

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3621132号

(P3621132)

(45) 発行日 平成17年2月16日(2005.2.16)

(24) 登録日 平成16年11月26日(2004.11.26)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 0 7 J 41/00
 A 6 1 K 31/56
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10

C O 7 J 41/00
 A 6 1 K 31/56
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 15 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-156407
 (22) 出願日 平成6年6月16日(1994.6.16)
 (65) 公開番号 特開平7-17996
 (43) 公開日 平成7年1月20日(1995.1.20)
 審査請求日 平成13年5月17日(2001.5.17)
 (31) 優先権主張番号 93-07310
 (32) 優先日 平成5年6月17日(1993.6.17)
 (33) 優先権主張国 フランス(FR)

(73) 特許権者 598006222
 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ
 ニム
 フランス国92160アントニー・アヴェ
 ニュー・レモン・アロン20
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘
 (74) 代理人 100085774
 弁理士 風間 弘志
 (72) 発明者 フランソワ・ニーク
 フランス国ル・ペルー・スユール・マルヌ
 、リュ・デュ・バック、1ピス
 (72) 発明者 ジャンジョルジュ・トゥーチ
 フランス国パンタン、リュ・ラボワジェ、
 3

最終頁に続く

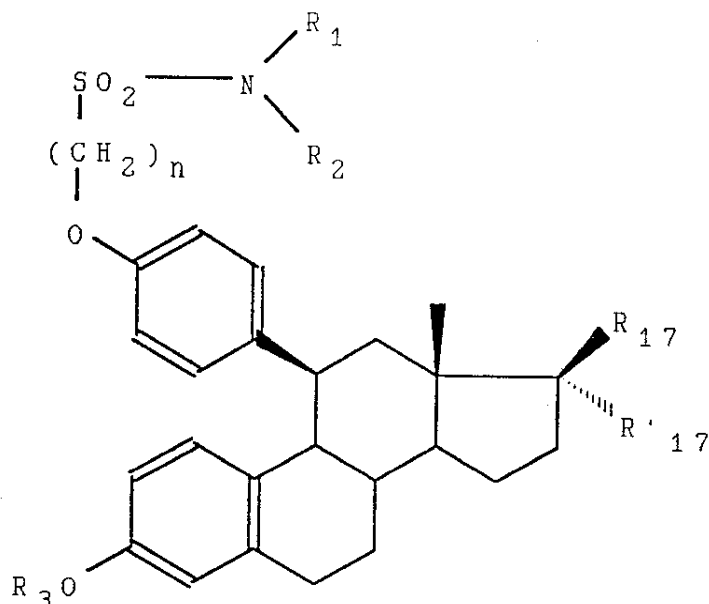
(54) 【発明の名称】 11β位にフェノキシアルキルスルホンアミド又はフェノキシアルキルスルホニル尿素鎖を有する新規な19-ノルステロイド、その製造法及び中間体、薬剤としての使用並びにそれらを含む

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式(I)

【化1】



(I)

10

[ここで、

20

R_{17} 及び R'_{17} は、

- ・ R_{17} と R'_{17} が一緒になってケトンを形成するか、或いは
- ・ R_{17} がヒドロキシル基又は多くとも12個の炭素原子を含有するアシルオキシ基を表わしかつ R'_{17} が水素原子又は多くとも8個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよい）を表わすようなものであり、

R_3 は水素原子、多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基又は多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基を表わし、

R_1 及び R_2 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、1~8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）、多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基、又はアリーール若しくはアラルキル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよく、アルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有し、またアリーール基は酸素、窒素及び硫黄原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有できる単環又は多環式基を表わす）を表わし、或いは

30

R_1 は、多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）により又はアリーール若しくはアラルキル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよく、アルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有し、またアリーール基は酸素、窒素及び硫黄原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有できる単環又は多環式基を表わす）により一置換されたカルバモイル基を表わし、かつ、 R_2

は水素原子を表わし、或いは

40

R_1 と R_2 はそれらが結合している窒素原子と共に5又は6員の飽和含窒素複素環（窒素、酸素及び硫黄原子のうちから選択される第二の複素原子を含有することでき、また1~4個の炭素原子を含有するアルキル基又はオキシ基により置換されていてもよい）を形成するか、或いは

R_1 と R_2 はジアルキルアミノメチレン基（アルキル基のそれぞれは1~4個の炭素原子を含有する）を形成し、

n は多くとも18に等しい整数を表わす]

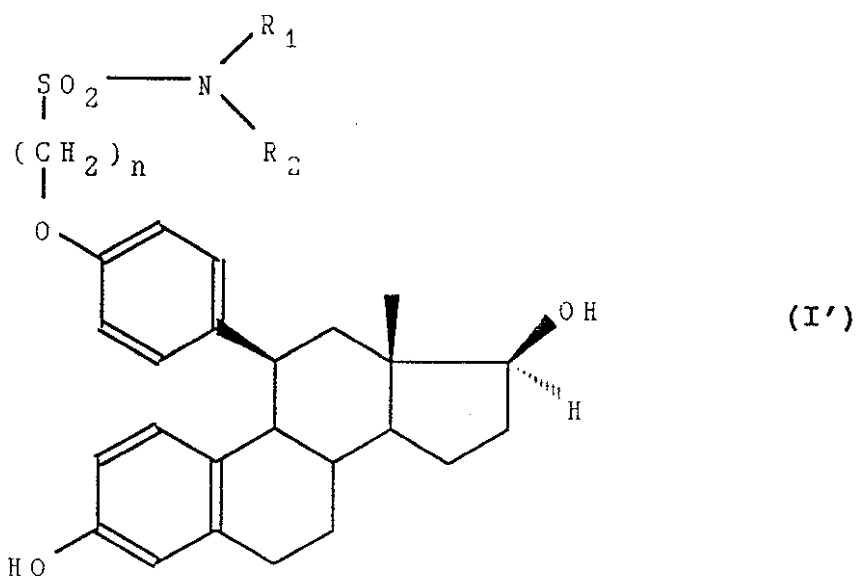
の化合物並びにこれらの化合物の付加塩。

【請求項2】

次式 (I')

50

【化2】



10

[ここで、

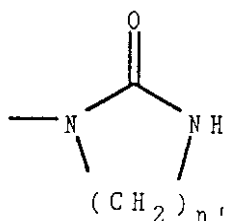
R₁ 及び R₂ は、同一であっても異なってもよく、水素原子、1～8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）、多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基又は置換されていてもよいフェニル基を表わし、或いは

20

R₁ は、多くとも8個の炭素原子を含有する置換されていてもよい直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基により又は置換されていてもよいフェニル基により一置換されたカルバモイル基を表わし、かつ、R₂ は水素原子を表わし、或いは

R₁ と R₂ はそれらが結合している窒素原子と共に次式

【化3】



30

(ここで、n' は2又は3に等しい)

の型の環状尿素を形成し、或いは

R₁ と R₂ はジメチルミノメチレン基を形成し、

nは多くとも7に等しい整数を表わす]

40

の化合物並びにこれらの化合物の付加塩。

【請求項3】

R₁₇ がヒドロキシル基を表わし、R'₁₇ が水素原子を表わす請求項1又は2記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

nが5又は6に等しい請求項1、2又は3記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

R₁ 及び R₂ が水素原子を表わす請求項1～4のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

50

R_1 及び R_2 が多くとも 8 個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基 (1 個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) を表わす請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

R_1 が水素原子を表わし、 R_2 が多くとも 8 個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を表わす請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R_1 が、1 ~ 8 個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基により又はフェニル基 (これらの基のそれぞれはハロゲン原子により置換されていてもよい) により一置換されたカルバモイル基を表わし、 R_2 が水素原子を表わす請求項 1 ~ 4

10

【請求項 9】

化合物名が

- ・ N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンタンスルホンアミド、
- ・ N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - メチルペンタンスルホンアミド、
- ・ 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

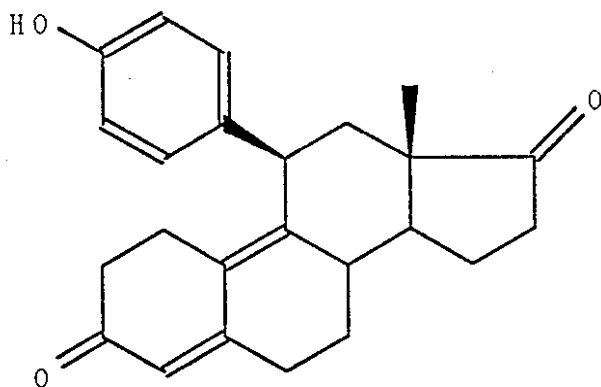
20

のいずれかである請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物を製造するにあたり、次式 (II)

【化 4】



(II)

30

(ここで、フェノール官能基は要すれば保護されていてもよい) の化合物に、

(A) 次式 (III)

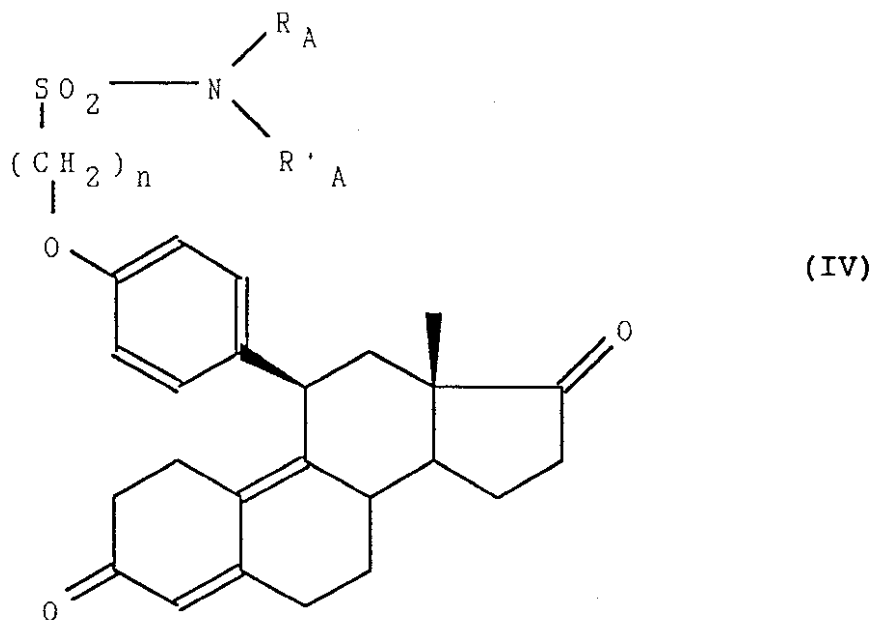
40

$X - (CH_2)_n - SO_2 - NR_A R'_A$ (III)

(ここで、X はハロゲン原子を表わし、n は前記の意味を有し、 R_A 及び R'_A は同一であっても異なってもよく、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアール若しくはアラルキル基を表わし (ただし、置換基 R_A 及び R'_A の少なくとも 1 個は水素原子ではないものとする)、或いは R_A 及び R'_A はそれらが結合している窒素原子と共に 5 又は 6 員の飽和含窒素複素環 (窒素、酸素及び硫黄原子のうちから選択される第二の複素原子を含有することでき、また 1 ~ 4 個の炭素原子を含有するアルキル基により置換されていてもよい) を形成する)

のハロゲン化誘導体を作用させて次式 (IV)

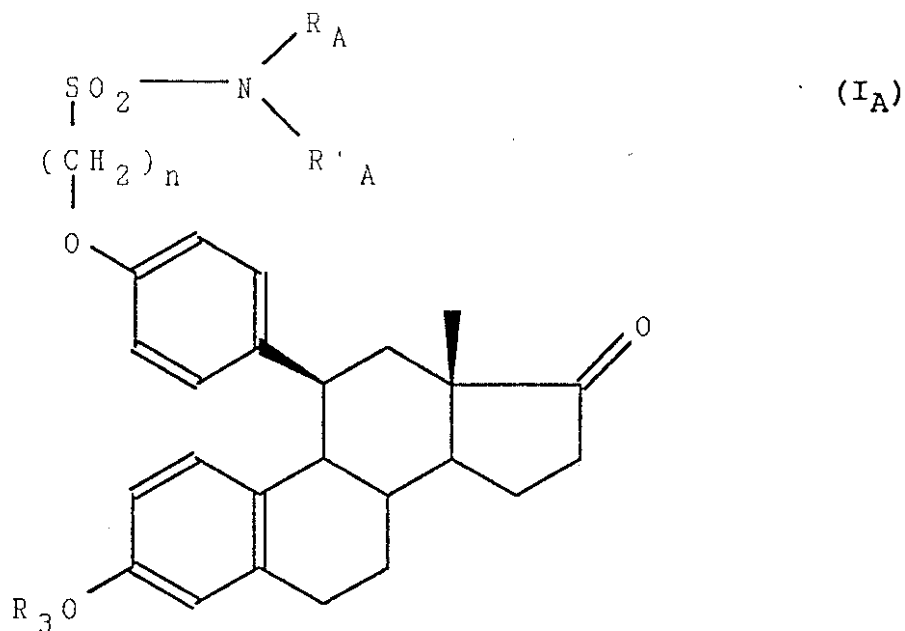
【化5】



10

(ここで、n、R_A 及びR'_A は前記と同じ意味を有する)
 の化合物を得、この化合物に環Aの芳香族化剤及び場合により3位のヒドロキシル基のアシル化剤を作用させて次式(I_A)

【化6】



20

30

40

(ここで、n、R_A 及びR'_A は前記と同じ意味を有し、R₃ は水素原子又はアシル基を表わす)

の化合物(この化合物はR₁ = R_A 及びR₂ = R'_A である式(I)の化合物に相当する)を得、次いで式(I_A)の化合物に所望ならば及び必要ならば下記の反応:

- ・ 17位のケトン官能基の還元
- ・ 17位のケトン官能基に対する次式(X)

50

$M - R'_{17a}$ (X)

(ここで、Mは金属原子を表わし、 R'_{17a} は R'_{17} と同じ意味(ただし、水素原子は除く)を有する)

の金属錯体の付加

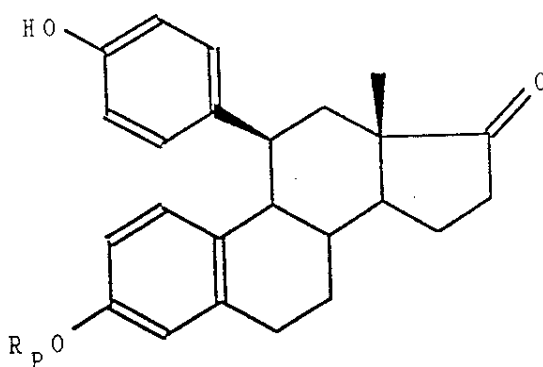
- ・ R_{17} がヒドロキシル基であるときの17位の選択的アシル化
- ・ 3位のヒドロキシル基のアルキル化又はアシル化
- ・ R_3 がアシル官能基を表わすときのけん化
- ・ 場合により行なう酸又は塩基による塩形成

のうちの一つ又は二つ以上の反応を任意の順序で行なうか、或いは

(B)式(II)の化合物に環Aの芳香族化剤を作用させ、3位のヒドロキシル基の保護反応を行ない、次いで11位のフェノールの保護基の選択的除去反応を行なって次式(V)

10

【化7】



(V)

20

(ここで、 R_p は保護基を表わす)

の化合物を得、この化合物に次式(III')

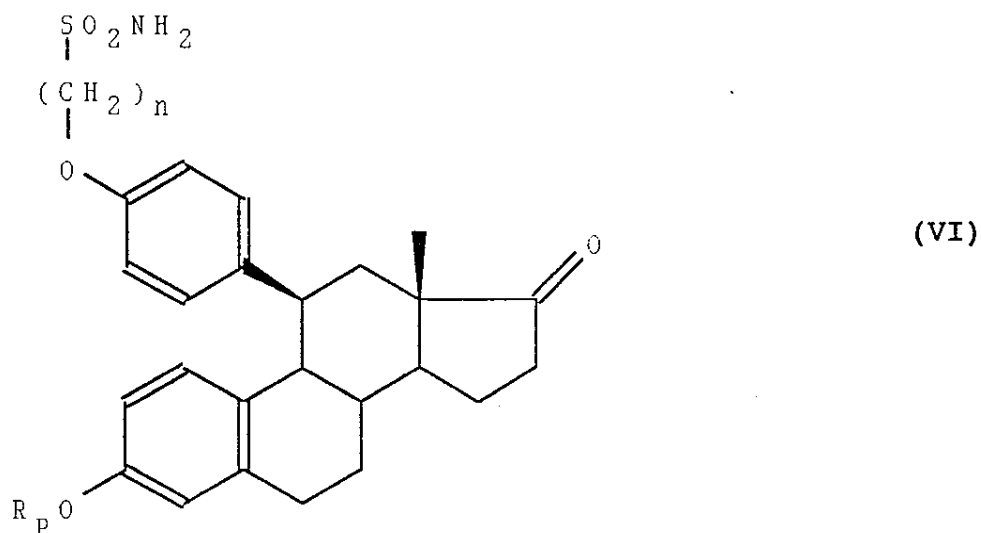
30

$X - (CH_2)_n - SO_2 - N = CH - N(Alk_1)(Alk_2)$ (III')

(ここで、Xはハロゲン原子を表わし、 (Alk_1) 及び (Alk_2) は1~4個の炭素原子を含有するアルキル基を表わし、nは多くとも18に等しい)

の化合物を作用させ、次いで形成されたイミンの加水分解反応を行なって次式(VI)

【化 8】

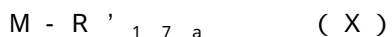


10

(ここで、 n 及び R_p は前記と同じ意味を有する)
 の化合物 (この化合物は場合により R_p 基の種類に応じて式 (I) の化合物に相当し得る) を得、式 (VI) の化合物に所望ならば及び必要ならば下記の反応:

20

- ・ R_p 保護基の除去反応
- ・ 17 位のケトン官能基の還元
- ・ 17 位のケトン官能基に対する前記のような次式 (X)



の金属錯体の付加

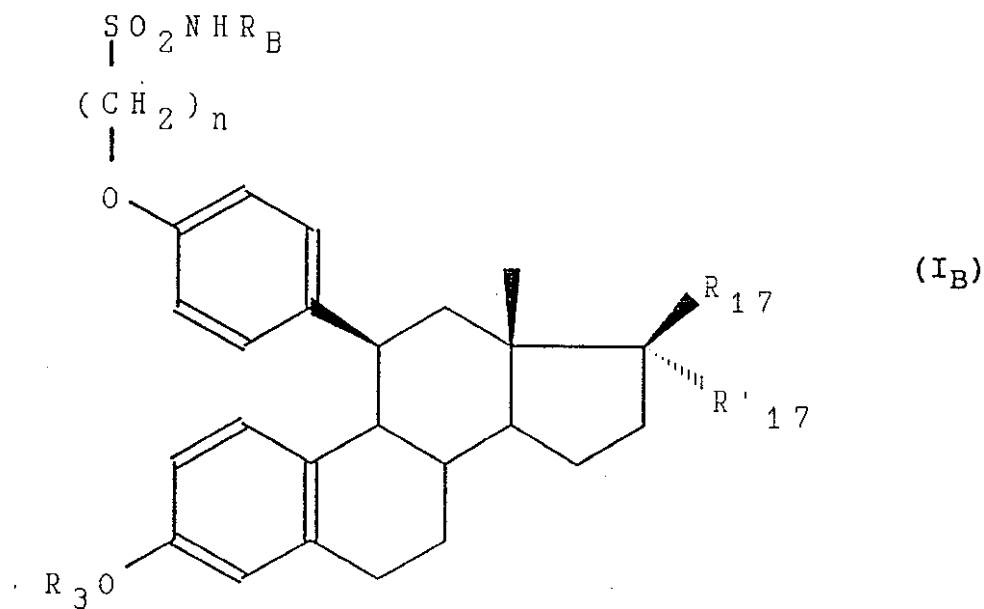
- ・ R_{17} がヒドロキシル基であるときの 17 位の選択的アシル化
- ・ 3 位のヒドロキシル基のアルキル化又はアシル化
- ・ 次式 (VII)



(ここで、 R_B は置換されていてもよいアルキル基又はアシル基であり、 X はハロゲン原子を表わす) 30

のハロゲン化物の作用させて次式 (I_B)

【化9】



10

20

(ここで、 n 、 R_{17} 、 R'_{17} 、 R_3 は請求項1で記載の通りである)
 の化合物(この化合物は $R_1 = H$ 及び $R_2 = R_B$ である式(I)の化合物に相当する)を得る反応

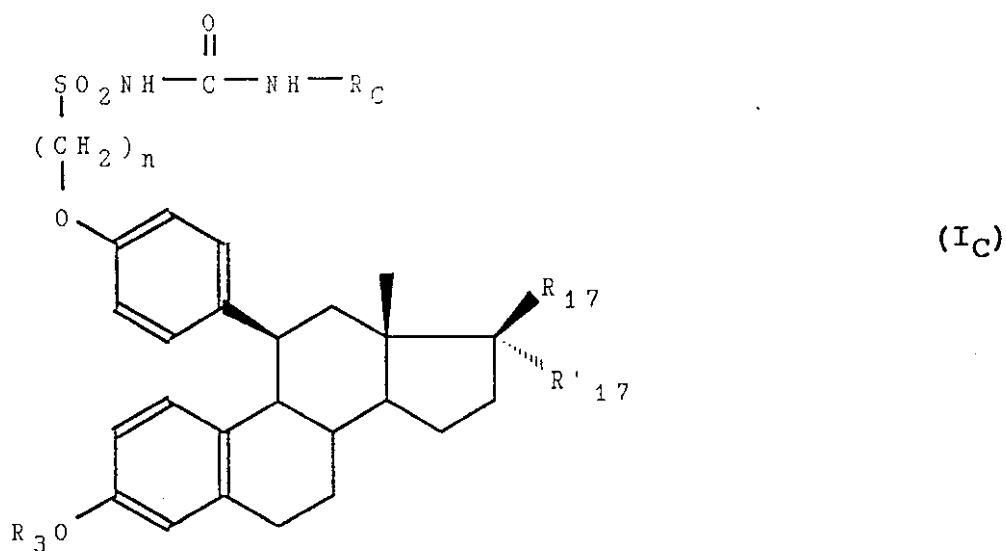
・次式(VIII)



(ここで、 R_C はアルキル、アリアル又はアラルキル基(これらの基のそれぞれは置換されていてもよい)を表わす)

のイソシアネートを作用させて次式(I_C)

【化10】



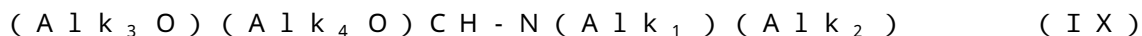
30

40

(ここで、 n 、 R_{17} 、 R'_{17} 、 R_3 は請求項1で記載の通りである)
 の化合物(この化合物は R_1 が一置換カルバモイル基を表わし、 R_2 が水素原子を表わす式(I)の化合物に相当する)の化合物を得る反応

50

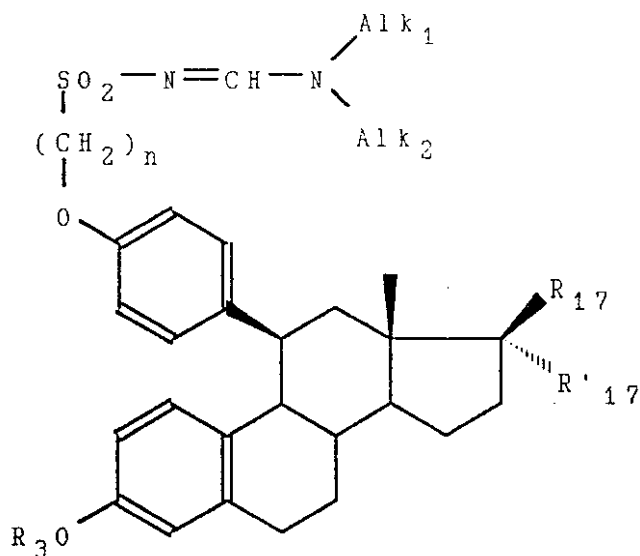
・次式 (IX)



(ここで、 Alk_1 、 Alk_2 、 Alk_3 及び Alk_4 は 1 ~ 4 個の炭素原子を含有するアルキル基を表わす)

の化合物を作用させて次式 (ID)

【化 1 1】



10

(ID)

20

(ここで、 n 、 R_{17} 、 R'_{17} 、 R_3 は請求項 1 で記載の通りである)

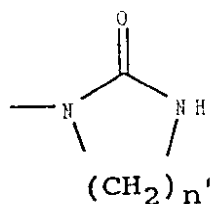
の化合物 (この化合物は R_1 と R_2 がジアルキルアミノメチレン基を表わす式 (I) の化合物に相当する) を得る反応

・式 (IB) の化合物に式 (VII) のハロゲン化物を作用させることによりアルキル化又はアシル化して相当するジアルキル化、ジアシル化又はアルキルアシル化スルホンアミドを得る反応

30

・式 (IC) の化合物において R_c が $-(CH_2)_{n'}-Hal$ 基 (ここで、 n' は 2 又は 3 に等しく、 Hal はハロゲン原子を表わす) を表わすときはこの化合物を環化して式 (I'c) の化合物 (この化合物は、 R_1 と R_2 がそれらが結合している窒素原子と共に次式

【化 1 2】



40

の型の環状尿素を形成する式 (I) の化合物に相当する) を得る反応

・場合により行なう酸又は塩基による塩形成

のうちの一つ又は二つ以上の反応を任意の順序で行なう

50

ことを特徴とする式 (I) の化合物の製造法。

【請求項 1 1】

1 7 位に請求項 1 に記載のような R_{17} 及び R'_{17} 置換基を有する請求項 1 0 に記載の式 (I I) の化合物に相当する化合物を出発時に使用することを特徴とする請求項 1 0 記載の式 (I) の化合物の製造法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はそれらの製薬上許容できる付加塩よりなる ホルモン依存性の癌又は良性乳房腫瘍の治療用薬剤。

【請求項 1 3】

請求項 9 記載の式 (I) の化合物よりなる ホルモン依存性の癌又は良性乳房腫瘍の治療用薬剤。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 2 又は 1 3 記載の薬剤の少なくとも 1 種を活性成分として含有する ホルモン依存性の癌又は良性乳房腫瘍の治療用製薬組成物。

【請求項 1 5】

新規な工業用化合物としての請求項 1 0 に記載の一般式 (I V)、(V) 及び (V I) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

20

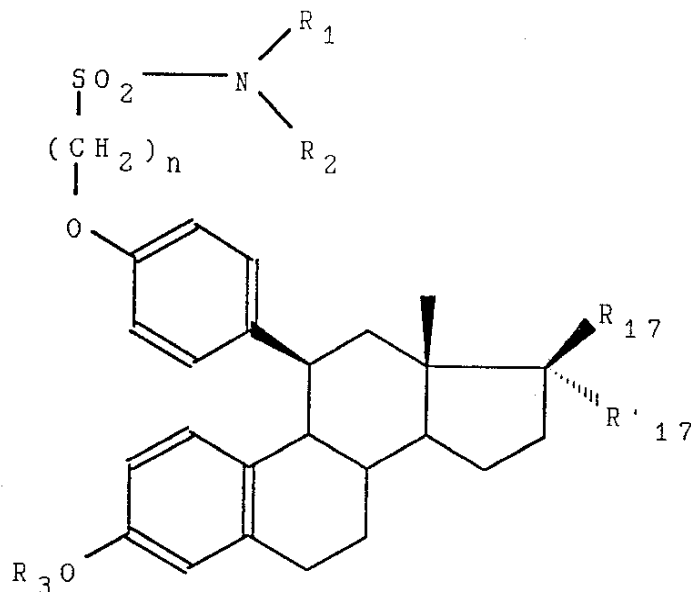
この発明は、1 1 位にフェノキシアルキルスルホンアミド又はフェノキシアルキルスルホニル尿素鎖を有する新規な 1 9 - ノルステロイド、その製造法及び中間体、薬剤としての使用並びにそれらを含む製薬組成物に関する。

【0002】

【発明の概要】

しかして、本発明の主題は、次式 (I)

【化 1 3】



30

40

[ここで、

R_{17} 及び R'_{17} は、

- ・ R_{17} と R'_{17} が一緒になってケトンを形成するか、或いは
- ・ R_{17} がヒドロキシル基又は多くとも 1 2 個の炭素原子を含有するアシルオキシ基を表わしかつ R'_{17} が水素原子又は多くとも 8 個の炭素原子を含有するアルキル、アルケ

50

ニル若しくはアルキニル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよい）を表わすようなものであり、

R_3 は水素原子、多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基又は多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基を表わし、

R_1 及び R_2 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、1～8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）、多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基、又はアリアル若しくはアラルキル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよく、アルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有し、またアリアル基は酸素、窒素及び硫黄原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有できる単環又は多環式基を表わす）を表わし、或いは

R_1 は、多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）により又はアリアル若しくはアラルキル基（これらの基のそれぞれは置換されていてもよく、アルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有し、またアリアル基は酸素、窒素及び硫黄原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有できる単環又は多環式基を表わす）により一置換されたカルバモイル基を表わし、かつ、 R_2 は水素原子を表わし、或いは

R_1 と R_2 はそれらが結合している窒素原子と共に5又は6員の飽和含窒素複素環（窒素、酸素及び硫黄原子のうちから選択される第二の複素原子を含有することでき、また1～4個の炭素原子を含有するアルキル基又はオキソ基により置換されていてもよい）を形成するか、或いは

R_1 と R_2 はジアルキルアミノメチレン基（アルキル基のそれぞれは1～4個の炭素原子を含有する）を形成し、

n は多くとも18に等しい整数を表わす]

の化合物並びにこれらの化合物の付加塩にある。

【0003】

【発明の具体的な説明】

式(I)の化合物において、アシルオキシ基とは、特に、飽和又は不飽和の脂肪酸又はシクロ脂肪酸に相当する基、さらに詳しくは

- ・アルカン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸若しくはイソ酪酸、吉草酸又はウンデシレン酸

- ・ヒドロキシルアルカン酸、例えばヒドロキシ酢酸

- ・シクロアルキルカルボン酸又はシクロアルキルアルカン酸、例えば、シクロプロピルカルボン酸、シクロペンチルカルボン酸又はシクロヘキシルカルボン酸、シクロペンチル酢酸、シクロヘキシル酢酸、シクロペンチルプロピオン酸又はシクロヘキシルプロピオン酸

- ・安息香酸、サリチル酸又はフェニルアルカン酸、例えばフェニル酢酸又はフェニルプロピオン酸

- ・アミノ酸、例えばジエチルアミノ酢酸又はアスパラギン酸

- ・ギ酸又は塩形成されていてもよいジ酸、例えばブタンジ酸又はそのモノカリウム塩

の一つに対応する基を意味する。好ましくは、酢酸、プロピオン酸又は酪酸の誘導体である。

アシル基とは、前記のアシルオキシ基に対応する基を意味する。

【0004】

アルキル基とは、下記の基：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチル、*n*-ペンチル、2-メチルヘキシル、2,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、3-エチルペンチル、*n*-オクチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、3-メチル-3-エチルペンチルなどの一つを意味する。これはメチル、エチル、プロピル及びブチル基が好ましい。

シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を意味することができる。それはシクロペンチル基が好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

R¹⁷ がアルケニル基を表わすときは、それはビニル、プロペニル、イソプロペニル、アリル、2-メチルアリル、ブテニル又はイソブテニル基であってよい。それはビニル又はプロペニル基が好ましい。

R¹⁷ がアルキニル基を表わすときは、それはエチニル、プロピニル、プロパルギル、ブチリル又はイソブチリル基であってよい。好ましくはそれはエチニル又はプロピニルである。

【 0 0 0 6 】

アラルキル基中に含有され得る単環式又は多環式基とは、下記の基を意味する。

- ・炭素環式単環式基、例えばフェニル基
- ・複素環式単環式基、例えば、下記の基：チエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、フラザニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、チアゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、並びにこれらの基が含有できる複素原子の位置異性体の一つ

- ・炭素環式縮合環よりなる基、例えば、ナフチル基又はフェナトレニル基
- ・複素環式縮合環よりなる基、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、インドリニル、イソインドリニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、或いはまた前記のような複素環式単環系よりなる縮合多環式系、例えば、フロ[2,3-b]ピロール又はチエノ[2,3-b]フラン。

さらに詳しくは、下記の基：フェニル、2-フリルのようなフリル、2-イミダゾリルのようなイミダゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルのようなピリジル、2-ピリミジニルのようなピリミジニル、2-チアゾリルのようなチアゾリル、2-チアゾリニルのようなチアゾリニル、2-トリアゾリルのようなトリアゾリル、2-テトラゾリルのようなテトラゾリル、2-ベンゾイミダゾリルのようなベンゾイミダゾリル、2-ベンゾチアゾリルのようなベンゾチアゾリル、7-プリニルのようなプリニル又は4-キノリルのようなキノリル基。アラルキル基の例としては、特に、前記のアリール基の一つによって置換されたメチル又はエチル基が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

5又は6員の飽和含窒素複素環（窒素、酸素又は硫黄原子のうちから選択される第二複素原子を含有することができ、アルキル基又はカルボニル基により置換されていてもよい）とは、好ましくはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チアモルホリン又はイミダゾリジンを意味する。

【 0 0 0 8 】

前記の各種の基における置換基は、好ましくは下記の基よりなる群から選択される。

- ・ハロゲン、弗素、塩素、臭素及び沃素原子
- ・アミノ、アルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はエチルアミノ、ジアルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ基（これらのジアルキルアミノ基のそれぞれは酸化された形であってよい）
- ・アミノアルキル、例えばアミノメチル又はアミノエチル
- ・ジアルキルアミノアルキル、例えばジメチルアミノメチル又はジメチルアミノエチル
- ・ジアルキルアミノアルキルオキシ、例えばジメチルアミノエチルオキシ
- ・ヒドロキシル
- ・遊離の、エステル化されたカルボキシ、すなわちアルコキシカルボニル、例えばメトキ

10

20

30

40

50

シカルボニル又はエトキシカルボニル、或いは例えばナトリウム又はカリウム原子により塩形成されたカルボキシ

・ 1 ~ 8 個の炭素原子を含有するアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル（これらは 1 個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい、例えばトリフルオルメチルのように弗素原子により置換されていてもよい）

・ オキシ、シアノ、ニトロ又はホルミル

・ アシル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル又はベンゾイル

・ アシルオキシ、例えばアセトキシ又は式 $-O-CO-(CH_2)_n-CO_2-H$ ($n = 1 \sim 5$) の基

・ アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ又はブチルオキシ

・ アルキルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ又はブチルチオ

・ カルバモイル

・ アルケニル、例えばビニル又はプロペニル

・ アルキニル、例えばエチニル又はプロピニル

・ アリール、例えばフェニル、フリル又はチエニル。

【 0 0 0 9 】

このような置換された基の例としては、例えば、1 個以上のハロゲン原子、例えば弗素原子により置換されたアルキル基、例えば、トリフルオルメチル、トリフルオルブチル、ペンタフルオルプロピル、ペンタフルオルブチル、ペンタフルオルペンチル、ヘプタフルオルブチル又はノナフルオルブチル基、或いは塩素により置換されたアルキル基、例えば 2 - クロルエチル基が挙げられる。

また、例えば、1 個以上のハロゲン原子、例えば塩素原子により置換されたアリール基、例えば 4 - クロルフェニル基が挙げられる。

【 0 0 1 0 】

当然であるが、本発明は、式 (I) の化合物の塩類、例えば、式 (I) の化合物がアミノ基を含有するときには下記の酸により形成される塩類、即ち、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、硫酸、りん酸、プロピオン酸、酢酸、ぎ酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、こはく酸、酒石酸、くえん酸、しゅう酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、アルカンモノスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、アルカンジスルホン酸、例えばメタンジスルホン酸、 α -エタンジスルホン酸、アリールモノスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸及びアリールジスルホン酸により形成された塩類、或いは式 (I) の化合物が酸官能基を含有するときはアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属により又は置換されていてもよいアンモニウムにより形成される塩類まで及び。

【 0 0 1 1 】

さらに特定すれば、本発明の主題は、次式 (I ')

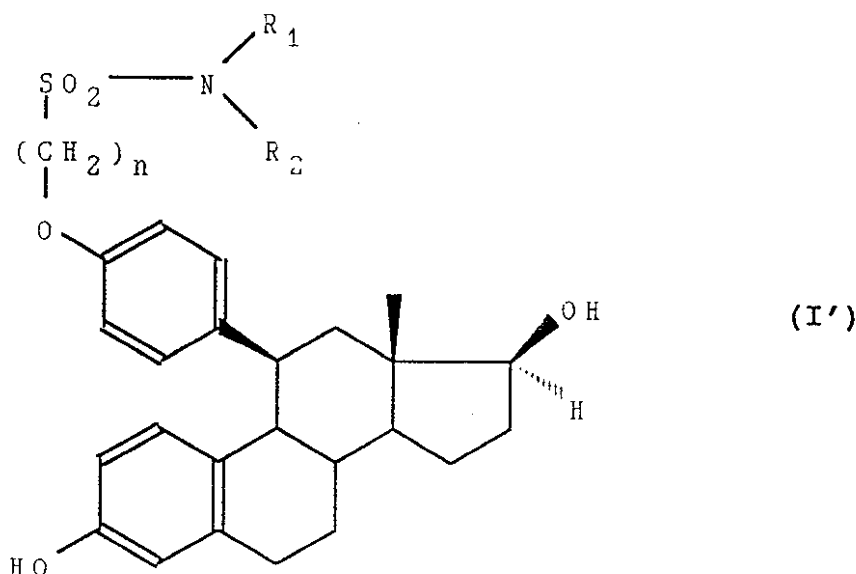
【 化 1 4 】

10

20

30

40



10

【ここで、

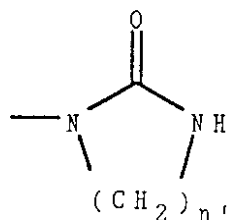
R_1 及び R_2 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、1～8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基（置換されていてもよい）、多くとも12個の炭素原子を含有するアシル基又は置換されていてもよいフェニル基を表わし、或いは

20

R_1 は、多くとも8個の炭素原子を含有する置換されていてもよい直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基により又は置換されていてもよいフェニル基により一置換されたカルバモイル基を表わし、かつ、 R_2 は水素原子を表わし、或いは

R_1 と R_2 はそれらが結合している窒素原子と共に次式

【化15】



30

（ここで、 n' は2又は3に等しい）

の型の環状尿素を形成し、或いは

R_1 と R_2 はジメチルミノメチレン基を形成し、

n は多くとも7に等しい整数を表わす]

の化合物並びにこれらの化合物の付加塩に相当する前記の式(I)の化合物にある。

40

【0012】

特に、本発明の主題は、 R_{1-7} がヒドロキシル基を表わし、 R'_{1-7} が水素原子を表わす前記の式(I)の化合物にある。

また、本発明の主題は、 n が5又は6に等しい前記の式(I)の化合物にある。

さらに、本発明の主題は、 R_1 及び R_2 が水素原子を表わす前記の式(I)の化合物にある。

【0013】

特に、本発明の主題は、 R_1 及び R_2 が多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基（1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）を表わす前記の式(I)の化合物にある。

50

【0014】

また、本発明の主題は、 R_1 が水素原子を表わし、 R_2 が多くとも8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を表わす前記の式(I)の化合物にある。

【0015】

さらに詳しくは、本発明の主題は、 R_1 が、1~8個の炭素原子を含有する直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基により又はフェニル基(これらの基のそれぞれはハロゲン原子により置換されていてもよい)により一置換されたカルバモイル基を表わし、 R_2 が水素原子を表わす前記の式(I)の化合物にある。

【0016】

本発明のさらに特定の主題は、その化合物名が

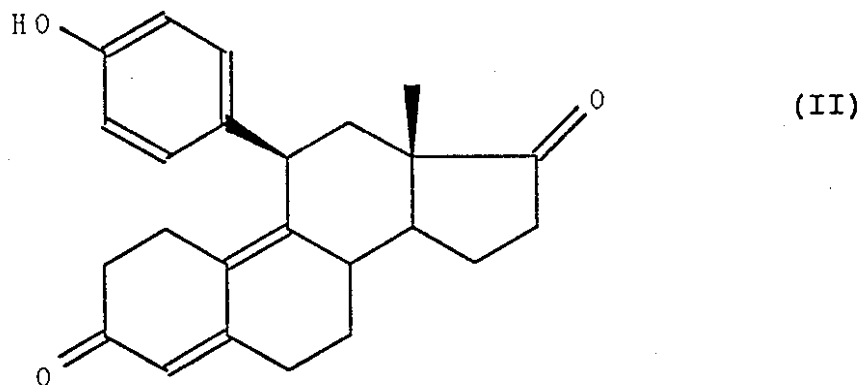
- ・N-ブチル-5-[4-(3,17-ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-11-イル)フェノキシ]ペンタンスルホンアミド、
- ・N-ブチル-5-[4-(3,17-ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-11-イル)フェノキシ]-N-メチルペンタンスルホンアミド、
- ・5-[4-(3,17-ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-11-イル)フェノキシ]-N-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオルブチル)-N-メチルペンタンスルホンアミド

のいずれかである前記の式(I)の化合物ある。

【0017】

また、本発明の主題は、式(I)の化合物を製造するにあたり、次式(II)

【化16】



(ここで、フェノール官能基は要すれば保護されていてもよい)

の化合物に、

(A) 次式(III)



(ここで、Xはハロゲン原子を表わし、nは前記の意味を有し、 R_A 及び R'_A は同一であっても異なってもよく、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアリール若しくはアラルキル基を表わし(ただし、置換基 R_A 及び R'_A の少なくとも1個は水素原子ではないものとする)、或いは R_A 及び R'_A はそれらが結合している窒素原子と共に5又は6員の飽和含窒素複素環(窒素、酸素及び硫黄原子のうちから選択される第二の複素原子を含有することでき、また1~4個の炭素原子を含有するアルキル基により置換されていてもよい)を形成する)

のハロゲン化誘導体を用いて次式(IV)

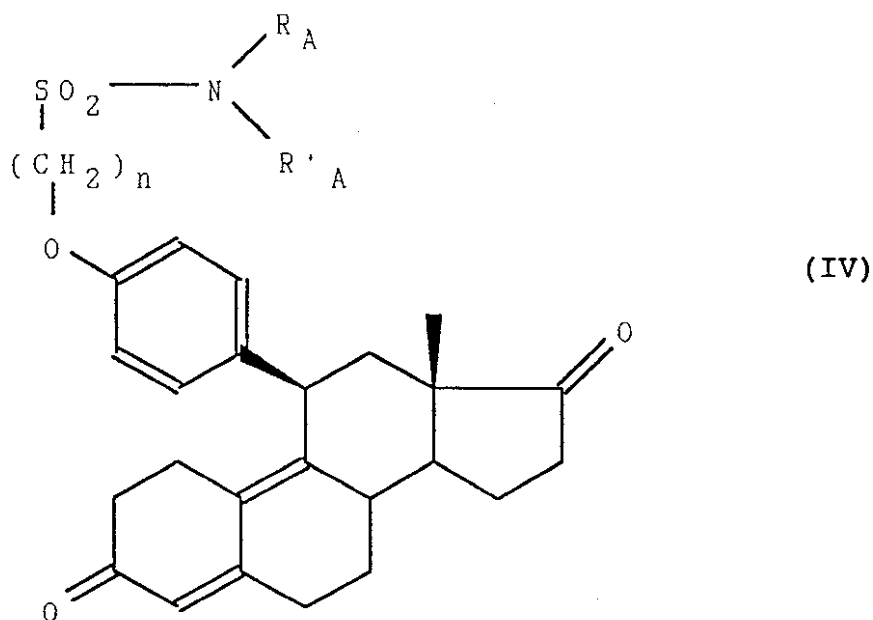
【化17】

10

20

30

40

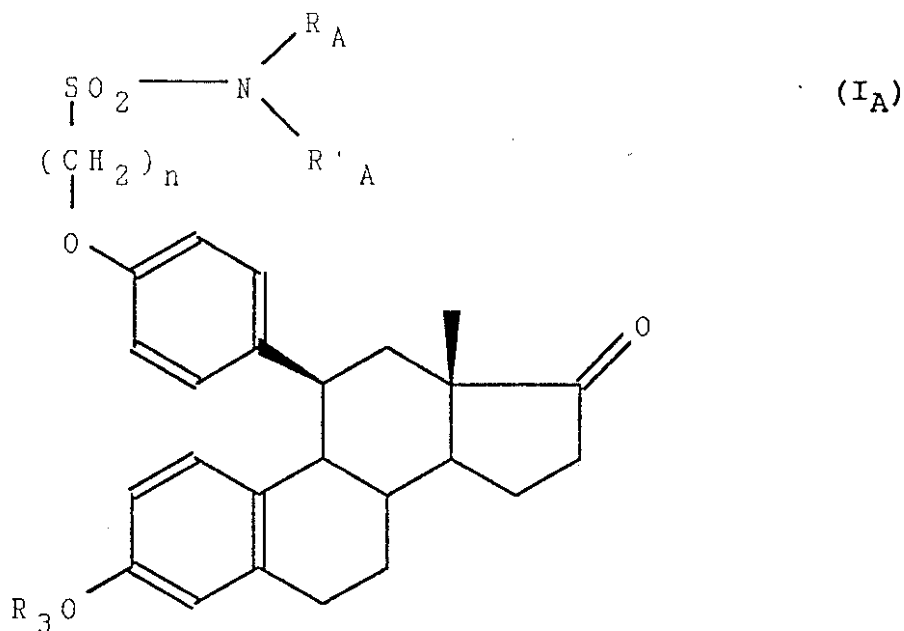


10

20

(ここで、 n 、 R_A 及び R'_A は前記と同じ意味を有する)
 の化合物を得、この化合物に環 A の芳香族化剤及び場合により 3 位のヒドロキシル基のアシル化剤を作用させて次式 (I_A)

【化 18】



30

40

(ここで、 n 、 R_A 及び R'_A は前記と同じ意味を有し、 R_3 は水素原子又はアシル基を表わす)

の化合物(この化合物は $R_1 = R_A$ 及び $R_2 = R'_A$ である式 (I) の化合物に相当する)を得、次いで式 (I_A) の化合物に所望ならば及び必要ならば下記の反応:

- ・ 17 位のケトン官能基の還元
- ・ 17 位のケトン官能基に対する次式 (X)

50

$M - R'_{17a}$ (X)

(ここで、Mは金属原子を表わし、 R'_{17a} は R'_{17} と同じ意味(ただし、水素原子は除く)を有する)

の金属錯体の付加

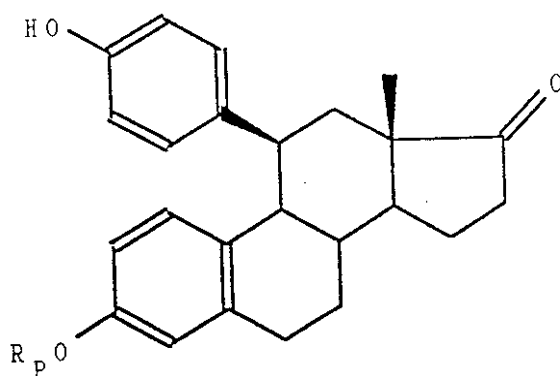
- ・ R_{17} がヒドロキシル基であるときの17位の選択的アシル化
- ・ 3位のヒドロキシル基のアルキル化又はアシル化
- ・ R_3 がアシル官能基を表わすときのけん化
- ・ 場合により行なう酸又は塩基による塩形成

のうちの一つ又は二つ以上の反応を任意の順序で行なうか、或いは

(B)式(II)の化合物に環Aの芳香族化剤を作用させ、3位のヒドロキシル基の保護反応を行ない、次いで11位のフェノールの保護基の選択的除去反応を行なって次式(V)

10

【化19】



(V)

20

(ここで、 R_p は保護基を表わす)

30

の化合物を得、この化合物に次式(III')

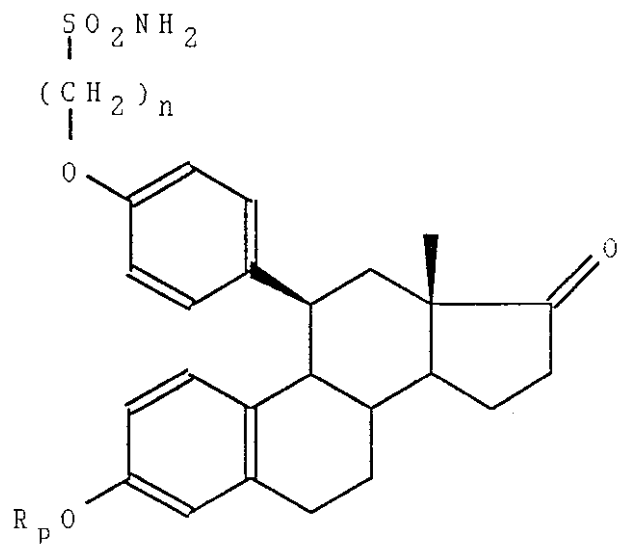
$X - (CH_2)_n - SO_2 - N = CH - N(Alk_1)(Alk_2)$ (III')

)

(ここで、Xはハロゲン原子を表わし、 (Alk_1) 及び (Alk_2) は1~4個の炭素原子を含有するアルキル基を表わし、nは多くとも18に等しい)

の化合物を作用させ、次いで形成されたイミンの加水分解反応を行なって次式(VI)

【化20】



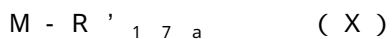
(VI)

10

(ここで、 n 及び R_p は前記と同じ意味を有する)
 の化合物 (この化合物は場合により R_p 基の種類に応じて式 (I) の化合物に相当し得る) を得、式 (VI) の化合物に所望ならば及び必要ならば下記の反応:

20

- ・ R_p 保護基の除去反応
- ・ 17 位のケトン官能基の還元
- ・ 17 位のケトン官能基に対する前記のような次式 (X)



の金属錯体の付加

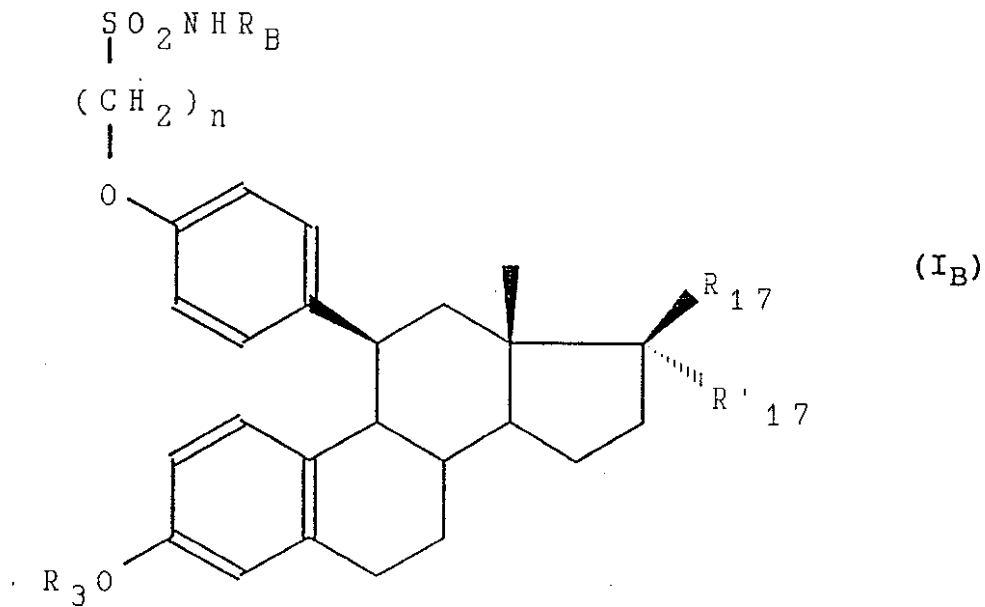
- ・ R_{17} がヒドロキシル基であるときの 17 位の選択的アシル化
- ・ 3 位のヒドロキシル基のアルキル化又はアシル化
- ・ 次式 (VII)



(ここで、 R_B は置換されていてもよいアルキル基又はアシル基であり、 X はハロゲン原子を表わす) 30

のハロゲン化物の作用させて次式 (I_B)

【化 21】



10

20

(ここで、 n 、 R_{17} 、 R'_{17} 、 R_3 は上で記載の通りである)
 の化合物(この化合物は $R_1 = H$ 及び $R_2 = R_B$ である式(I)の化合物に相当する)を得る反応

・次式(VIII)

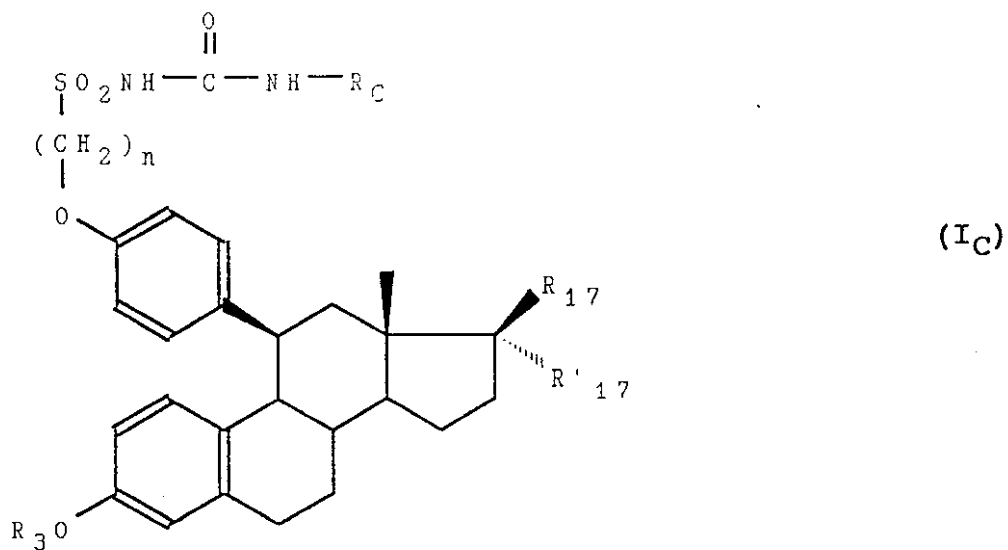


(ここで、 R_C はアルキル、アリール又はアラルキル基(これらの基のそれぞれは置換されていてよい)を表わす)

のイソシアネートを作用させて次式(I_C)

【化22】

30



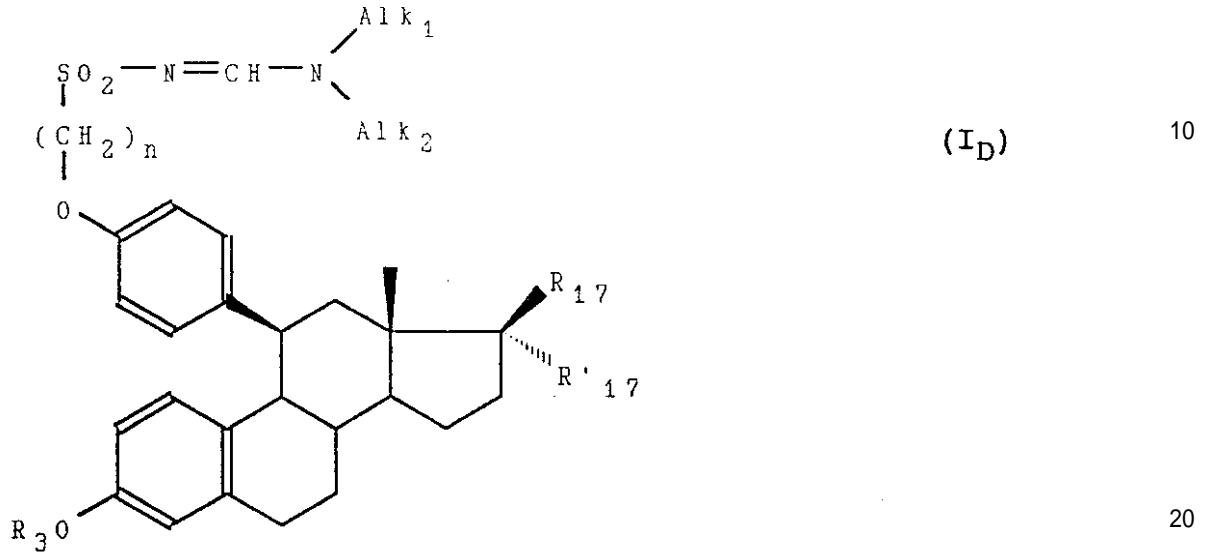
40

(ここで、 n 、 R_{17} 、 R'_{17} 、 R_3 は上で記載の通りである)
 の化合物(この化合物は R_1 が一置換カルバモイル基を表わし、 R_2 が水素原子を表わす式(I)の化合物に相当する)の化合物を得る反応

・次式(IX)

50

(Alk₃O)(Alk₄O)CH-N(Alk₁)(Alk₂) (IX)
 (ここで、Alk₁、Alk₂、Alk₃及びAlk₄は1~4個の炭素原子を
 含有するアルキル基を表わす)
 の化合物を作用させて次式(I_D)
 【化23】

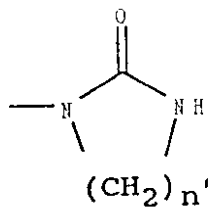


(ここで、n、R₁₇、R'₁₇、R₃は上で記載の通りである)
 の化合物(この化合物はR₁とR₂がジアルキルアミノメチレン基を表わす式(I)
 の化合物に相当する)を得る反応

・式(I_B)の化合物に式(VII)のハロゲン化物を作用させることによりアルキル
 化又はアシル化して相当するジアルキル化、ジアシル化又はアルキルアシル化スルホンア
 ミドを得る反応 30

・式(I_C)の化合物においてR_Cが-(CH₂)_{n'}-Hal基(ここで、n'
 は2又は3に等しく、Halはハロゲン原子を表わす)を表わすときはこの化合物を環
 化して式(I'_C)の化合物(この化合物は、R₁とR₂がそれらが結合している窒
 素原子と共に次式

【化24】



の型の環状尿素を形成する式(I)の化合物に相当する)を得る反応

・場合により行なう酸又は塩基による塩形成
 のうちの二つ又は二つ以上の反応を任意の順序で行なう
 ことを特徴とする式(I)の化合物の製造法にある。

50

【0018】

$R_1 = R_A$ 及び $R_2 = R'_A$ である式 (I) の化合物に相当する式 (I_A) の化合物は、順次に

(a) 式 (II) の化合物を水素化ナトリウムのような強塩基の存在下にジメチルホルムアミドのような中性の双極性溶媒中で式 (III) の化合物と反応させ (これは、例えば、周囲温度で行われる) て式 (IV) の中間体化合物を得、

(b) この化合物を臭化アセチル - 無水酢酸混合物のような芳香族化剤と反応させ、次いでけん化反応を例えばメタノール中の苛性カリ又はメタノール中の苛性ソーダの存在下に行う

ことによって得られる。

10

【0019】

式 (VI) の化合物は、順次に

(a) 11位のフェノールが保護されていてもよい式 (II) の化合物をメタノール中で水酸化パラジウム担持マグネシアのような芳香族化剤と反応させ、次いで例えばアセトン中で炭酸カリウムの存在下に塩化ベンゾイルの作用により3位のヒドロキシ官能基の保護反応を行い (これは例えば7時間還流させる)、続いて11位のフェノール官能基の選択的脱保護反応を、例えば、メタノール中の苛性カリ又はメタノール中の苛性ソーダの存在下でのけん化反応によって行って式 (V) の中間体化合物を得、

(b) この化合物を水素化ナトリウムのような強塩基の存在下にジメチルホルムアミドのような中性の双極性溶媒中で式 (III') の化合物と反応させ、

20

(c) 上記の工程で生成したイミンの酸加水分解剤、例えばメタノール - テトラヒドロフラン混合物中の塩酸と反応させる

ことによって得られる。

【0020】

$R_1 = H$ 及び $R_2 = R_B$ である式 (I) の化合物に相当する式 (I_B) の化合物は、式 (VI) (ここで、 OR_p は例えばアラルキル基により保護されたヒドロキシル基である) の化合物を式 (VII) の化合物と反応させることによって得られる。この反応は例えば還流アセトン中で苛性ソーダの存在下に又は周囲温度でジメチルホルムアミド中で水素化ナトリウムの存在下に行われる。

第二のアルキル化又はアシル化は同じ操作条件で行うことができる。

30

【0021】

$R_1 = H$ 及び $R_2 = CONH - R_c$ である式 (I) の化合物に相当する式 (I_c) の化合物は、式 (VI) (ここで、3位のヒドロキシル官能基の保護基は除去され、17位のケトン官能基は還元されている) の化合物を式 (VIIII) の化合物と反応させることによって得られる。この反応は水素化ナトリウムのような強塩基の存在下にジメチルホルムアミドのような中性の双極性溶媒中で、例えば周囲温度で行われる。

R_c が $(CH_2)_n \cdot - Hal$ (ここで、 n' は2又は3に等しい) 型のものであるときは、環化反応は式 (I'_c) の化合物を得るためにその場で行われる (その際に媒体は非常に塩基性である)。

【0022】

40

R_1 及び R_2 がジアルキルアミノメチレン基を形成する式 (I) の化合物に相当する式 (I_D) の化合物は、式 (VI) (ここで、3位のヒドロキシル官能基の保護基は除去され、17位のケトン官能基は還元されている) の化合物を式 (IX) の化合物と反応させることによって得られる。反応は例えば周囲温度でジメチルホルムアミド中で行われる。

【0023】

式 (I) の化合物が17位にケトン官能基を含有するときは、下記の化合物が得られる。

・例えば、メタノールのような中性溶媒中で水素化硼素ナトリウムのような還元剤を作用させることによって相当するヒドロキシル化17 - 化合物。

・ヨーロッパ特許EP第57115に記載の方法に従って、例えばリチウム錯体のような

50

式 (X) の化合物を付加させることによって、 R'_{17} 基 (これは置換されていてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を表わす) を含有する相当する化合物。

R'_{17} 基が反応性の官能基により置換されているアルキル、アルケニル又はアルキニル基を表わす場合には、これは通常の方法により暫定的に保護し得ることが容易に理解されよう。

【 0 0 2 4 】

式 (I) の化合物が 3 位にヒドロキシル化された基を有するときは、相当するアルキル化されたステロイドはアルキル化剤、例えば沃化アルキル又は硫酸メチルのような硫酸アルキルを作用させることにより得られ、また相当するアシル化されたステロイドは標準的なアシル化剤、例えば塩化アセチルのようなハロゲン化アシルを作用させることにより得られる。

10

式 (I) の化合物が 17 位にヒドロキシル官能基を有するときは、相当するアシルオキシ化された 17 - ステロイドは選択的なアシル化剤、例えば、ピリジン中で無水酢酸を、場合により 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下に作用させることにより、又は当業者に知られた任意の方法により得られる。

【 0 0 2 5 】

反応性官能基、例えばヒドロキシル官能基を保護するのに使用することができる保護基は、有機化学、特にペプチドの化学における通常の基から選択される。これらの基の限定的でないリスト並びにそれらに相当する除去方法は仏国特許第 2 4 9 9 9 5 号 (これはここで引用することによって本願に含めるものとする) 並びにグリーン及びウッツ著「有機合成における保護基」(1 9 9 1 年、ウイリー社) に見出される。

20

例えば、式 (I I) の化合物の 11 位のフェノールを保護するためにはアセチル、ベンゾイル又は *t* - ブチルジメチルシリル基が挙げられる。

さらに、例えば、式 (V) 及び式 (V I) の化合物の 3 位のヒドロキシルを保護するためにはアセチル、ベンゾイル又はベンジル基が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

例えば、ベンジル基による 3 位のヒドロキシルの保護反応は、水素化ナトリウムのような強塩基の存在下にジメチルホルムアミドのような中性の双極性溶媒中で周囲温度で塩化ベンジルを作用させることにより、又は炭酸カリウムのような弱塩基の存在下に還流アセトン中で臭化ベンジルを作用させることにより行うことができる。この保護は、加水分解又はけん化反応に対して抵抗性であるので有用である。

30

中間体化合物が保護された反応性官能基を含有するときは、相当する脱保護された化合物は、通常の試薬の作用により得られる。これらの試薬の限定的ではないリスト並びにそれらに相当する除去反応は仏国特許第 2 4 9 9 9 5 号 (これはここで引用することによって本願に含めるものとする) 並びにグリーン及びウッツ著「有機合成における保護基」(1 9 9 1 年、ウイリー社) に見出される。

【 0 0 2 7 】

まさに例示のために示せば、フェノールがアセチル基により保護されるときは、この保護基の除去反応は、アルコール媒体中での苛性カリのようなけん化剤を使用して行うことができよう。また、フェノールが *t* - ブチルジメチルシリル基により保護されるときは、この保護基の除去反応は塩酸のような加水分解剤を使用して行うことができよう。

40

3 位のヒドロキシル基がベンジル基により保護されるときは、この保護基の除去反応は、好ましくは、例えば、パラジウム触媒担持活性炭の存在下に酢酸エチル / エタノール / 酢酸混合物中で水素の作用による水添分解によって行われよう。

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい具体例においては、

- ・ X が好ましくは沃素原子である式 (I I I) の化合物が使用され、
- ・ X が好ましくは沃素原子である式 (I I I ') の化合物が使用され、
- ・ R_B がアルキル基である場合には X が好ましくは沃素原子であり、 R_B がアシル基である場合には X が好ましくは塩素原子である式 (V I I) の化合物が使用される。

50

【0029】

さらに、本発明は、17位に前記のような R_{17} 及び R'_{17} 置換基を含有する式(I)の化合物に相当する化合物を出発時に使用することを特徴とする製造法まで及ぶ。このような製造法を実施するにあたっては、 R_{17} 及び R'_{17} 基について既に述べたように、中間で R_{17} 及び R'_{17} 基の保護が必要であろう。これらの保護は前記した通りである。前記の出発物質は、例えば、ヨーロッパ特許出願公告第0384482号から知られており、或いは本願に記載の方法により17-オキソ化合物から製造することができる。

【0030】

式(I)の化合物は有用な薬理的性質を示す。

10

これらの化合物のホルモン受容体についての研究から、後記の実験結果によって示されたように、次のことがわかった。

・式(I)の化合物は、グルココルチコイド又は抗グルココルチコイド活性、黄体ホルモン様又は抗黄体ホルモン様活性、アンドロゲン又は抗アンドロゲン活性、抗ミネラルコルチコイド活性、エストロゲン又は抗エストロゲン活性を有する。

・式(I)の化合物は、特に顕著な抗エストロゲン活性及び抗増殖活性を有する。

【0031】

これらの活性のために式(I)の化合物はグルココルチコイドの副作用を防止し治療するのに用いることができる。同様に、これらはグルココルチコイドの分泌過多による障害の防止と治療に、特に一般的な老化防止、具体的には高血圧、治癒の遅れ、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、糖尿病、肥満症並びに免疫低下及び不眠症の防止治療を可能にする。

20

同様に、これらの化合物は、式(I)の化合物が親和性を有するホルモン受容体を発現させるある種の腫瘍の治療にも有用である。

抗黄体ホルモン様活性を有する式(I)の化合物は、新しい避妊薬の製造に、妊娠中絶剤として又は分娩誘発剤として使用することができる。

従って、これらの化合物は女性、より一般的には温血動物の雌の期間誘発剤として使用することができる。

【0032】

従って、これらの化合物は黄体ホルモンが本質的な生理学的役割を果たしている期間中、即ち特に月経周期の黄体期、卵着床(即ち胎芽の着床)の時期に及び妊娠期間中に投与される。本発明に従う避妊方法の一つは、式(I)の化合物の少なくとも1種を、好ましくは月経周期の終了時の1~5日間の間女性に投与することからなる。この場合、この化合物は好ましくは経口で又は膣経路で投与されるが、非経口的に投与することもできる。また、これら化合物は鼻孔内経路で使用することもできる。

30

【0033】

また、抗黄体ホルモン様活性を有する式(I)の化合物はホルモン異常に対して使用することもでき、さらにこれらはホルモン依存性の腫瘍の治療にも有用である。

これらの化合物はその下垂体の分泌に対する作用のために閉経期の人に使用することができる。

40

さらに、これらの化合物は、飼育動物、特に牛及び羊の発情期の同期化並びに若子の生み落とす同期化に使用することもできる。

また、これらの化合物は、犬又は猫のようなペットの繁殖性を制御するのに使用することもできる。

また、式(I)の化合物は黄体ホルモン様活性を示すこともあり、従って無月経、月経困難症及び黄体不全の治療に有用である。

【0034】

抗アンドロゲン活性を有する式(I)の化合物は、前立腺の肥大及び癌、男性化、貧血、多毛症並びににきびの治療に使用することができる。これらはまた、雄用の避妊薬として使用することもできる。

50

また、エストロゲン活性を有する式 (I) の化合物は、エストロゲン減少症に関連する障害、例えば無月経、月経困難症、反復流産及び月経前の障害の治療、並びに閉経期及び骨粗鬆症の治療に有用である。

式 (I) の化合物は抗エストロゲン及び抗増殖活性のためにホルモン依存性の癌、例えば乳癌及びその転移の治療、並びに良性乳房腫瘍の治療に使用することができる。

【 0 0 3 5 】

従って、本発明の主題は薬剤としての式 (I) の化合物並びにそれらの製薬上許容できる付加塩にある。

本発明の薬剤の中では、特に後記の実験の項に記載した化合物、特に例 2、7 及び 8 の化合物を挙げることができる。

有効な薬量は治療すべき症状及び投与経路に応じて変化する。例えば成人に対して経口投与する場合には、1 日につき 1 m g ~ 1 0 0 m g まで変化し得る。

本発明は、前記の少なくとも 1 種の薬剤を活性成分として含有する製薬組成物にも及ぶものである。

【 0 0 3 6 】

式 (I) の化合物は、消化器経路、非経口又は局所経路 (例えば皮膚経路) で用いられる。これらは単純な錠剤、糖衣錠剤、カプセル、顆粒、座薬、ペッサリー、注射用製剤、軟膏、クリーム、ゲル、丸剤、植込み薬、貼薬の形で処方することができる。これらは、標準的な方法に従って製造される。

活性成分は、これら製薬組成物に通常用いられる賦形剤又は補助剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、水性又は非水性ビヒクル、動物性又は植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤及び保存剤と共に配合することができる。

【 0 0 3 7 】

式 (I V)、式 (V) 及び式 (V I) の化合物は新規な中間体化合物であり、従って本発明の主題は、新規な中間体化合物、特に、本発明の製造法を実施するための中間体化合物としての式 (I V)、式 (V) 及び式 (V I) の化合物にある。

【 0 0 3 8 】

本発明の中間体化合物のうちでは、特にその製造を後記の実験の部に示すもの、特に下記の化合物が挙げられる。

・ N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 1 7 - ジオキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル) フェノキシ] - N - メチルペンタンスルホンアミド

・ 5 - [4 - (3 , 1 7 - ジオキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル) フェノキシ] - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

・ 1 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 , 3 , 9 (1 0) - トリエン - 1 7 - オン

・ 5 - [4 - [1 7 - オキソ - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 1 - イル] フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

【 0 0 3 9 】

本発明の製造法を実施するのに必要な式 (I I) の化合物は、特に、ヨーロッパ特許出願第 0 3 8 4 8 4 2 号 (実施例 4 3 の製造) に記載されている。

式 (I I I) 及び式 (I I I ') の化合物の製造例は後記の実験の部にある。これらの化合物は一般に知られており、実験の部に記載の方法と類似の方法により製造される。

【 0 0 4 0 】

下記の実施例は本発明を例示するために示すものであって、それを何ら制限するものではない。

【 0 0 4 1 】

製造例 1 : N - [(ジメチルアミノ) メチレン] - 5 - ヨードペンタンスルホンアミド

工程 A : 5 - クロルペンタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

2.5 gの塩化5-クロルペンタンスルホニル(この製造はBull. Soc. Chim. Belg. (1965), 74, 21 に記載)を30 mlのテトラヒドロフランに溶解してなる溶液に2.5 mlの28%水酸化アンモニウム水溶液を不活性ガス雰囲気下に0~+5 で滴下する。温度を3 から16 に上昇させ、周囲温度で2時間攪拌する。次いでテトラヒドロフランを減圧下に蒸発させ、残留物を水で溶解し、塩化メチレンで抽出し、水洗し、次いで塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発させる。2.01 gの所期化合物を得た。Mp = 62 。

IRスペクトル: トリクロルメタン(CHCl₃)

- NH₂ : 3448 cm⁻¹、3352 cm⁻¹
 - SO₂ : 1344 cm⁻¹、1150 cm⁻¹
 - NH₂ : 1545 cm⁻¹

10

【0042】

工程B: 5-クロル-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ペンタンスルホンアミド

上記の工程で得た1.5 gの化合物を8 mlのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に1.29 mlのN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセターを周囲温度で滴下する。溶液を周囲温度で3時間攪拌し、次いで1%硫酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。1.809 gの所期化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

- N=CH-N< : 1629 cm⁻¹
 - SO₂ : 1349 cm⁻¹、1119 cm⁻¹

20

【0043】

工程C: N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ヨードペンタンスルホンアミド

上記の工程で得た2.09 gの化合物を31.5 mlのメチルエチルケトン(MEK)に溶解してなる溶液に2.98 gの沃化ナトリウムを添加し、混合物を4時間還流させる。冷却した後、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。2.69 gの所期化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

- N=CH-N< : 1629 cm⁻¹

30

【0044】

製造例2: N-ブチル-5-ヨード-N-メチルペンタンスルホンアミド

工程A: N-ブチル-5-クロル-N-メチルペンタンスルホンアミド

410 mgの塩化5-クロルペンタンスルホニルを10 mlの塩化メチレンに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に0.47 mlのN-ブチルメチルアミンを添加する。温度を13 から26 に上昇させ、次いで0~5 に冷却した後、0.55 mlのトリエチルアミンを添加し、周囲温度で2時間攪拌する。次いで反応媒体を1M塩酸水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。486 mgの所期化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

- SO₂ - N< : 1334 cm⁻¹、1142 cm⁻¹

40

【0045】

工程B: N-ブチル-5-ヨード-N-メチルペンタンスルホンアミド

上記の工程で得た449 mgの化合物を4.5 mlのメチルエチルケトンに溶解してなる溶液に526 mgの沃化ナトリウムを添加し、4時間攪拌還流する。冷却した後、メチルエチルケトンを減圧下に蒸発させ、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。572 mgの所期化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

- SO₂ - N< : 1334 cm⁻¹、1141 cm⁻¹

50

【0046】

製造例3：N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - 5 - ヨード - N - メチルペンタンスルホンアミド

工程A：5 - クロル - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

200 mg の塩化5 - クロルペンタンスルホニルを5 ml の塩化メチレンに溶解してなる溶液に500 mg のN - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルアミン塩酸塩 (ヨーロッパ特許出願第0384842号の実施例75に従って製造)、次いで0 ~ 5 で0.55 ml のトリエチルアミンを添加し、全体を周囲温度で2時間攪拌する。水を添加し、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。378 mg の所期化合物を得た。

IRスペクトル：(CHCl₃)

- SO₂ - N < : 1354 cm⁻¹、1341 cm⁻¹、1148 cm⁻¹

不純物 C = O : 1730 cm⁻¹

【0047】

工程B：N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - 5 - ヨード - N - メチルペンタンスルホンアミド

上記工程で得た355 mg の化合物を3 ml のメチルエチルケトンに溶解してなる溶液に300 mg の沃化ナトリウムを添加し、4時間攪拌還流する。溶媒を蒸発させた後、残留物を水で溶解し、酢酸エチルで抽出する。抽出物をチオ硫酸ナトリウム水溶液で、次いで塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下に蒸発乾固させる。425 mg の所期化合物を無色油状物として得た。これはゆっくりと結晶化する。

IRスペクトル：(CHCl₃)

N - SO₂ - : 1354 cm⁻¹、1341 cm⁻¹、1148 cm⁻¹

【0048】

例1の製造例：11 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 17 - オン

工程A：11 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 17 - ジオン

8.758 g の11 - (4 - ヒドロキシフェニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 17 - ジオン (ヨーロッパ特許出願第0384842号の実施例43に従って製造) を92 ml のアセトンと27 ml の1 M 苛性ソーダ水溶液に溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に3 ml の塩化ベンゾイルを0 ~ + 5 で滴下する。塩化ベンゾイルの導入終了時に安息香酸エステルの沈殿が観察された。懸濁液を氷浴内で10分間攪拌し、次いで周囲温度で30分間攪拌し、これを0.1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。12.98 g の粗生成物を得た。これを塩化メチレン / イソプロピルエーテル混合物から結晶化する。9.93 g の所望化合物を得た。Mp = 196 。

IRスペクトル：(CHCl₃)

17位の > C = O + Ar - O - CO - Ph のケトン : 1736 cm⁻¹ (F)

共役ケトン : 1659 cm⁻¹、1602 cm⁻¹

芳香族 C = C : 1505 cm⁻¹、1490 cm⁻¹

【0049】

工程B：11 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 17 - オン

上記の工程におけるようにして得た10.07 g の化合物を104 ml のメタノールに溶解してなる溶液に10.1 g の20%水酸化パラジウム担持酸化マグネシウムを添加する。全体を1時間30分加熱還流する。冷却した後、懸濁液をろ過し、不溶性の触媒を塩化メチレン / メタノール混合物 (50 / 50) で洗浄し、ろ液を減圧下に蒸発乾固させる。

残留物 (10.72 g) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン 40/60)。7.72 g の所望化合物を得た。Mp = 265。

IRスペクトル: (CHCl₃)

OH: 3599 cm⁻¹

>C=O: 1733 cm⁻¹ (F)、1611 cm⁻¹、1602 cm⁻¹

芳香族 C=C: 1585 cm⁻¹、1508 cm⁻¹

【0050】

工程 C: 11 - [4 - (ベンゾイルオキシ)フェニル] - 3 - [(フェニルメチル)オキシ]エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 17 - オン

上記工程で得た 6.462 g の化合物を 110 ml のアセトンに溶解してなる溶液に 3.82 g の炭酸カリウム及び 4.9 ml の臭化ベンジル (フルカ社、A0078323) を添加する。全体を 7 時間加熱還流し、次いで冷却した後、混合物を減圧下に蒸発乾固させる。残留物を酢酸エチルで溶解し、0.5 M 塩酸水溶液中に注ぐ。酢酸エチルで再抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (12.2 g) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン 25/75)。6.68 g の所望化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

>C=O: 1734 cm⁻¹ (複合)、1604 - 1608 cm⁻¹、1586 cm⁻¹

芳香族 C=C: 1576 cm⁻¹、1508 cm⁻¹、1501 cm⁻¹

【0051】

工程 D: 11 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(フェニルメチル)オキシ]エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 17 - オン

上記の工程で得た 6.64 g の化合物を 87.5 ml のメタノール及び 87.5 ml のテトラヒドロフランに溶解してなる溶液に 12 ml の 2 M 苛性ソーダ水溶液を添加する。周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで反応媒体を 0.5 M 塩酸水溶液中に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、さらに塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。6.52 g の粗製の所期化合物を得た。これを塩化メチレンから結晶化する。4.62 g の所望化合物を得た。Mp = 240。

IRスペクトル: (CHCl₃)

-OH: 3600 cm⁻¹

>C=O: 1733 cm⁻¹、1613 cm⁻¹、1594 cm⁻¹

芳香族 C=C: 1574 cm⁻¹、1513 cm⁻¹、1500 cm⁻¹

【0052】

例 1: 5 - [4 - (3, 17 - ジヒドロキシエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 11 - イル)フェノキシ]ペンタンスルホンアミド

工程 A: N - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - [4 - [17 - オキシ - 3 - [(フェニルメチル)オキシ]エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 11 - イル]フェノキシ]ペンタンスルホンアミド

製造例 1 (工程 C) で得た 2.67 g の化合物を 24 ml のジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を 25 分間攪拌した後、例 1 の製造例の工程 D で得た 2.29 g の化合物 69 ml のジメチルホルムアミドに添加してなる懸濁液に不活性ガス雰囲気下に添加し、次いで 403 mg の 50% 油中水素化ナトリウムを添加する。懸濁液を 50 に加熱し、10 分間後に、溶液を得た。これをこの温度で 1 時間 15 分攪拌し続ける。この溶液を周囲温度に冷却し、1% 硫酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で、さらに塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (6.75 g) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤: 酢酸エチル)。3.82 g の所望化合物を得た。

IRスペクトル: (CHCl₃)

17位の >C=O: 1733 cm⁻¹

10

20

30

40

50

- N = C H - : 1629 cm^{-1} 、 1611 cm^{-1} (肩)、 1575 cm^{-1}
 芳香族 C = C : 1512 cm^{-1} 、 1500 cm^{-1}
 - S O₂ : 1349 cm^{-1}

【0053】

工程 B : 5 - [4 - [17 - オキシ - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 ,
 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル] フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

上記工程で得た 3.818 g の化合物を 59 ml のメタノールと 28 ml のテトラヒドロフランに加えてなる懸濁液に不活性ガス雰囲気下に 17.7 ml の 22 度ボーメの純濃塩酸を添加する。全体を 80 に 1 時間 30 分加熱し、次いで冷却した後、これを重炭酸ナトリウム飽和水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (4.15 g) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 60 / 40)。2.89 g の所望化合物を得た。

10

IR スペクトル : (C H C l₃)

- N H₂ : 3444 cm^{-1} 、 3350 cm^{-1}
 17 位の > C = O : 1733 cm^{-1} 、 1610 cm^{-1}
 芳香族 C = C : 1580 cm^{-1}
 + - N H₂ : 1545 cm^{-1}

【0054】

工程 C : 5 - [4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 ,
 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル] フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

上記工程で得た 1.36 g の化合物を 6 ml のメタノールと 6 ml のテトラヒドロフランに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に 0 ~ + 5 で 169 mg の水素化硼素ナトリウムを添加する。0 ~ + 5 で 1 時間攪拌した後、反応媒体を 1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。1.299 g の所期の粗生成物を得た。これを塩化メチレン / イソプロピルエーテル混合物から結晶化する。1.295 g の所望化合物を得た。M p = 146 。

20

IR スペクトル : (C H C l₃)

- O H : 3609 cm^{-1}
 - N H₂ : 3444 cm^{-1} 、 3353 cm^{-1} 、 1609 cm^{-1}
 芳香族 C = C : 1580 cm^{-1} 、 1512 cm^{-1} 、 1500 cm^{-1}
 - N H₂ : 1544 cm^{-1}

30

【0055】

工程 D : 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

上記工程で得た 1.295 g の化合物を 50 ml のエタノールと 5 ml の酢酸に溶解してなる溶液に 161 mg の 10 % パラジウム担持活性炭 (タイプ E 10 N、デガッサ社) を添加し、次いで全体を 1640 ミリバールの水素圧下に 2 時間攪拌する。ろ過した後、メタノール / 塩化メチレン混合物 (1 / 1) で洗浄し、次いで減圧下に蒸発乾固させ、酢酸をトルエンにより連行させることにより追い出す。1.04 g の所期の粗生成物を得た。これをエタノールから結晶化する。736 mg の所望化合物を得た。M p = 175 。

40

IR スペクトル : (C H C l₃)

複雑な吸収 O H / N H 領域 : 1616 cm^{-1}
 芳香族 C = C : 1580 cm^{-1}
 + - N H₂ : 1511 cm^{-1}
 - S O₂ : 1333 cm^{-1} 、 1153 cm^{-1}

【0056】

例 2 : N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

50

工程 A : N - ブチル - 5 - [4 - [17 - オキシ - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル] フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

例 1 の工程 B で得た 500 mg の化合物を 6.5 ml のアセトンと 0.96 ml の 1 M 苛性ソーダ水溶液に溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に 0.188 ml の 1 - ヨードブタンを添加する。52 時間還流攪拌し、次いで混合物を冷却してから減圧下にアセトンを蒸発させる。次いで残留物を酢酸エチルで溶解し、0.5 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いでチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で順次に洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。612 mg の生成物を集め、これをシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50)。このようにして、68 mg の所望化合物を得た。Rf = 0.40 (酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50)。

IR スペクトル : (CHCl₃)

- NH - : 約 3400 cm⁻¹

> C = O : 1733 cm⁻¹、1610 cm⁻¹

芳香族 C = C : 1579 cm⁻¹、1511 cm⁻¹、1510 cm⁻¹

- SO₂ - : 1327 cm⁻¹ + 1141 cm⁻¹

【 0057 】

工程 B : N - ブチル - 5 - [4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - [(フェニルメチル) オキシ] エストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル] フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

上記工程で得た 294 mg の化合物を 1.3 ml のテトラヒドロフランと 1.3 ml のメタノールに溶解して 0 ~ +5 に冷却してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に 33 mg の水素化硼素ナトリウムを添加する。0 ~ +5 で 1 時間攪拌した後、反応媒体を 1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。300 mg の生成物を集め、これをこれをシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50)。このようにして、194 mg の所望化合物を集めた。Rf = 0.25 (酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50)。

【 0058 】

工程 C : N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンタンスルホンアミド

上記工程で得た 194 mg の化合物を 5 ml の酢酸エチル、5 ml のエタノール及び 5 ml の酢酸に溶解してなる溶液に 44 mg の 10% パラジウム担持活性炭を添加し、次いで全体を 1700 ミリバールの水素圧下に 15 分間攪拌する。懸濁液をろ過した後、メタノール / 塩化メチレン混合物 (1 / 1) で洗浄し、次いでろ液を減圧下に蒸発乾固させ、酢酸をトルエンにより連行させることにより追い出し、減圧下に乾燥する。172 mg の生成物を得た。これをシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 塩化メチレン / イソプロパノール 96 / 4)。このようにして、142 mg の所望化合物を集めた。

IR スペクトル : (CHCl₃)

- OH : 3601 cm⁻¹

- NH - : 3400 cm⁻¹、1610 cm⁻¹

芳香族 C = C : 1581 cm⁻¹、1512 cm⁻¹

- SO₂ - : 1327 cm⁻¹、1140 cm⁻¹

【 0059 】

例 3 : 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - [(ジメチルアミノ) メチレン] ペンタンスルホンアミド

例 1 の工程 D で得た 200 mg の化合物を 1.5 ml のジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に 0.062 ml の N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを添加し

10

20

30

40

50

、全体を周囲温度で1時間30分攪拌する。反応媒体を1%硫酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。227mgの生成物を集め、これをこれをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤:塩化メチレン/イソプロパノール95/5)。このようにして、168mgの所望化合物を集めた。

IRスペクトル: (CHCl₃)

- OH: 3602 cm⁻¹
 - N = CH - : 1629 cm⁻¹、1611 cm⁻¹
 芳香族 C = C: 1580 cm⁻¹、1512 cm⁻¹

【0060】

例4: N - ブチル - N' - [5 - [4 - (3, 17 - ジヒドロキシエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンチルスルホニル] 尿素

例1の工程Dで得た200mgの化合物を2mlのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に20mgの水素化ナトリウムを添加し、周囲温度で10分間攪拌した後、0.046mlのイソシアン酸ブチルを添加する。周囲温度で1時間攪拌した後、反応媒体を1M塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。317mgの生成物を集め、これをこれをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤:塩化メチレン/イソプロパノール95/5)。このようにして、146mgの所望化合物を集めた。

IRスペクトル(ヌジオール)

OH/NH: 約3360 cm⁻¹ + 一般的な吸収
 > C = O: 1675 cm⁻¹、1610 cm⁻¹
 芳香族 C = C: 1577 cm⁻¹
 + アミド: 1540 cm⁻¹、1510 cm⁻¹
 - SO₂ - : 1340 cm⁻¹、1146 cm⁻¹

【0061】

例5: N - (4 - クロルフェニル) - N' - [5 - [4 - (3, 17 - ジヒドロキシエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンチルスルホニル] 尿素

例1の工程Dで得た183mgの化合物を2mlのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に22mgの50%水素化ナトリウムを添加し、周囲温度で10分間攪拌した後、73mgのイソシアン酸4 - クロルフェニルを添加する。周囲温度で5時間攪拌した後、反応媒体を1M塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。289mgの生成物を集め、これをこれをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤:塩化メチレン/イソプロパノール92.5/7.5)。このようにして、86mgの所望化合物を集めた。

IRスペクトル(ヌジオール)

複雑な吸収 OH/NH
 > C = O: 約1698 cm⁻¹、1607 cm⁻¹
 芳香族 C = C: 1540 cm⁻¹
 + アミド: 1511 cm⁻¹、1494 cm⁻¹

【0062】

例6: 1 - [5 - [4 - (3, 17 - ジヒドロキシエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] ペンチルスルホニル] - 2 - イミダゾリジノン

例1の工程Dで得た200mgの化合物を2mlのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に20mgの50%水素化ナトリウムを添加し、周囲温度で10分間攪拌した後、0.035mlのイソシアン酸2 - クロルエチルを添加する。周囲温度で1時間30分攪拌した後、反応媒体を1M塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。278mgの生成物を集め、これをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤

10

20

30

40

50

: 酢酸エチル、次いで塩化メチレン/イソプロパノール 92.5/7.5)。このようにして、102 mg の所望化合物を集めた。

IR スペクトル (ヌジオール)

一般的な吸収 OH / NH 領域

> C = O : 1726 cm^{-1} 、1612 cm^{-1}

芳香族 C = C : 1580 cm^{-1} 、1510 cm^{-1} 、1505 cm^{-1} (肩)

- SO₂ - : 1155 cm^{-1}

【0063】

例 7 : N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - メチルペンタンスルホンアミド

10

工程 A : N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジオキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - メチルペンタンスルホンアミド

58 mg の 50 % 油中水素化ナトリウムを 6 ml のジメチルホルムアミドに加えてなる懸濁液に不活性ガス雰囲気下に 362.5 mg の 11 - (4 - ヒドロキシフェニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 17 - ジオン (ヨーロッパ特許第 384842 号の実施例 43 に記載のように製造) を添加し、周囲温度で 30 分間攪拌した後、製造例 2 (工程 B) で得た 417 mg の化合物を 1.5 ml のジメチルホルムアミドに溶解してなる油液を添加する。温度をこの導入中に 23 から 27 に上昇させ、次いで 45 分間攪拌する。反応媒体を 1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いでチオ硫酸ナトリウム飽和溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で続けて洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (883 mg) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 60 / 40)。このようにして、433 mg の所望化合物を得た。

20

IR スペクトル (CHCl₃)

17 位の > C = O : 1735 cm^{-1}

ジエノン : 1658 cm^{-1} 、1609 cm^{-1}

C = C + : 1600 cm^{-1} (肩)

芳香族 C = C : 1580 cm^{-1} 、1509 cm^{-1} (強)、1333 cm^{-1}

- SO₂ N < : 1140 cm^{-1}

【0064】

工程 B : N - ブチル - 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル) フェノキシ] - N - メチルペンタンスルホンアミド

(1) 芳香族化

上記工程で得た 404.5 mg の化合物を 4 ml の塩化メチレンに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に 32 ml の無水酢酸及び 0.16 ml の臭化アセチルを 0 ~ + 5 で添加する。この温度で 15 分間攪拌し、次いで周囲温度で 1 時間 15 分攪拌する。

(2) 酢酸エステルのけん化

0 ~ + 5 に冷却した反応混合物に 0.3 ml のメタノールを添加し、10 分間攪拌させた後、周囲温度で減圧下に蒸発乾固させる。残留物を 2.4 ml のメタノール及び 2.4 ml のテトラヒドロフランにより溶解させ、0.47 ml の苛性ソーダ液を添加する。次いで周囲温度で 45 分間攪拌する。

40

(3) 17 位のケトンの還元

0 ~ + 5 に冷却した反応混合物に 131 mg の水素化硼素ナトリウムを添加する。周囲温度で 45 分間攪拌した後、反応媒体を 1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で続けて洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (393 mg) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50)。このようにして、193 mg の所望化合物を得た。

IR スペクトル (CHCl₃)

- OH : 3600 cm^{-1} 、1610 cm^{-1}

50

芳香族 C = C : 1581 cm⁻¹、1512 cm⁻¹
 - SO₂ N < : 1332 cm⁻¹、1138 cm⁻¹

【0065】

例8 : 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル)フェノキシ] - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

工程A : 5 - [4 - (3 , 17 - ジオキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル)フェノキシ] - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

255 mg の 11 - (4 - ヒドロキシフェニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 17 - ジオン (ヨーロッパ特許第 384842 号の実施例 43 に記載のように製造) を 4.5 ml のジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に 40 ml の 50% 油中水素化ナトリウムを添加する。周囲温度で 30 分間攪拌した後、製造例 3 (工程 B) で得た 400 mg の化合物を添加し、周囲温度で 45 分間攪拌する。反応媒体を 1 M 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出物をチオ硫酸ナトリウム飽和溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で続けて洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (600 mg) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / エッセンス G 55 / 45) 。 335 mg の所望化合物を得た。

IR スペクトル (CHCl₃)

17 位の > C = O : 1735 cm⁻¹

ジエノン : 1658 cm⁻¹、1609 cm⁻¹

C = C + : 1580 cm⁻¹

芳香族 C = C : 1509 cm⁻¹、1342 cm⁻¹

- SO₂ N < : 1148 cm⁻¹

【0066】

工程 B : 5 - [4 - (3 , 17 - ジヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 11 - イル)フェノキシ] - N - (2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタフルオルブチル) - N - メチルペンタンスルホンアミド

(1) 芳香族化

上記工程で得た 430 mg の化合物を 3.5 ml の塩化メチレンに溶解してなる溶液に不活性ガス雰囲気下に 0.35 ml の無水酢酸及び 0.20 ml の臭化アセチルを 0 ~ + 5 で添加し、周囲温度で 45 分間攪拌する。

(2) 酢酸エステルのけん化

0 ~ + 5 に冷却した反応混合物に 0.5 ml のメタノールを添加し、周囲温度で減圧下に蒸発乾固させる。残留物を 3.5 ml のメタノールにより溶解させ、0.6 ml の苛性ソーダ液を添加する。

(3) 17 位のケトンの還元

反応混合物に 228 mg の水素化硼素ナトリウムを添加する。周囲温度で 20 分間攪拌した後、2 N 塩酸により pH = 2 まで酸性化し、次いで塩化メチレンで抽出し、抽出物を乾燥し、減圧下に蒸発乾固させる。残留物 (429 mg) をシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤 : 酢酸エチル / エッセンス G 40 / 60) 。このようにして、266 mg の所望化合物を得た。Mp = 136 ~ 138 。

IR スペクトル (CHCl₃)

- OH : 3615 cm⁻¹、1610 cm⁻¹

芳香族 C = C : 1581 cm⁻¹、1512 cm⁻¹、1491 cm⁻¹

- SO₂ N < : 1342 cm⁻¹、1148 cm⁻¹

【0067】

製薬組成物

(1) 下記の処方に相当する錠剤を調整した。

・例 7 の化合物 : 50 mg

・補助剤（タルク、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム）：1錠120mgとするに要する量

（2）下記の処方に相当する注射用懸濁液を調整した。

・例7の化合物：25mg

・補助剤（分散水溶液：ベンジルアルコール、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロース（ナトリウム塩）、塩化ナトリウム、水）：ボトル1本あたり1mlの注射用製剤とするに必要な量

【0068】

本発明の化合物の薬理学的研究

1. ホルモン受容体に対する本発明の化合物の活性の研究

研究にはラットの自然ホルモン受容体（AR）又は組換えヒト受容体（PR、GR及びER）が使用される。

【0069】

ラットの前立腺のアンドロゲン受容体

体重180～200gのスプラグ・ドーリーEOPS種の雄ラットを去勢する。去勢の24時間後に動物を殺し、前立腺を取り出し、計量し、ポッター・テフロンガラスを用いてTS緩衝溶液（10mMのトリス、0.25Mのサッカロース、2mMのDTT、20mMのMoNa、0.1mMのPMSF、pH7.4）中で（8mlのTSにつき1gの組織）0においてホモジネートする。次いで、このホモジネート物を0において遠心分離する（209,000Gで30分間）。このようにして得られた上澄み液の所定量を、一定濃度（T）のトリチウム化テストステロンと共に、濃度を漸増させた未標識テストステロン（ $0 \sim 1000 \times 10^{-9}$ M）又は被検化合物（ $1 \sim 25000 \times 10^{-9}$ M）の存在下で24時間0においてインキュベートする。次いで、それぞれのインキュベート物について、結合したトリチウム化テストステロンの濃度（B）をデキストラン炭素による吸着法によって測定する。

【0070】

ヒトプロゲステロン受容体

N.R.ウイブ他により報告された一般的方法（Journal of Methods in Cell and Molecular Biology（1990），Vol.2，No.4，173-188）に従って昆虫バキュロウイルス科細胞系において過剰発現させることによって組換えヒトプロゲステロン受容体を得る。この使用はヒトホルモン受容体、例えば、ヒトグルココルチコイド受容体について報告されている（G.スリニバサン他、Molecular Endocrinology（1990），Vol.4，No.2，209-216）。バキュロゴールド移入キット（ファミンゲン、参照番号21000K）を使用して、ヒトプロゲステロン受容体をコードする領域を含有するP.カストナー他により報告されたcDNAフラグメント（The EMBO Journal（1990），Vol.9，No.5，1603-1614）を装入し、相当する組換えウイルスを調製する。

前記の一般的方法に従って、上記のようにして得られた組換えウイルスを使用してSF9昆虫細胞（ATCC CRL1711）にプロゲステロン受容体を発現させる。

$2 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^7$ 個のSF9細胞を 172 cm^2 の「フラコン」フラスコにおいて、10%の胎児ウシ血清（FCS）及び $50 \mu\text{g/ml}$ のゲンタマイシンを補充したTNM-FH「シグマ」培地中で培養する。感染させ、次いで27で40～42時間インキュベートした後、細胞を1mlの溶菌用緩衝液（1）中で冷凍-解凍サイクル（これは2回以上繰返す）により溶菌する。組換えヒトプロゲステロン受容体を含有する上澄み液は1mlづつの量で液体窒素内に保存する。

上澄み液を使用時に0.1%のゼラチンを含有する緩衝溶液（10mMのトリス、0.25Mのサッカロース、HCl、pH7.4）により1/10～1/100の希釈範囲に従って希釈し、次いで、一定の濃度（T）のトリチウム化17β、21-ジメチル-19-ノルプレグナ-4，9-ジエン-3，20-ジオンと共に、濃度を漸増させた未標識のプ

10

20

30

40

50

ロゲステロン ($0 \sim 2500 \times 10^{-9}$ M) 又は未標識の被検化合物 ($1 \sim 25000 \times 10^{-9}$ M) の存在下に 0 で 24 時間インキュベートする。次いで、結合したトリチウム化 17、21 - ジメチル - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオンの濃度 (B) を各インキュベートについてデキストラン炭素による吸着法によって測定する。

【0071】

ヒトグルココルチコイド受容体

プロゲステロン受容体について前記した方法に従って、ヒトグルココルチコイド受容体をコードする領域を含有する S. M. ホレンベルグ他により報告された cDNA フラグメント (Nature (1985), Vol., No. 19/26, 635) を使用して組換えヒトグルココルチコイド受容体を含有する SF9 細胞の上澄み液を得る。

10

上澄み液を一定の濃度 (T) のトリチウム化 11, 17 - ジヒドロキシ - 6, 21 - ジメチルプレグナ - 1, 4, 6 - トリエン - 20 - イン - 3 - オンと共に、濃度を漸増させた未標識のデキサメタゾン ($0 \sim 1000 \times 10^{-9}$ M) 又は未標識の被検化合物 ($1 \sim 25000 \times 10^{-9}$ M) の存在下に 0 で 24 時間インキュベートする。次いで、結合したトリチウム化 11, 17 - ジヒドロキシ - 6, 21 - ジメチルプレグナ - 1, 4, 6 - トリエン - 20 - イン - 3 - オンの濃度 (B) を各インキュベートについてデキストラン炭素による吸着法によって測定する。

【0072】

ヒトエストロゲン受容体

20

プロゲステロン受容体について前記した方法に従って、400 位にグリシンを有する野生型のヒトエストロゲン受容体をコードする領域を含有する L. トラ他により HEGO 発現ベクターに報告された cDNA フラグメントを使用して、組換えヒトエストロゲン受容体を含有する SF9 細胞の上澄み液を得た。得られた細胞を溶菌用緩衝液 (1) において溶菌する。

上澄み液を一定の濃度 (T) のトリチウム化エストラジオールと共に、濃度を漸増させた未標識のエストラジオール ($0 \sim 1000 \times 10^{-9}$ M) 又は未標識の被検化合物 ($1 \sim 25000 \times 10^{-9}$ M) の存在下に 0 で 24 時間インキュベートする。次いで、結合したトリチウム化エストラジオールの濃度 (B) を各インキュベートについてデキストラン炭素による吸着法によって測定する。

30

【0073】

結果の表示及び計算方法

相対的結合親和性 (RBA) の計算

下記の 2 本の曲線を引く。

- ・未標識参照ホルモンの濃度の対数の関数としての結合トリチウム化ホルモンの % (B / B0)

- ・未標識被検化合物の濃度の対数の関数としての % (B / B0)

次に、下記の方程式

$$I_{50} = 100 (B0 / B0 + Bmin / B0) / 2、即ち$$

$$I_{50} = 100 (1 + Bmin / B0) / 2 = 50 (1 + Bmin / B0)$$

40

の直線を決定する。

ここで、B0 = 未標識物質の不存在的下での結合トリチウム化ホルモンの濃度であり、

B = 濃度 X の未標識物質の存在下での結合トリチウム化ホルモンの濃度であり、

Bmin = 大過剰 (500 nM) のコールド参照ホルモンの存在下での結合トリチウム化ホルモンの濃度である。

直線 I_{50} と曲線との交点から、未標識参照ホルモンの濃度 (CH) 及び受容体へのトリチウム化ホルモンの特異的結合を 50% まで抑止する未標識被検化合物の濃度 (CX) を評価することができる。

被検化合物の相対的結合親和性 (RBA) は下記の方程式

$$RBA = 100 \cdot (CH) / (CX)$$

50

により決定される。

参照化合物であるエストラジオール、プロゲステロン、デキサメタゾン及びテストステロンのRBAは、任意に100に等しいとした。

得られた結果は下記の表1に示す通りであった。

【0074】

【表1】

化合物 例 No.	hER エストラジオール =100	hGR デキサメタゾン =100	hPR プロゲステロン =100	AR テストステロン =100
2	21	82	37	3
7	4	152	111	2.5
8	19	114	55	1.5

10

20

【0075】

結論

被検化合物、特に、例2及び8の化合物は、エストロゲン受容体に対して著しい親和性を有する。

例2、7及び8の化合物は、グルココルチコイド受容体及びプロゲステロン受容体に対して著しい親和性を有する。

溶菌用緩衝液

(1) : トリス - HCl pH 8 ; 20 mM の EDTA ; 0.5 mM の DTT ; 2 mM のグリセリン ; 20% の KCl ; 400 mM の PIC 1⁰ / 0₀

(2) 磷酸カリウム pH 7.0 ; 50 mM の DTT ; 5 mM のグリセリン ; 20% のモリブデン酸ナトリウム ; 20 mM の PIC 1⁰ / 0₀

ここで、PICはロイペプチン、ペプスタチンA、アプロチニン、アンチペイン、キモスタチンである。それぞれの最終濃度は2.5 µg / ml。

【0076】

2. MCF-7 ヒト乳房腫瘍細胞の増殖に対する本発明の化合物の抗増殖活性

試験の説明

a) 細胞の培養

MCF-7株を5%の胎児ウシ血清を含有する基本培地(後記の(1)を参照)中で5%のCO₂を含有する湿った雰囲気下で37°Cにおいて培養状態に保持した。ほぼ密集した細胞をトリプシン化(0.1%のトリプシン、0.02%のEDTA)によって採集し、次いで穏やかな遠心分離によって洗浄する。懸濁液状の細胞の試料をマラッセ(Malassez)セルを使用して計数する。

b) 増殖の研究

細胞をフェノールレッドを含まない基本培地に、ステロイドを含まない5%のFCSの存在下に再び懸濁させ、0.1 nMのエストラジオール又は10 ng / mlのEGF + 1 ng / mlのPDGFによって刺激する。次いで、細胞をマルチウエル型プレート(2.5 cm²のウエル24個)の各ウエルに1個当たり細胞50,000個の割合で接種する

30

40

50

。接種の24時間後(D0)に、被検化合物をエタノール溶液状で(エタノールの最終濃度は0.1%)を 10^{-11} ~ 10^{-6} Mの濃度で上記培地に添加し、そして対照例のウエルには同じ濃度のエタノールを与えた。被検化合物を含む培地は48時間毎に更新する。実験終了時(D7~D9)に培地を抽出し、細胞をDNAを評価するために250 μ lのメタノールで即座に固定させた。

被検化合物の抗増殖活性は、DNAの増加を抑止する能力を対照例と対比させて評価される。

c) DNAの測定

DABA(3,5-ジアミノ安息香酸)を用いて蛍光法によってDNAを測定する(後記の(2)を参照)。各ウエルに200 μ lのDABAを添加する。次いで、プレート

10

を56において45分間インキュベートし、次いで2 mlの1 N・HClを添加する。蛍光を蛍光計(励起波長408 nm、放射波長510 nm)によって測定する。

ウエル1個当たりのDNAの量は、同じ条件下での子牛の胸腺からのDNA標準物質を処理することによって得られた基準尺度と対比させて評価される。

【0077】

結果

EGF + PDGFによって刺激されたMCF-7細胞の増殖を50%まで抑止する被検化合物のnMで表わした濃度(IC₅₀)を前記の方法により決定した。

下記の結果が得られた。

例2の化合物: IC₅₀ = 0.016 nM

20

例7の化合物: IC₅₀ = 0.015 nM

例8の化合物: IC₅₀ = 0.026 nM

【0078】

(1) 基本培地は次のように調製した。

MEM培地(最低必須培地)に以下のものを添加する。

・1%の非必須アミノ酸(GIBCO)

・ペニ・ストレプト(100 U/mlのペニシリン、0.1 mg/mlのストレプトマイシン)

・0.1%のフンギゾン

・2 mMのグルタミン

30

・2.25 mg/mlの重炭酸ナトリウム

(2) プザス及びグッドマン Analytical Biochemistry, Vol. 86, p. 50 (1978)。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P	5/26	A 6 1 P	5/26
A 6 1 P	5/28	A 6 1 P	5/28
A 6 1 P	5/30	A 6 1 P	5/30
A 6 1 P	5/32	A 6 1 P	5/32
A 6 1 P	5/42	A 6 1 P	5/42
A 6 1 P	5/44	A 6 1 P	5/44
A 6 1 P	5/46	A 6 1 P	5/46
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	15/00	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/04	A 6 1 P	15/04
A 6 1 P	15/08	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	19/10	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/20	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/04	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00
C 0 7 J	1/00	C 0 7 J	1/00
C 0 7 J	75/00	C 0 7 J	75/00

(72)発明者 パトリク・バン・デ・ベルデ
フランス国パリ、リュ・ド・モー、28

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 特開平2 - 268194 (JP, A)
特開平3 - 47162 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07J 1/00 -75/00
A61K 31/56 -31/565
A61P 1/00 -43/00
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】11位にフェノキシアルキルスルホンアミド又はフェノキシアルキルスルホニル尿素鎖を有する新規な19-ノルステロイド、その製造法及び中間体、薬剤としての使用並びにそれらを含む製薬組成物