び水を添加し、有機層を分離し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル(トルエン/酢酸エチル)で精製して、純粋な５ａ～５ｖ(収率　１４～５２％)を得た。

【００４８】

【表１】

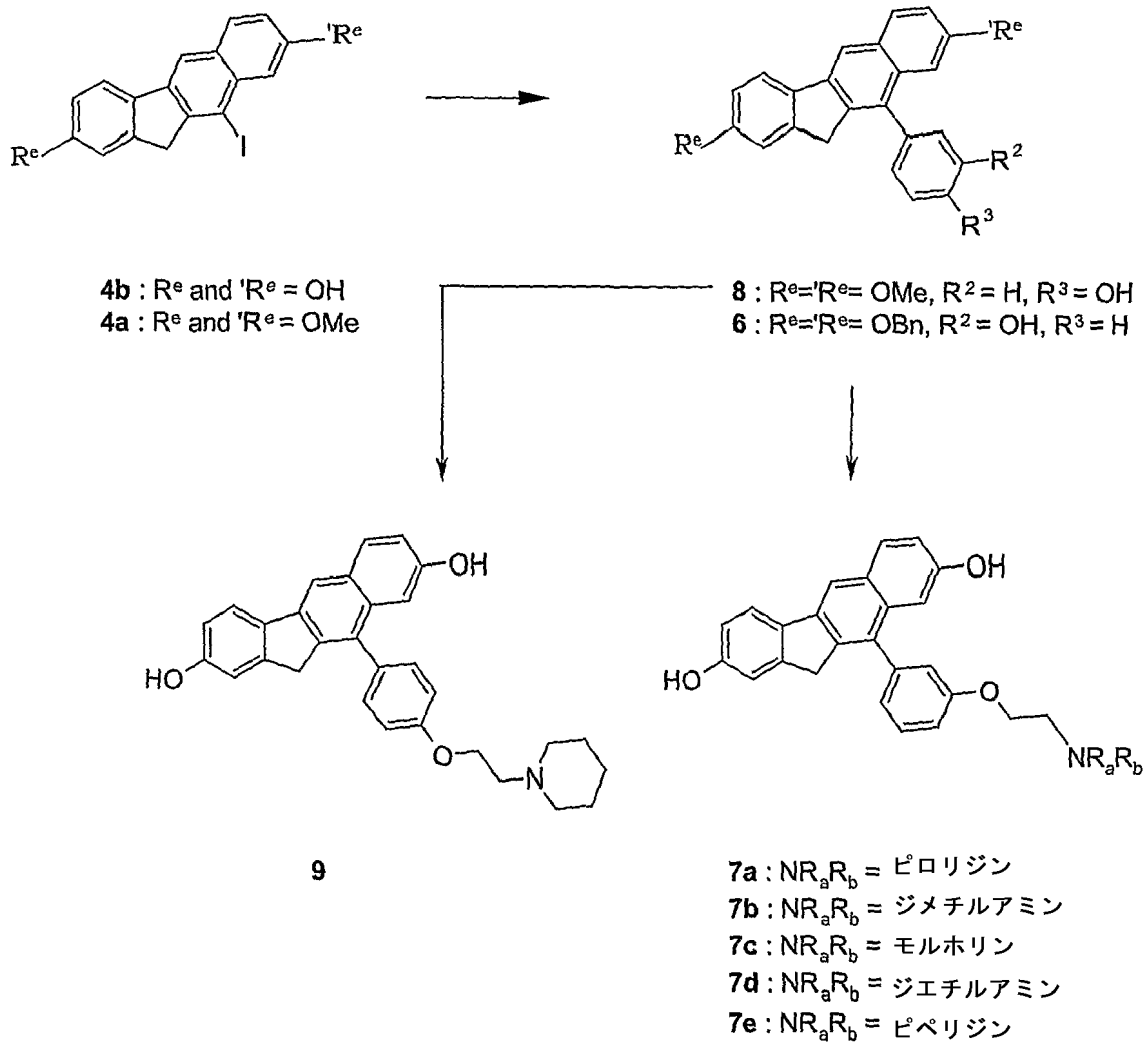
| 化合物 | アリール | 収率（%） | [M-H] |
|---|---|---|---|
| ５ａ | 4-クロロフェニル | 37 | [M-H] = 357.2 |
| ５ｂ | 2-ナフチル | 44 | [M-H] = 373.2 |
| ５ｃ | 3-メトキシフェニル | 32 | [M-H] = 353.4 |
| ５ｄ | 3-トリフルオロメチルフェニル | 54 | [M-H] = 391.3 |
| ５ｅ | 4-メチルフェニル | 42 | [M-H] = 337.4 |
| ５ｆ | 3-クロロ-4-フルオロフェニル | 40 | [M-H] = 375.2 |
| ５ｇ | 3,4-メチレンジオキシフェニル | 49 | [M-H] = 367.4 |
| ５ｈ | 4-フェニルフェニル | 55 | [M-H] = 399.4 |
| ５ｉ | 2-ベンゾチアゾール | 30 | [M-H] = 379.4 |
| ５ｊ | 3-フルオロフェニル | 27 | [M-H] = 341.4 |
| ５ｋ | 4-メトキシフェニル | 27 | [M-H] = 353.4 |
| ５ｌ | 4-フルオロフェニル | 52 | [M-H] = 341.4 |
| ５ｍ | 3,4-ジクロロフェニル | 14 | [M-H] = 390.8 |
| ５ｎ | 3-クロロフェニル | 37 | [M-H] = 357.0 |
| ５ｏ | 4-トリフルオロメチルフェニル | 22 | [M-H] = 391.4 |
| ５ｐ | 3-メチルフェニル | 21 | [M-H] = 337.2 |
| ５ｑ | 3-イソプロピルフェニル | 40 | [M-H] = 365.0 |
| ５ｒ | 4-トリフルオロメチルオキシフェニル | 41 | [M-H] = 407.2 |
| ５ｓ | 3-フルオロ-4-フェニルフェニル | 22 | [M-H] = 417.0 |
| ５ｔ | 4-メチルチオフェニル | 32 | [M-H] = 371.2 |
| ５ｕ | 2-トリフルオロメチルフェニル | 20 | [M-H] = 391.0 |
| ５ｖ | フェニル | 25 | [M-H] = 323.2 |

【実施例２】

【００４９】

【化１０】

スキーム４




【００５０】

化合物７ａ～７ｄ

アセトン(１０ｍＬ)中の４ｂ(０．９４ｍｍｏｌ)、炭酸カリウム(３．０ｍｍｏｌ)及び臭化ベンジル(２．１ｍｍｏｌ)の混合物を一晩還流した後、その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製した。

【００５１】

精製した生成物(０．４３ｍｍｏｌ)を２-メトキシエタノール(１６ｍＬ)の中に入れ、$Pd_2(dba)_3$(３６μｍｏｌ)、３-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル(０．４５ｍｍｏｌ)及び$Na_2CO_3$(水中２Ｍ，２ｍＬ)を添加した。得られた混合物を６０℃で３０分間撹拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製して、純粋な６を５６％の収率で得た。$R_f$＝０．３４(ヘプタン/酢酸エチル(７：３))。

【００５２】

アセトニトリル(２ｍＬ)中の６(４８μｍｏｌ)、１-(２-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩(７６μｍｏｌ)及び炭酸セシウム(０．１５ｍｍｏｌ)の混合物を５０℃で３時間撹拌した。この混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を$MgSO_4$で脱水した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製した。純粋なフラクションを濃縮し、得られた物質を酢酸エチル(３ｍＬ)に溶解させた。Ｐｄ/Ｃ(１０％(w/w)，２５ｍｇ)及び３滴の酢酸を添加し、得られた混合物を水素雰

囲気下で５時間撹拌した。濾過により触媒を除去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製して、純粋な７ａを２２％の収率で得た。$R_f$＝０．１４($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４３８．４，Ｍ－Ｈ＝４３６．２。

【００５３】

化合物７ｂ

化合物７ｂは、２-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩を用いて、７ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、６から５％の収率で調製した。$R_f$＝０．１８($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４１２．４，Ｍ－Ｈ＝４１０．４。

【００５４】

化合物７ｃ

化合物７ｃは、１-(２-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに１-(２-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を使用して、７ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、６から３２％の収率で調製した。$R_f$＝０．２１($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４５４．４，Ｍ－Ｈ＝４５２．２。

【００５５】

化合物７ｄ

化合物７ｄは、１-(２-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに２-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩を使用して、７ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、６から６５％の収率で調製した。$R_f$＝０．１７($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４４０．４，Ｍ－Ｈ＝４３８．２。

【００５６】

化合物７ｅ

化合物７ｅは、１-(２-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに１-(２-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩を使用して、７ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、６から１８％の収率で調製した。$R_f$＝０．１５($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４５２．４，Ｍ－Ｈ＝４５０．２。

【００５７】

化合物９

１２ｍＬの２-メトキシエタノール中の４ａ(０．３０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(０．４０μｍｏｌ)、４-ヒドロキシフェニルボロン酸(０．３０ｍｍｏｌ)及び炭酸ナトリウム(水中２Ｍ，４ｍＬ)の混合物を６０℃で撹拌した。３０分後、その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)で精製して、８を６５％の収率で得た。$R_f$＝０．２４(トルエン/酢酸エチル(８：２))。

【００５８】

化合物８(０．１６ｍｍｏｌ)をトルエン(３ｍＬ)に溶解させた。水素化ナトリウム(０．４ｍｍｏｌ)及び１-(２-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩(０．２ｍｍｏｌ)を添加し、得られた混合物を３．５時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/メタノール)で精製した。

【００５９】

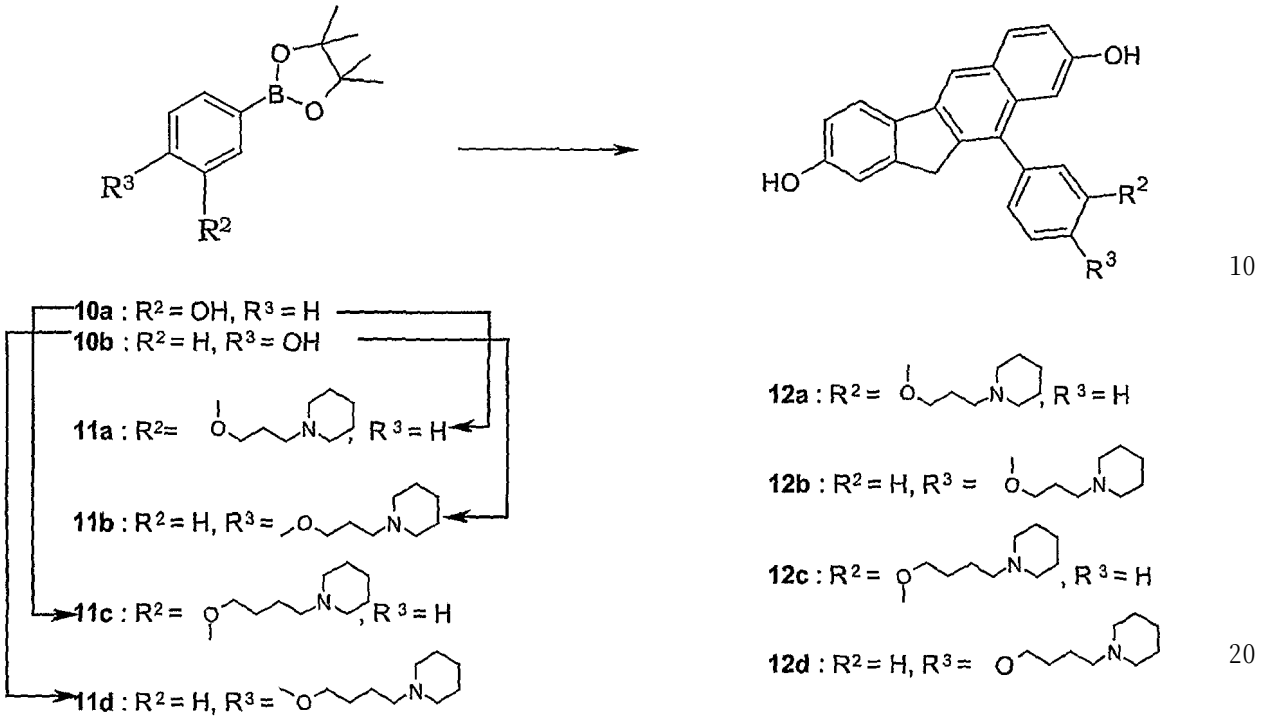
純粋なフラクションを集めて濃縮し、得られた物質(４６μｍｏｌ)を$CH_2Cl_2$に溶解させ、室温で、エタンチオール(０．６２ｍｍｏｌ)及び塩化アルミニウム(９５μｍｏｌ)で処理した。１６時間後、得られた暗赤色の混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製して、９を２２％の収率で得た。$R_f$＝０．２３(トルエン/メタノール(８５：１５))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４５２．４，Ｍ－Ｈ＝４５０．２。

【実施例３】

【００６０】

【化１１】

スキーム５




【００６１】

化合物１２ａ

アセトニトリル(３ｍＬ)中の３-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル１０ａ(０.６８ｍｍｏｌ)、炭酸セシウム(０.６８ｍｍｏｌ)及び１-ブロモ-３-クロロプロパン(０.８０ｍｍｏｌ)の混合物を室温で一晩撹拌した。さらに、炭酸セシウム(０.３１ｍｍｏｌ)及び１-ブロモ-３-クロロプロパン(０.４ｍｍｏｌ)を添加し、得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。その混合物を水に注ぎ、$CH_2Cl_2$で抽出した。$CH_2Cl_2$層を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)で精製した。精製した生成物をピペリジンに溶解させ、４５℃で４８時間撹拌した。固体物質(ピペリジン・ＨＣｌ)を濾過により除去し、濾液を濃縮して、１１ａを８８％の収率で得た。$R_f$＝０.０５(トルエン/酢酸エチル(４:１))。

【００６２】

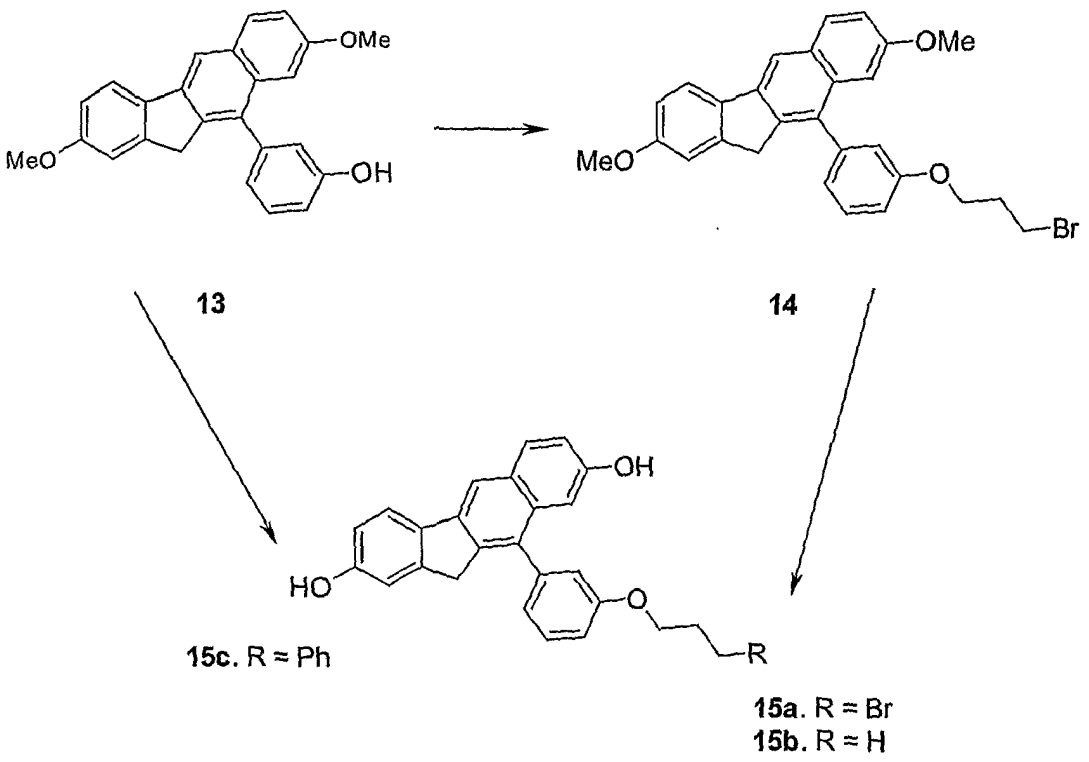
２.５ｍＬの２-メトキシエタノール中の４ｂ(６７μｍｏｌ)、１１ａ(８６μｍｏｌ)、$PdCl_2(dppf)_2$(５μｍｏｌ)及び炭酸ナトリウム(水中２Ｍ，０.２５ｍＬ)の混合物を９０℃で撹拌した。２時間後、その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製した。適切なフラクションを集め、濃縮し、得られた物質を$CHCl_3$から再結晶させて、１２ａを３８％の収率で得た。$R_f$＝０.４２($CH_2Cl_2$/メタノール(８５:１５))。

【００６３】

化合物１２ｂ

メタノール(２ｍＬ)中の４-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル１０ｂ(０.６８ｍｍｏｌ)、水酸化カリウム(２.１ｍｍｏｌ)及び１-ブロモ-３-クロロプロパン(２.８ｍｍｏｌ)の混合物を２４時間還流した。この混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)で精製した。精製した生成物をピペリジンに溶解させ、５０℃で一晩撹拌した。固体物質(ピペリジン・ＨＣｌ)を濾過により除去し、濾液を濃縮して、１１ｂを８０％の収率で得た。$R_f$＝０.１０(トルエン/メタノール(９:１))。

【００６４】
化合物１２ｂは、１２ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、４ａ及び１１ｂから２０％の収率で調製した。$R_f$＝０.４２(CH$_2$Cl$_2$/メタノール(８５:１５))；
ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４６６.４，Ｍ－Ｈ＝４６４.６。
【００６５】
化合物１２ｃ
化合物１２ｃは、１-ブロモ-３-クロロプロパンの代わりに１-ブロモ-４-クロロブタンを使用して、１２ａの調製に関して記載したのと同様にして、１０ａから２５％の収率で調製した。$R_f$＝０.２１(CH$_2$Cl$_2$/メタノール(８:２))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４８０.６，Ｍ－Ｈ＝４７８.２。
【００６６】
化合物１２ｄ
アセトニトリル(２ｍＬ)中の１,４-ジヨードブタン(５ｍｍｏｌ)及び炭酸セシウム(０.６８ｍｍｏｌ)の混合物に、４０℃で、４-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル１０ｂ(０.６８ｍｍｏｌ)を少量ずつ添加した。２.５時間後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/トルエン)で精製した。精製した生成物をピペリジンに溶解させ、室温で２時間撹拌した。固体物質(ピペリジン・ＨＩ)を濾過により除去し、濾液を濃縮して、１１ｄを３２％の収率で得た。$R_f$＝０.５５(トルエン/メタノール(８:２))。
【００６７】
化合物１２ｄは、１２ａの調製に関して記載した方法と同様の方法で、４ｂ及び１１ｄから１３％の収率で調製した。$R_f$＝０.２２(CH$_2$Cl$_2$/メタノール(８:２))；　ＥＳＩ-ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝４８０.４，Ｍ－Ｈ＝４７８.２。
【実施例４】
【００６８】
【化１２】
スキーム６




【００６９】
化合物１４

１０ｍＬのアセトン中の２．０３ｍｍｏｌの１，３-ジブロモプロパン及び１．０２ｍｍｏｌの炭酸カリウムの混合物を４０℃まで暖めた。この溶液に、１０ｍＬのアセトン中の０．５１ｍｍｏｌの１３を滴下して加えた。得られた反応混合物を４０℃で２３時間撹拌した。５ｍＬのアセトン中の２．０３ｍｍｏｌの１，３-ジブロモプロパン及び１．０２ｍｍｏｌの炭酸カリウムの混合物をさらに添加し、反応混合物を還流温度で４時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の中に入れ、水及び飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、純粋な１４を６５％の収率で得た。$R_f$＝０．６４(ヘプタン/ジエチルエーテル(７：３))。

【００７０】

化合物１５ａ

８２μｍｏｌの１４を６ｍＬの乾燥$CH_2Cl_2$に溶解させた。３２７μｍｏｌの$BF_3$・$S(CH_3)_2$を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル中に入れ、水及び飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー($CH_2Cl_2$/メタノール)で精製して、純粋な１５ａを９３％の収率で得た。$R_f$＝０．４７($CH_2Cl_2$/メタノール(９：１))。

【００７１】

化合物１５ｂ

２２μＭの臭化物１４をＴＨＦ中の１００μＭの$LiAlH_4$と一緒に１．５時間還流した。反応混合物に水及び酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル(メチレン/メタノール)で精製して、純粋な3'-O-プロピル化合物１５ｂを３７％の収率で得た。$R_f$＝０．４０(ヘプタン/酢酸エチル(７：３))。

【００７２】

化合物１５ｃ

５４μＭの化合物１３を、３ｍＬのアセトン中、１．７ｍＭの$K_2CO_3$の存在下に、室温で、１．７ｍＭの１-ブロモ-３-フェニルプロパンと反応させた。２４時間後、濾過により塩を除去した。濾液を濃縮し、塩化メチレンに再溶解させた。この混合物を水で抽出し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製した(収率＝８８％)。

【００７３】

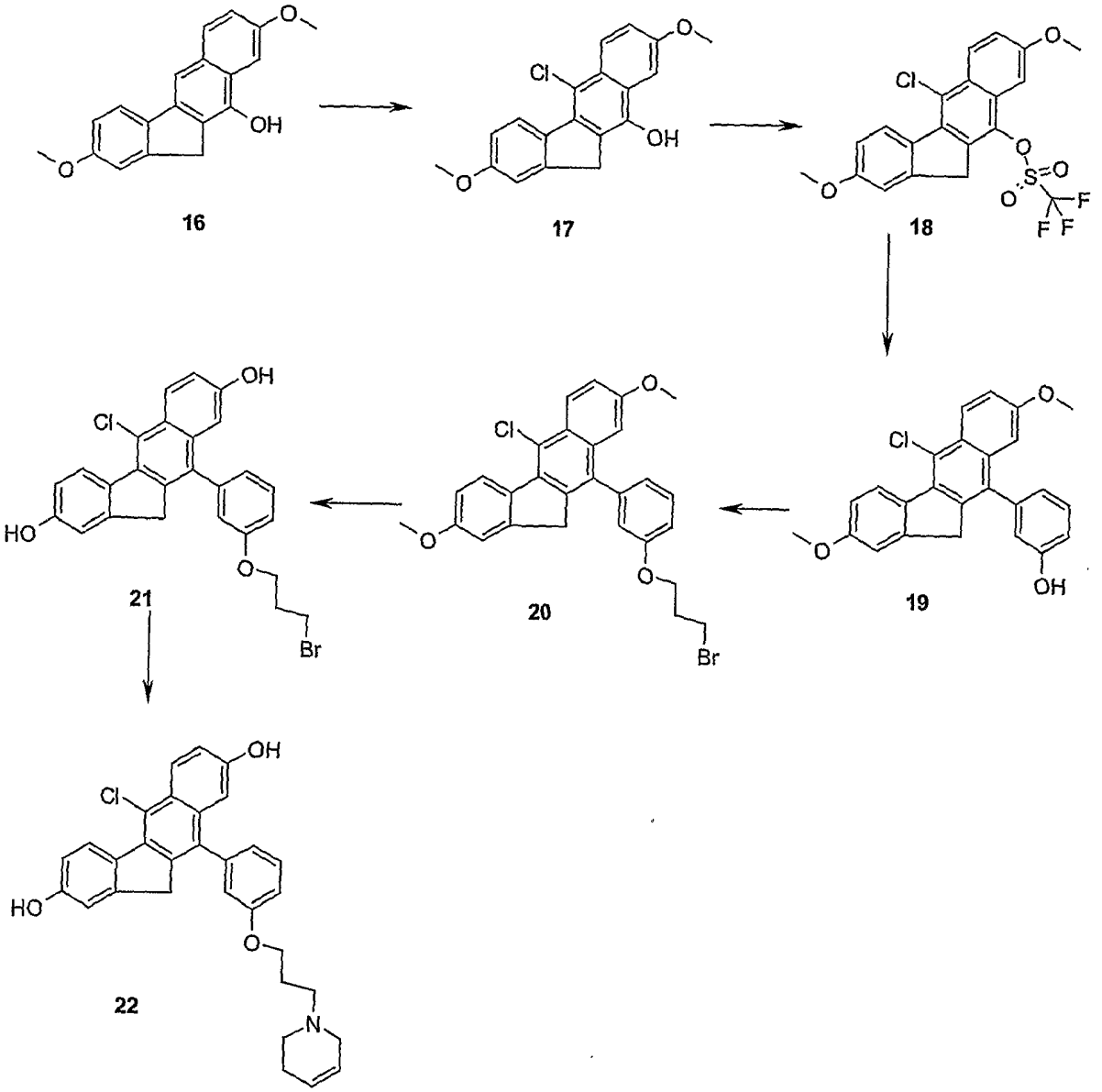
４７μＭの上記で得られた生成物を、$CH_2Cl_2$中の１．９ｍＭの$(CH_3)_3S$・$BF_3$を用いて一晩脱メチル化した。得られた反応混合物に酢酸エチル及び水を添加した。有機層を分離し、$MgSO_4$で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル(ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、純粋な化合物１５ｃを５７％の収率で得た。$R_f$＝０．７(ヘプタン/酢酸エチル(８：２))。

【実施例５】

【００７４】

【化１３】

スキーム７




【００７５】

２,８-ジメトキシ-１０-ヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン(化合物１６)

化合物２,８-ジメトキシ-１０-ヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン(化合物１６)は、スキーム１のステップ４に関して上記で説明したようにして、対応するエステルから調製した。３０ｍＬのメタンスルホン酸に、６０℃で、３ｇの対応する不飽和エステルを数分間かけて少量ずつ添加した。０.５時間撹拌した後、環化反応を終了させた。次いで、得られた混合物を氷水に注ぎ、さらに０.５時間撹拌した。生成物を濾過し、水で洗浄し、$P_2O_5$で完全に乾燥させて、２.２ｇの化合物１６を得た。$R_f$＝０.３８(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))； ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：３.８２，３.８８(２×３Ｈ，ｓ，$OCH_3$)，３.９５(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)，９.５７(ｓ，１Ｈ，ＯＨ)，６.９７，７.１１，７.２０，７.５５，７.５１，７.７５，７.８０(７Ｈ'ｓ，芳香族プロトン)。

【００７６】

５-クロロ-２,８-ジメトキシ-１０-ヒドロキシ-１１Ｈ-ベンゾ[ｂ]フルオレン(化合物１７)

１０ｍＬのＤＭＦ中の８００ｍｇの化合物１６の溶液に、８５０ｍｇの２,２,３,４,５

,6-ヘキサクロロシクロヘキサ-3,5-ジエンを５分間かけて少量ずつ添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次いで、５０ｍＬの水の中に注いだ。暗色の反応生成物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液　ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、３８０ｍｇの１７を褐色の固体として得た。$R_f$＝０.３８(ヘプタン/酢酸エチル(６/４))；　$R_f$(出発物質)＝０.４４；　ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：３.８５，３.９２(２×ｓ，６Ｈ，$OCH_3$)，４.０３(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)，７.０３，７.３０，８.１３，８.３８(２×ＡＢ，４Ｈ，Ａｒ-Ｈ)，７.２５，７.６１(２×ｂｒ.ｓ，２Ｈ，Ａｒ-Ｈ)。

【００７７】

化合物１８

８ｍＬのピリジン中の９００ｍｇの１７の溶液に、０℃で、７００μＬの無水トリフルオロメタンスルホン酸を添加した。室温で１時間撹拌した後、水に注いだ。さらに１５分間撹拌した後、粗生成物を濾過した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、８００ｍｇのトリフラート１８を得た。Ｍｐ＝１６５～１６８℃；　ＮＭＲ($CDCl_3$)：３.９０，３.９６(２×ｓ，６Ｈ，$OCH_3$)，４.１８(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)，７.０，７.０９，７.２９，７.３５，８.１１，８.４７(６Ｈ，Ａｒ-Ｈ)。

【００７８】

化合物１９

２１０ｍｇのトリフラート１８、２２０ｍｇの3-ヒドロキシフェニルピナコールボラン、２００ｍｇの$K_3PO_4$、１５ｍｇの$As(PPh)_3$、１５ｍｇの$PdCl_2$・$PPh_3$、０.５ｍＬの水及び５ｍＬのジオキサンの混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１.５時間加熱した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた物質をクロマトグラフィーに付すことにより、２１５ｍｇの１９を非晶質の生成物として得た。$R_f$＝０.３５(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　Ｍｐ＝１８４～１８５℃；　ＮＭＲ($CDCl_3$)：３.７４，３.８７(ｓ，６Ｈ，$OCH_3$)，３.８０(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)，６.８２-７.０(ｍ，６Ｈ，Ａｒ-Ｈ)，７.２５，７.４０，８.３８，８.５３(４Ｈ，Ａｒ-Ｈ)。

【００７９】

化合物２０

２００ｍｇの１９、５００ｍｇの粉末状$K_2CO_3$、１.２５ｍＬの１,３-ジブロモプロパン及び１０ｍＬのアセトニトリルの混合物を５５℃で３時間加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、２２０ｍｇの２０を得た。$R_f$＝０.６３(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ($CDCl_3$)：３.６５(ｔ，２Ｈ，$CH_2Br$)，２.３３(ｍ，２Ｈ，$CH_2$)，４.１３(ｔ，２Ｈ，$CH_2O$)，３.７８(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)。

【００８０】

化合物２１

７ｍＬの塩化メチレン中の２２０ｍｇの２０の溶液に、１.５ｍＬの$BF_3$・ジメチルスルフィド錯体を添加した。得られた混合物を、反応が完了するまで撹拌した(５時間)。反応物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィーにより、２１０ｍｇの２１を無色の非晶質物質として得た。$R_f$＝０.２５(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ($CDCl_3$)：３.６７(ｔ，２Ｈ，$CH_2Br$)，２.３３(ｍ，２Ｈ，$CH_2$)，４.１５(ｔ，２Ｈ，$CH_2O$)，３.７７(ｓ，２Ｈ，$CH_2$)。

【００８１】

化合物２２

７０ｍｇの２１、０.３ｍＬの１,２,５,６-テトラヒドロピリジン及び３ｍＬのアセトニトリルの混合物を５５℃で０.５時間加熱した。その混合物を、次いで、５％ＮａＨＣＯ$_3$に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生成物を短いシリカカラム($CH_2Cl_2$/$CH_3OH$)に通すことにより精製した。このようにして得られた生成物を、メタノール/エーテル中の該遊離塩基の溶液を１Ｍ　ＨＣｌ/エーテルで処理することにより、ＨＣｌ塩に変換した。このようにして得られた塩酸塩を水から凍結乾燥させて、４５ｍｇの非晶質の２２を得た。ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：９.７７，９.８２(２×ｓ，２Ｈ，ＯＨ's)，５.７０及び５

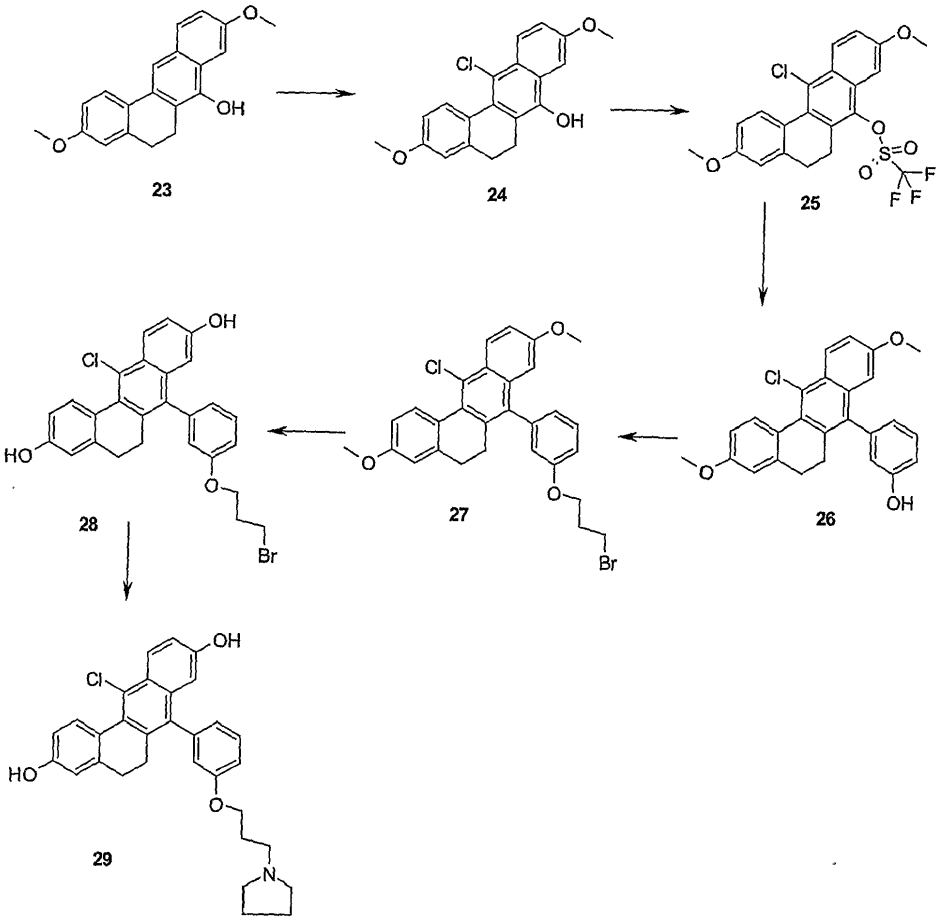
.８８(２×ｍ，２Ｈ，テトラヒドロピリジン)，８.３２，８.２０，７.５２，７.２１，７.０８，６.９８，６.８７(１０，芳香族H's)。

【実施例６】

【００８２】

【化１４】

スキーム８




【００８３】

３,９-ジメトキシ-７-ヒドロキシ-５,６-ジヒドロ-ベンゾ[ａ]アントラセン(化合物２３)及び１２-クロロ-３,９-ジメトキシ-７-ヒドロキシ-５,６-ジヒドロ-ベンゾ[ａ]アントラセン(化合物２４)

化合物３,９-ジメトキシ-７-ヒドロキシ-５,６-ジヒドロ-ベンゾ[ａ]アントラセン(化合物２３)は、実施例５における化合物１６と同様にして調製した。１０ｍＬのＤＭＦ中の６００ｍｇの２３の溶液に、６００ｍｇの２,３,４,４,５,６-ヘキサクロロシクロヘキサ-２,５-ジエン-１-オンを少量ずつ添加した。得られた混合物を、次いで、４０℃で４時間撹拌した。次いで、反応物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。得られた粗物質を、シリカゲルカラム(ヘプタン/酢酸エチル)に通し、最後に、ヘプタン-ジイソプロピルエーテルを用いて摩砕して、２８０ｍｇの２４を橙色の結晶として得た。Ｍｐ＝１４０～１４１℃；　$R_f$＝０.２８(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　出発物質の$R_f$＝０.３０。

【００８４】

化合物２５

３ｍＬのピリジン中の３００ｍｇの２４の溶液に、２００μＬの無水トリフルオロメタンスルホン酸を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカゲルで精製し、２２０ｍｇの２５を白色の固体として得た。Ｍｐ＝１２２～１２４；　$R_f$＝０.７０(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))。

【００８５】
化合物２６
２１０ｍｇの２５、２２０ｍｇの3-ヒドロキシフェニルピナコールボラン、２００ｍｇの$K_3PO_4$、１５ｍｇの$(PPh_3)As$、１５ｍｇの$PdCl_2(PPh_3)_2$、０．５ｍＬの水及び５ｍＬのジオキサンの混合物を、１００℃で１．５時間加熱した。その混合物を、次いで、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、２１５ｍｇの２６を油状物として得た。$R_f$＝０．２８(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：2.56(4Ｈ，$CH_2CH_2$)，３．６７，３．８０(２×ｓ，６Ｈ，$OCH_3$)，８．３２，８．１８，７．３３，６．９３，６．７０(１０Ｈ，Ａｒ-Ｈ'ｓ)，９．６４(ｓ，１Ｈ，ＯＨ)。

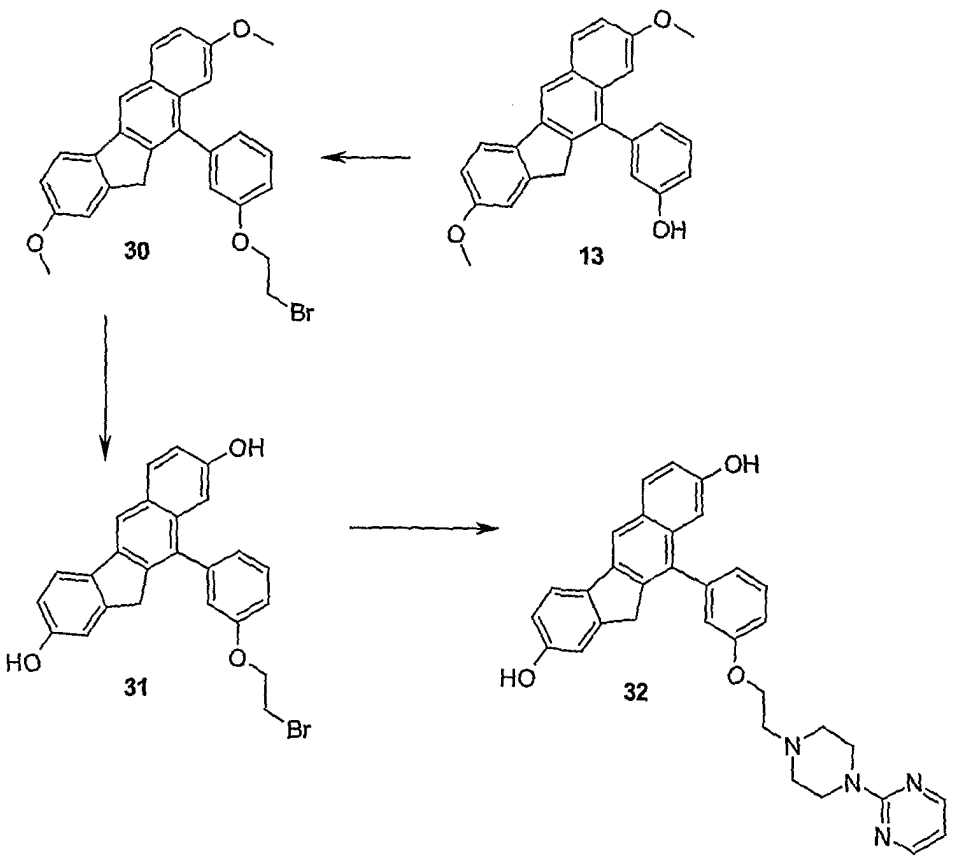
【００８６】
化合物２７
２１５ｍｇの２６、５００ｍｇの$K_2CO_3$、１．２ｍＬの１，３-ジブロモプロパン及び１０ｍＬのアセトニトリルの混合物を、５５℃で２．５時間加熱した。反応物を、次いで、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィーにより、２２０ｍｇの２７を無色の油状物として得た。$R_f$＝０．６０(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ($CDCl_3$)：2.60(m，４Ｈ，$CH_2CH_2$)，２．３０(m，２Ｈ，$CH_2$)，３．６０(ｔ，２，$CH_2Br$)，４．１３(ｔ，２Ｈ，$CH_2O$)，３．７２，３．８７(２×ｓ，６Ｈ，$OCH_3$)。

【００８７】
化合物２８
７ｍＬの塩化メチレン中の１９０ｍｇの２７の溶液に、１．５ｍＬの$BF_3$・ジメチルスルフィド錯体を添加した。室温で４時間撹拌した後、得られた混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。粗生成物をクロマトグラフィーに付すことにより、１５０ｍｇの本質的に純粋な２８を得た。$R_f$＝０．２０(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：2.27(m，２Ｈ，$CH_2$)，２．５０(m，４Ｈ，$CH_2CH_2$)，３．６８(ｔ，２Ｈ，$CH_2Br$)，４．１２(ｔ，２Ｈ，$CH_2O$)，９．６８，９．８２(２×ｓ，２，ＯＨ)。

【００８８】
化合物２９
６０ｍｇの２８、０．４ｍＬのピロリジン及び３ｍＬのアセトニトリルの混合物を、５０℃で０．５時間撹拌した。その混合物を、次いで、５％$NaHCO_3$に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生成物を、短いシリカカラム(溶離液　$CH_2Cl_2/CH_3OH$)に通すことによって精製し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ/エーテルで処理することによりＨＣｌ塩に変換した。得られた塩酸塩を水から凍結乾燥させることにより、３５ｍｇの２９を得た。$R_f$＝０．２０($CH_2Cl_2/CH_3OH$/ＨＯＡｃ(９０/１０/１))；　ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：９．７０及び9.82(２×ｓ，２Ｈ，ＯＨ'ｓ)，８．２２，８．０５，７．４８，７．１７，７．０６，６．８８，６．８４，６．７６，６．７０，６．６２(ｍ，１０Ｈ，Ａｒ-Ｈ'ｓ)，４．１０(ｔ，２Ｈ，$CH_2O$)。

【実施例７】
【００８９】

【化１５】
スキーム９




【００９０】
化合物３０
３００ｍｇの化合物１３、９００ｍｇの粉末状$K_2CO_3$、２ｍＬの１,２-ジブロモプロパン及び８ｍＬのアセトニトリルの混合物を、５５℃で１６時間加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、３１０ｍｇの３０を得た。$R_f$＝０.５０(ヘプタン/酢酸エチル7/3)； NMR($CDCl_3$)：３.６７(ｔ, ２Ｈ, $CH_2Br$), ４.３５(ｔ, ２Ｈ, $CH_2O$), ３.７９(ｓ, ２Ｈ, $CH_2$), ３.７５, ３.８７(２×ｓ, ６Ｈ, $OCH_3$)。
【００９１】
化合物３１
６ｍＬの塩化メチレン中の３１０ｍｇの３０の溶液に、２ｍＬの$BF_3$・ジメチルスルフィド錯体を添加した。得られた混合物を反応が完了するまで撹拌した(５時間)。反応物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィーにより、２９０ｍｇの３１を無色の非晶質物質として得た。$R_f$＝０.１９(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))； NMR($CDCl_3$)：３.６７(ｔ, ２Ｈ, $CH_2Br$), ４.３５(ｔ, ２Ｈ, $CH_2O$), ３.７６(ｓ, ２Ｈ, $CH_2$)。
【００９２】
化合物３２
６０ｍｇの３１、０.３ｇの２-ピリミジニルピペラジン及び２ｍＬのアセトニトリルの混合物を５０℃で１６時間加熱した。その混合物を、次いで、水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物質を短いシリカカラム(溶離液 $CH_2Cl_2$/$CH_3OH$の勾配)に通して、本質的に純粋な３２を遊離塩基として得た。これを少量の酢酸エチルに溶解させ、エーテル中の１Ｍ ＨＣｌで処理して、ＨＣｌ塩を得た。これを水から凍結乾燥させて、３２の非晶質塩酸塩４８ｍｇを得た。$R_f$＝０.８２($CH_2Cl_2$/$CH_3OH$/

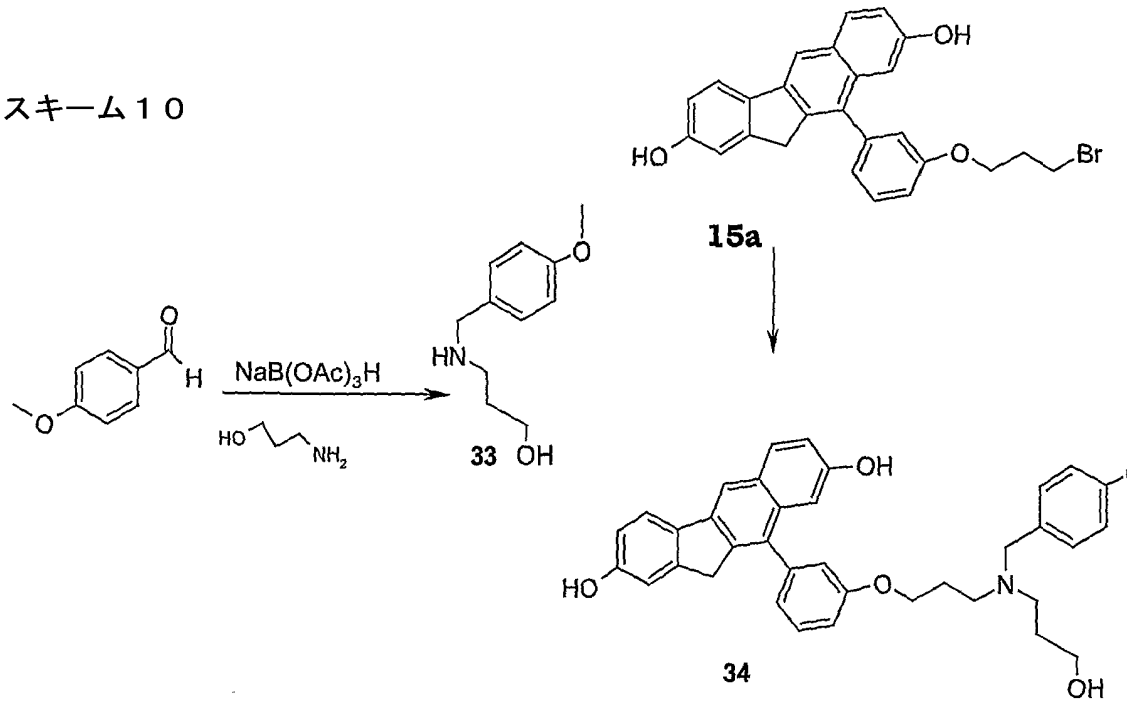
酢酸(9/1/0.1))； NMR(DMSO)：4.50(m, 2H, $CH_2O$), 6.76, 6.84, 6.88, 6.96, 7.05, 7.09, 7.16, 7.21, 7.55, 8.21, 8.32, 8.44(それぞれ、1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 2H's；Ar-H's)。

【実施例８】

【００９３】

【化１６】

スキーム１０




【００９４】

化合物３３

２０mLのＴＨＦ中の６１０mgのＮａＢＨ$_4$に、２.７mLの酢酸を滴下して加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。２mLのＴＨＦ中の１mLのp-メトキシベンズアルデヒド及び3-アミノ-プロパノールの混合物を、０.５時間撹拌し、次いで、上記水素化物の溶液に添加した。これを一晩撹拌した。反応物を水に注ぎ、２Ｎ ＨＣｌで酸性化した。酸性相を酢酸エチルで洗浄し、次いで、得られた混合物を２Ｎ ＮａＯＨで処理して僅かに塩基性とした。酢酸エチルで抽出した後、洗浄し、脱水し、濃縮することにより、８８０mgの３３を得た。NMR($CDC1_3$)：δ ６.８８及び７.２３(ＡＢ, ４Ｈ, Ａr-H's)；１.７２(m, ２Ｈ), ２.９０(m, ２Ｈ), ３.７４(ｓ, ２, $ArCH_2N$-), ３.８２(ｓ及びｄ, ５Ｈ, $OCH_3$及び$CH_2OH$)。

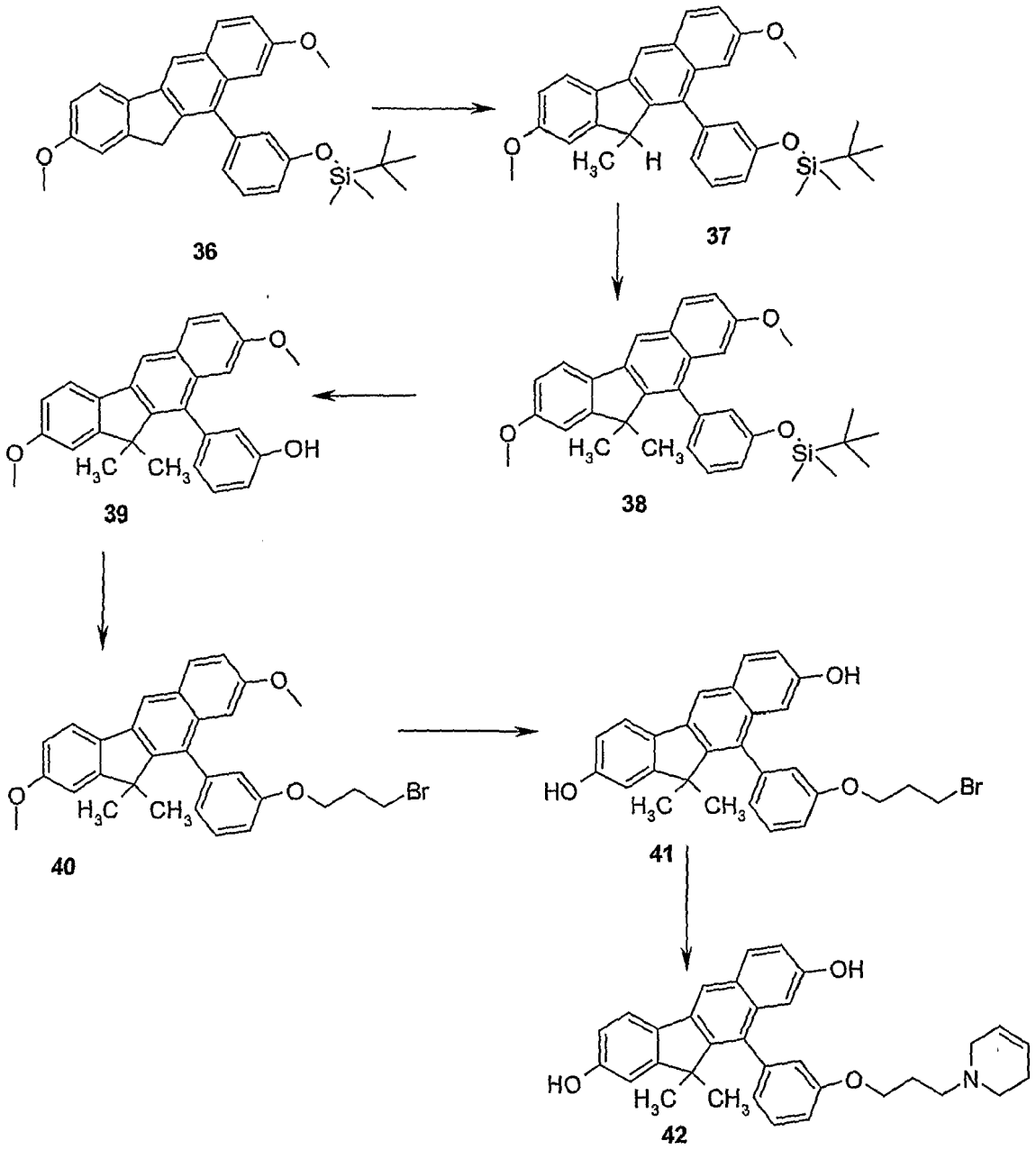
【００９５】

化合物３４

２mLのアセトニトリル中の１２０mgの１５ａ及び２５０mgの３３の混合物を、６０℃で１６時間加熱した。反応物を５％ＮａＨＣＯ$_3$に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生成物を、短いシリカカラム(ジクロロメタン/メタノール)に通すことにより精製した。このようにして得た生成物を２mLのエーテル中に入れ、エーテル中の１Ｍ ＨＣｌの１当量で処理した。上澄みの遠心により沈澱物を単離し、それを、水に溶解させ、凍結乾燥させて、１１０mgの３４を得た。ＮＭＲ δ(DMSO)：９.５０(２×ｓ, フェノール性OH's), １.８７(m, ２Ｈ), ２.２０(m, ２Ｈ), ３.０８(m, ２Ｈ), ３.１８(m, ２Ｈ), ３.４６(m, ２Ｈ), ４.２１(m, ２Ｈ), ３.６８(m, ２Ｈ), ３.７０(ｓ, ３Ｈ, $OCH_3$), ４.１０(m, ２Ｈ)； $R_f$＝０.４３(ジクロロメタン/メタノール(９/１))。

【実施例９】

【００９６】
【化１７】
スキーム１１




【００９７】
化合物３７
２５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の３ｇのシリルエーテル保護フェノール３６の溶液に、－２０℃で(窒素下)、ＴＨＦ中の１ＭのＬｉＨＭＤＳの溶液１２.５ｍＬを添加した。得られた青色の反応混合物をさらに４５分間撹拌し、その期間の後、１ｍＬのヨウ化メチルを添加した。その混合物をさらに０.５時間撹拌し、次いで、１００ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。洗浄し、脱水し、濃縮した後、３.２ｇの３７を本質的に純粋な形態の非晶質固体として単離した。ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_3$)：δ　０.２２(ｄ，６Ｈ，($CH_3$)$_2$-Ｓｉ)，１.０１(ｓ，９Ｈ，ｔＢｕＳｉ)，１.０３(ｄ，３Ｈ，$CHCH_3$)，３.７１及び３.７３(３Ｈ，２×$OCH_3$　回転異性体)，３.８７及び３.８８(３Ｈ，２×$OCH_3$　回転異性体)，４.１５(ｍ，１Ｈ，$CH(CH_3)$)，６.９２-８.０(１１Ａｒ-Ｈ's)；　ＴＬＣ：$R_f$＝０.６９(ヘプタン/酢酸エチル(７/３)，出発物質と同じ値)。

【００９８】
化合物３８
５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の６００ｍｇの３７の溶液を、－６０℃で、ヘキサン中の１．６Ｍ　ＢｕＬｉの１ｍＬで処理した。得られた反応混合物を、－３０℃で１時間撹拌し、次いで、１ｍＬのヨウ化メチルで処理した。この混合物を、－３０℃で０．５時間撹拌し、次いで、室温まで昇温させ、水を添加してクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を洗浄し、脱水し、濃縮して、５８０ｍｇの３８を本質的に純粋な形態で得た。$R_f$＝０．７０(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_3$)：δ　０．２０(２ｓ，６Ｈ，($CH_3$)$_2$-Ｓｉ)；０．９８(ｓ，９Ｈ，($CH_3$)$_3$Ｓｉ)，１．３４(２×ｓ，６Ｈ，Ｃ($CH_3$)$_2$)，３．６３(ｓ，３Ｈ，ＯＣＨ$_3$)，３．８７(ｓ，３Ｈ，ＯＣＨ$_3$)。
【００９９】
化合物３９
２ｍＬのＴＨＦ中の６００ｍｇの３８の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ　ＴＢＡＦの１．６ｍＬを添加した。得られた混合物を１５分間撹拌し、次いで、２５ｍＬの飽和$NH_4Cl$溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。このようにして得られた生成物を、短いシリカカラムに通すことにより精製して、４００ｍｇの３９を白色の固体として得た。Ｍｐ＝１９８～２００℃；　ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_3$)：δ　１．３５及び１．３０(２ｓ，６Ｈ，Ｃ($CH_3$)$_2$)，３．６６，３．８７(６Ｈ，２×ＯＣＨ$_3$)，４．８５(広幅ｓ，ＯＨ)；　$R_f$＝０．３７(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))。
【０１００】
化合物４０
３５０ｍｇの３９、７５０ｍｇの乾燥$K_2CO_3$、２．３ｍＬの１，３-ジブロモプロパン及び１０ｍＬのアセトニトリルの混合物を、６０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。このようにして得られた物質をクロマトグラフィーにより精製して、４４０ｍｇの無色油状物を得た。$R_f$＝０．６２(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_3$)：δ　１．３５及び１．３１(２×ｓ，６Ｈ，Ｃ($CH_3$)$_2$)，２．３４(ｍ，２Ｈ，-$CH_2$-)，３．６２(ｔ，２Ｈ，$CH_2$Ｂｒ)，４．１４(ｔ，２Ｈ，$CH_2$Ｏ)，３．６６，３．８８(２×ｓ，６Ｈ，ＯＣＨ$_3$)。
【０１０１】
化合物４１
５ｍＬのジクロロメタン中の４４０ｍｇの４０の溶液を、３．６ｍＬの$BF_3$・ジメチルスルフィド錯体で処理した。得られた混合物を一晩撹拌した。次いで、氷水を添加し、生成物を塩化メチレン中に抽出した。短いシリカカラム(溶離液　ヘプタン/酢酸エチル)に通すことにより精製して、２８０ｍｇの４１を得た。$R_f$＝０．１９(ヘプタン/酢酸エチル(７/３))；　ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_3$)：δ　１．３３及び１．３０(２×ｓ，６Ｈ，$CH_3$)，２．３３(ｍ，２Ｈ，-$CH_2$-)，３．６２(ｔ，３Ｈ，$CH_2$Ｂｒ)，４．１４(ｍ，２Ｈ，$CH_2$Ｏ)，４．８５(広幅ｓ，２Ｈ，ＯＨ's)。
【０１０２】
化合物４２
６５ｍｇの４１を１ｍＬのアセトニトリル及び０．２ｍＬの１，２，３，６-テトラヒドロピリジンに溶解させた溶液を、６０℃で３時間加熱した。この混合物を、次いで、１０ｍＬの５％水性$NaHCO_3$に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生成物を短いシリカカラム(溶離液として、二塩化メチレン/メタノール(９５/５)を使用)に通した。このようにして得られた精製された物質を、エーテル中の１Ｍ　ＨＣｌの１当量で処理し、得られた固体を水から凍結乾燥させて、４６ｍｇの４２をＨＣｌ塩として得た。$R_f$＝０．４５($CH_2Cl_2$/メタノール(９/１))；　ＮＭＲ(ＤＭＳＯ)：δ　９．４３及び９．５３(２ｓ，２Ｈ，ＯＨ's)，８．０５(ｓ，１，ＡｒＨ)，７．７８(１Ｈ，ＡｒＨ)，７．７０(１Ｈ，ＡｒＨ)，７．４９(ｔ，１Ｈ，ＡｒＨ)，７．１０(ｄｄ，１Ｈ，ＡｒＨ)，７．０２(ｄｄ，１Ｈ，ＡｒＨ)，６．８８(広幅ｓ，１Ｈ，ＡｒＨ)，６．９１(ｄ，１Ｈ，ＡｒＨ)，６．７８(２Ｈ，ｍ，ＡｒＨ's)，６．４２(ｄ，１Ｈ，ＡｒＨ)，５．７１及び５．９０(２×広幅ｄ，２Ｈ

，-ＣＨ＝ＣＨ-），１．２３（２ｓ，６Ｈ，ＣＨ$_3$）。

【実施例１０】

【０１０３】

生物学的活性

組換えＣＨＯ細胞由来の細胞質ヒトエストロゲン受容体α又はβに対する競合的結合の測定を用いて、ヒトエストロゲン受容体α（ｈＥＲα）又はヒトエストロゲン受容体β（ｈＥＲβ）で安定的にトランスフェクトされた組換えチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞の細胞質ゾル中に存在するエストロゲン受容体に対する被検化合物の相対的親和性（効力比）を１７β-エストラジオール（Ｅ$_2$）と比較して評価する。

【０１０４】

化合物のエストロゲン様活性及び抗エストロゲン様活性は、ヒトエストロゲン受容体α（ｈＥＲα）又はヒトエストロゲン受容体β（ｈＥＲβ）、ラットオキシトシンプロモーター（ＲＯ）及びルシフェラーゼレポーター遺伝子（ＬＵＣ）で安定的に共トランスフェクトされた組換えチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞を用いたインビトロバイオアッセイで決定する。エストロゲン受容体ｈＥＲα又はｈＥＲβが介在する酵素ルシフェラーゼのトランス活性化を刺激する被検化合物のエストロゲン様活性（効力比）は、標準的なエストロゲンエストラジオールと比較する。エストロゲン受容体ｈＥＲα又はｈＥＲβが介在する酵素ルシフェラーゼのエストロゲンエストラジオールによるトランス活性化を阻害する被検化合物の抗エストロゲン様活性（効力比）は、標準的なＩＣＩ　１６４．３８４（＝（７α，１７β）-Ｎ-ブチル-３，１７-ジヒドロキシ-Ｎ-メチルエストラ-１，３，５（１０）-トリエン-７-ウンデカンアミド）と比較する。

【０１０５】

結果（次ページの表）

【０１０６】

【表２】

| 化合物 | ERβ 拮抗作用 | | 化合物 | ERβ 拮抗作用 |
|---|---|---|---|---|
| 5a | + | | 5s | + |
| 5b | + | | 5t | + |
| 5c | + | | 5u | ++ |
| 5d | + | | 5v | + |
| 5e | ++ | | 7a | +++ |
| 5f | + | | 7b | +++ |
| 5g | + | | 7c | +++ |
| 5h | + | | 7d | +++ |
| 5I | + | | 7e | +++ |
| 5j | + | | 9 | ++ |
| 5k | + | | 12a | +++ |
| 5l | ++ | | 12b | ++ |
| 5m | ++ | | 12c | +++ |
| 5n | + | | 12d | + |
| 5o | + | | 14 | ++ |
| 5p | + | | 17a | +++ |
| 5q | + | | 17b | ++ |
| 5r | ++ | | 17c | ++ |

> 5%（ＩＣＩとの比較）: +

> 40% : ++

> 100%: +++

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 211/68* | *(2006.01)* | C07C | 323/18 | |
| *C07D 239/42* | *(2006.01)* | C07D | 211/68 | |
| *C07D 277/66* | *(2006.01)* | C07D | 239/42 | Z |
| *C07D 295/08* | *(2006.01)* | C07D | 277/66 | |
| *C07D 317/54* | *(2006.01)* | C07D | 295/08 | Z |
| *A61K 31/05* | *(2006.01)* | C07D | 317/54 | |
| *A61K 31/085* | *(2006.01)* | A61K | 31/05 | |
| *A61K 31/095* | *(2006.01)* | A61K | 31/085 | |
| *A61K 31/138* | *(2006.01)* | A61K | 31/095 | |
| *A61K 31/36* | *(2006.01)* | A61K | 31/138 | |
| *A61K 31/40* | *(2006.01)* | A61K | 31/36 | |
| *A61K 31/428* | *(2006.01)* | A61K | 31/40 | |
| *A61K 31/44* | *(2006.01)* | A61K | 31/428 | |
| *A61K 31/4453* | *(2006.01)* | A61K | 31/44 | |
| *A61K 31/506* | *(2006.01)* | A61K | 31/4453 | |
| *A61K 31/5375* | *(2006.01)* | A61K | 31/506 | |
| *A61P 5/24* | *(2006.01)* | A61K | 31/5375 | |
| *A61P 9/00* | *(2006.01)* | A61P | 5/24 | |
| *A61P 13/08* | *(2006.01)* | A61P | 9/00 | |
| *A61P 15/00* | *(2006.01)* | A61P | 13/08 | |
| *A61P 19/10* | *(2006.01)* | A61P | 15/00 | |
| *A61P 25/00* | *(2006.01)* | A61P | 19/10 | |
| *A61P 25/24* | *(2006.01)* | A61P | 25/00 | |
| *A61P 25/28* | *(2006.01)* | A61P | 25/24 | |
| *A61P 35/00* | *(2006.01)* | A61P | 25/28 | |
| *A61P 43/00* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | |
| | | A61P | 43/00 | １１１ |

(72)発明者　ローゼン，ヒユベルト・ヤンヨゼフ
オランダ国、エヌ・エル－５３４０・ベー・ハー・オツス、ペー・オー・ボクス・２０、エン・フエー・オルガノン
(72)発明者　ワゲネル，マルクス
オランダ国、エヌ・エル－５３４０・ベー・ハー・オツス、ペー・オー・ボクス・２０、エン・フエー・オルガノン
(72)発明者　フエーネマン，ヘツリト・ヘルマン
オランダ国、エヌ・エル－５３４０・ベー・ハー・オツス、ペー・オー・ボクス・２０、エン・フエー・オルガノン
(72)発明者　ズワルト，エドウアルト・ウイレム
オランダ国、エヌ・エル－５３４０・ベー・ハー・オツス、ペー・オー・ボクス・２０、エン・フエー・オルガノン

審査官　宮田　和彦

(56)参考文献　国際公開第０１／０７２７１３（WO，Ａ１）
国際公開第０２／０１６３１６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C07C
C07D
CA/REGISTRY(STN)