

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4346440号
(P4346440)

(45) 発行日 平成21年10月21日(2009.10.21)

(24) 登録日 平成21年7月24日(2009.7.24)

(51) Int.Cl.		F I
C O 7 C 319/20	(2006.01)	C O 7 C 319/20
C O 7 C 319/14	(2006.01)	C O 7 C 319/14
C O 7 C 323/03	(2006.01)	C O 7 C 323/03
C O 7 C 323/12	(2006.01)	C O 7 C 323/12
C O 7 C 335/32	(2006.01)	C O 7 C 335/32

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2003-534383 (P2003-534383)	(73) 特許権者	300022641
(86) (22) 出願日	平成14年10月3日 (2002.10.3)		アストラゼネカ アクチボラグ
(65) 公表番号	特表2005-504845 (P2005-504845A)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(43) 公表日	平成17年2月17日 (2005.2.17)		テルイエ (無番地)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/004478	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開番号	W02003/031399		弁理士 社本 一夫
(87) 国際公開日	平成15年4月17日 (2003.4.17)	(74) 代理人	100076691
審査請求日	平成17年9月1日 (2005.9.1)		弁理士 増井 忠式
(31) 優先権主張番号	0123961.5	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成13年10月5日 (2001.10.5)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

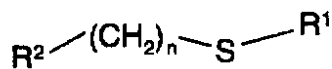
(54) 【発明の名称】 ある種のハロゲン置換モノスルフィドの製造法、及び中間体としての、前記モノスルフィドのヒドロキシモノスルフィド等価体又は臭化イソチオウロニウム等価体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)

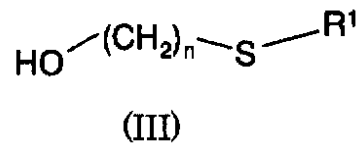
【化1】



(II)

[式中、n は 9 であり、R¹ は $-(CH_2)_3CF_2CF_3$ であり、R² はハロ基である]
] で示される、フルベストラントの製造に用いる中間体化合物の製造法であって、
 式(III)

【化 2】



[式中、 n と R^1 は前記にて定義した通りである] で示される化合物をハロゲン化することを含む前記製造法。 10

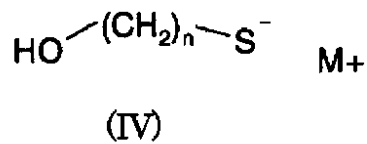
【請求項 2】

R^2 がプロモである、請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 3】

式 (III) の化合物が、式 (IV)

【化 3】



20

[式中、 n は式 (II) に関して定義した通りであり、 M^+ は金属イオンである] で示される化合物と式 (V)

【化 4】



30

[式中、 R^1 は式 (II) に関して前記にて定義した通りであり、 Z は離脱基である] で示される化合物とを反応させることによって製造される、請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 4】

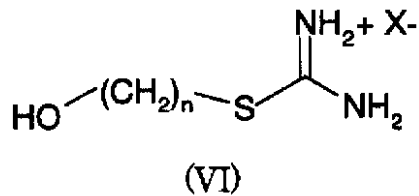
Z がメシレート基である、請求項 3 に記載の製造法。

【請求項 5】

式 (IV) の化合物が、式 (VI)

40

【化5】



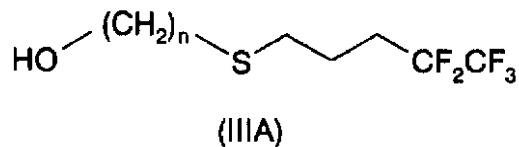
10

[式中、nは請求項1において定義した通りであり、Xはハロ基である] で示される化合物と塩基とを反応させることによって製造される、請求項3に記載の製造法。

【請求項6】

式(IIIA)

【化6】



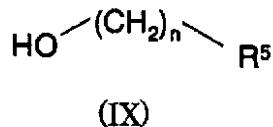
20

[式中、nは9である] で示される化合物。

【請求項7】

式(IX)

【化7】



30

[式中、nは9であり、R⁵はハロである] で示される化合物とイソチオウレアとを反応させることを含む、請求項5に記載の式(VI)の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、医薬化合物(例えばフルベストラント)の中間体を製造する上で有用な新規方法、及び前記方法において使用するための新規中間体に関する。

40

米国特許第4659516号は、抗エストロゲン活性を有するステロイド誘導体の一群を開示している。

【0002】

フルベストラント(ファスロデックス(商標)、ZD9238、ICI182,780)(Wakeling AE. J. Steroid Biochemistry 1990c;37:771-5, Wakeling AE, et al. J. Endocrinology 1987;112:R7-10及びWakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1988;3:141-7)は、このようなステロイド誘導体の特定の例であり、現在市販されている抗エストロゲン(例えばタモキシフェン)に関連した部分アゴニスト(つまりエストロゲン様活性)の全くない、高効力で純粋な抗エストロゲンの新種類における最初の誘導体である。

【0003】

50

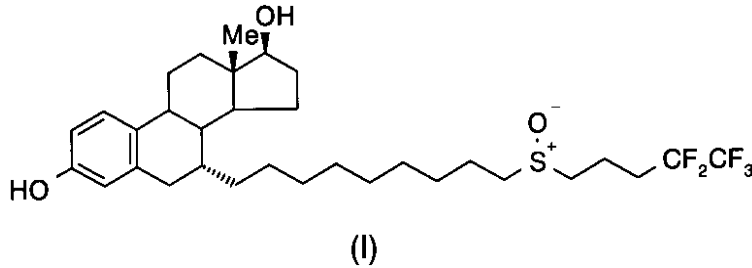
フルベストラントは既に、タモキシフェン療法のもとに乳癌が進行した女性に対する第二相試験において効力を示している(Howell et al., The Lancet, 1995, 345.29-30)。フルベストラントは新規の作用メカニズム(エストロゲン受容体の抑制剤として説明されている)を有しており、進行した乳癌に対し抗腫瘍活性の明確な証拠を示す。

【0004】

フルベストラントは、化学名が7-[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ノニル]-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオールであり、式(I)

【0005】

【化1】



10

【0006】

で示される。

米国特許第4659516号(第4欄以下を参照)においては、フルベストラントに類似したタイプの化合物の製造に対する一般的なプロセス経路が開示されている。フルベストラントの製造に適用可能と思われる一般的なプロセスの概要がスキーム1に記載されている。プロセス経路はさらに、Bowler J.(米国特許第4659516号の共同発明者)による「Steroid(1989)71-99」にも記載されている(後記のスキーム1に示されているものと類似した経路である)。

20

【0007】

出願人らは、この化合物への改良された経路を見出した。改良された経路は、同時係属中の英国特許出願第0025211.3号の主題であり、後記のスキーム2にまとめられている。このプロセスにおいて使用される出発物質は9-プロモノニル-4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィドである。この物質は、例えばW093/06124から公知であり、その製造が11ページの実施例4において記載されている。当該化合物を製造するのに使用される経路は、4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルメルカプタンに対する9-プロモノールのカップリングを含んだ。

30

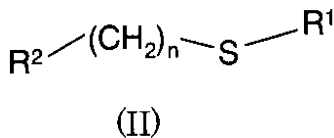
【0008】

出願人らは特に、これらの化合物に対する改良された経路を見出した。

本発明によれば、式(II)

【0009】

【化2】



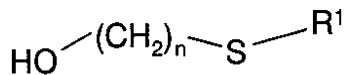
40

【0010】

〔式中、nは3~14の整数であり；R¹は、八口C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀シクロアルキル、カルボキシC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アリール(フェニル等)、アリール(C₁₋₁₀)アルキル(フェニル(C₁₋₁₀)アルキル等)、又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノであり；R²は八口基である〕で示される中間体化合物の製造法が提供され、このとき前記製造法は式(III)

【0011】

【化3】



(III)

【0012】

(式中、 n と R^1 は前記にて定義した通りである)で示される化合物をハロゲン化することを
含む。

R^2 はブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードであるのが適切であるが、好ましいのはブ
ロモである。したがって、ハロゲン化は臭素化反応である。ハロゲン化は、ハロゲン化剤
(特に臭素化剤)を使用して、アセトニトリル等の有機溶媒中にて0~40 の適度な温度(好
ましくは約20)で行うのが適切である。ハロゲン化反応において使用される有機溶媒(例
えばアセトニトリル)は、ハロゲン化剤の分解を防ぐために乾燥(水分0.1重量%未満)して
いなければならない。

10

【0013】

ハロゲン化反応において使用するための特に適した臭素化剤はジブロモトリフェニルホ
スホランであり、この化合物は、有機溶媒(臭素化反応において使用されるのと同じ溶媒
であるのが好ましい)中にてトリフェニルホスフィンに臭素を加えることによって適切に
製造される。したがって、溶媒の例は特にアセトニトリルである。等モル量のトリフェ
ニルホスフィンと臭素を使用するのが好ましい。

20

【0014】

ハロゲン化反応後に残っている過剰の臭素化剤を最終処理時に水によって消費させて、
トリフェニルホスフィンオキシドと臭化水素を生成させるのが適切である。この操作は特
に、反応混合物に水とかなり過剰の弱塩基(例えばトリエチルアミン)を加えることによ
って行う。臭素化の副生物として生成するHBrと、過剰の臭素化剤の分解により生成するHBr
とが確実に中和されるように、少なくとも1.5当量の塩基を加えるのが好ましい。この操
作が完了したら、蒸留(好ましくは、温度によって所望する生成物の分解が起こらないよ
う減圧下にて)によって混合物を濃縮することができる。臭化フルベストラントの場合、
蒸留温度は40 未満であるのが適切である。

【0015】

生成物は、この最終処理混合物から抽出操作によって低沸点溶媒(例えばイソヘキサン)
中に抽出するのが適切である。抽出は、トリフェニルホスフィンの析出を防ぐために、20
より高い温度で行うのが適切である。しかしながら、特に臭化フルベストラントの分解
を防ぐために、温度は40 未満に保持するのが適切である。例えばアセトニトリル及び/
又は水性アセトニトリルで洗浄した後、最高バッチ温度が60 を超えないように(例えば
減圧蒸留を使用して)濃縮することによって、生成物から溶媒を除去することができる。

30

【0016】

この方法を使用して得られる式(II)の化合物を、従来の方法を使用してさらなる精製処
理を施してから、フルベストラント等の化合物を製造するための出発物質として使用する
ことができる。適切な方法としては、蒸留〔特に、例えばワイプト・フィルム・エバポレ
ータ(a wiped film evaporator)を使用する減圧蒸留〕がある。

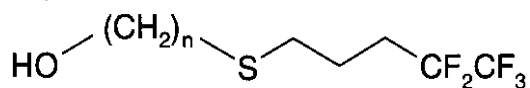
40

【0017】

したがって、式(III)の化合物の特定の例は、 R^1 がハロ C_{1-10} アルキル〔特に、式 $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$
で示される基〕である場合の化合物である。したがってこのような化合物は式(II
IA)

【0018】

【化4】



(IIIA)

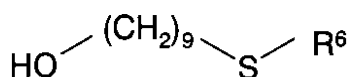
【0019】

(式中、nは前記にて定義した通りであり、特に9である)で示される化合物である。

式(III)で示される他の特定の群の化合物は式(IIIB)

【0020】

【化5】



(IIIB)

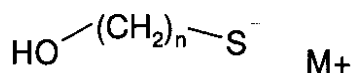
【0021】

(式中、 R^6 は八口 C_{1-10} アルキルである)で示される化合物である。

式(IIIA)と(IIIB)の化合物は新規化合物であり、したがって本発明のさらなる態様を形成する。式(III)で示される化合物(式(IIIA)と(IIIB)の化合物を含む)は常法にしたがって製造してもよい。これらの化合物は、式(IV)

【0022】

【化6】



(IV)

【0023】

(式中、nは式(II)に関して定義した通りであり、 M^+ は金属イオンであって、特にアルカリ金属イオン(ナトリウムやカリウム等(好ましくはナトリウム))である)で示される化合物と式(V)

【0024】

【化7】



(V)

【0025】

(式中、 R^1 は式(II)に関して前記にて定義した通りであり、Zは離脱基である)で示される化合物とを反応させることによって製造するのが適切である。

離脱基Zは従来の基(例えば、八口、メシレート、及びトシレート)であるのが適切であるが、特に好ましい実施態様においては、Zはメシレート基である。

【0026】

この反応は、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム)等の強塩基の存在下にて、例えば30~75 の高温で(好ましくは、溶媒の還流温度で)行うのが適切である。過剰量の式(V)の化合物を反応混合物中に混合して、式(IV)の化合物の全てを反応中に確実に消費させるのが適切である。

【0027】

式(III)の化合物は、洗浄(特に、水を使用する洗浄)及び残存有機溶媒を除供するための蒸留を含む最終処理手順に従って反応混合物から回収するのが適切である。

式(IV)の化合物は、式(VI)

【0028】

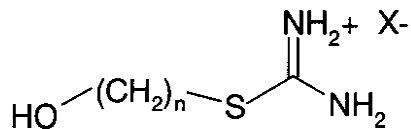
10

20

30

40

【化8】



(VI)

【0029】

(式中、nは式(II)に関して前記にて定義した通りであり、Xはハライドイオン、特に臭素イオンである)で示される化合物と塩基とを反応させることによってその場で適切に製造される。本反応は水性溶媒中で行うのが適切である。本反応において使用する塩基は、特

10

【0030】

式(V)の化合物を使用する必要がある場合、式(V)の化合物は、例えば、式(VII)

【0031】

【化9】



(VII)

20

【0032】

(式中、R¹は前記にて定義した通りである)で示される化合物と式(VIII)

【0033】

【化10】



(VIII)

【0034】

(式中、Zは式(V)に関して定義した通りであり、R⁷はクロライド等のハライドである)で示される化合物とを反応させることによって製造するのが適切である。本反応は、トリエチルアミン等の弱塩基の存在下で行うのが適切である。式(VIII)の化合物例は、特にハロゲン化メシル(例えば塩化メシル)である。この場合、反応は、水やアルコールが実質的に存在しないか、あるいは全く存在しない状態で行うのが適切である。水やアルコールは、ハロゲン化メシルの加水分解を引き起こすからである。やや過剰のハロゲン化メシルを反応混合物中に混和するのが好ましい。例えば0~30の適度な温度(好適には約20)にて行う。

30

【0035】

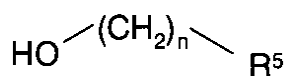
式(VI)(式中、Xは臭素である)の化合物は新規化合物であり、本発明のさらなる態様を形成している。

式(VI)の化合物は、式(IX)

40

【0036】

【化11】



(IX)

【0037】

(式中、R⁵は、クロロ、プロモ、フルオロ、又はヨード等のハロであり、好ましいのはプロモである)で示される化合物とチオウレアとを反応させることによって製造するのが適切である。本反応は有機溶媒(例えば、トルエン及び/又はイソプロパノール等のアルコー

50

ル)中で行うのが適切である。例えば50～100 の高温(便宜的には溶媒の還流温度)にて行う。生成物中にチオウレアが残留しないように、1当量未満のチオウレアを反応混合物に加える(チオウレアが残留すると、プロセスのあとの段階で望ましくない中間体を生成することがある)。

【0038】

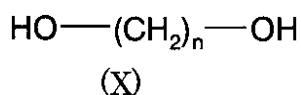
式(VI)の化合物は、反応混合物から濾過によって抜き取るのが適切である。次いで生成物を乾燥するが、場合によっては完全な乾燥は望ましくないことがある。これら生成物には、ほこりっぽい固体になりやすいものがあるからである。これらは、プラントスケール(又は生産スケール)においては湿潤ペーストとして取り扱うのがより簡単な場合がある。

【0039】

式(IX)の化合物は公知の化合物であり、従来の経路によって製造することができる。しかしながら出願人らは、R⁵が好ましいプロモ基である場合は、式(X)

【0040】

【化12】



【0041】

の対応するジオールと臭化水素とを反応させることによって製造するのが適切である、ということを見出した。式(IX)の所望するモノプロモ生成物の効率的な製造を確実に果たすために、臭化水素の量は、ジオールが確実に完全に反応するよう、少なくとも3.0モル当量の量にて存在するのが適切である。さらに、反応は、所望のモノプロモアルコールが溶解するような有機溶媒(例えばトルエン)の存在下にて行うのが適切である。この結果、所望の生成物が有機相に分配され、したがって相当量の過臭素化生成物(over-bromination product)の形成が防止される。

【0042】

特に上記化合物(II)、(III)、(V)、(V)、及び(VII)においては、R¹はハロアルキル基であり、特に式-(CH₂)₃CF₂CF₃で示される基である。

nの適切な例は6～12の整数であり、特に9である。

【0043】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、実施例によって本発明が限定されることはない。本発明は後記のスキーム3においてまとめられている。

【0044】

(実施例1)

工程1

フルベストラントイソチオの製造(スキーム3を参照)

1,9-ノナンジオール(1.0モル当量)を48%臭化水素酸(3.0モル当量)のトルエン(11.8相対容積)溶液で処理することによって9-プロモノニルアルコール(0.95モル当量)に転化させた。反応物を7時間加熱還流(93)して反応を完全に進行させ、次いで75 に冷却した。水性相を分離し、トルエン溶液を75 にて水(0.89相対容積)で洗浄した。有機相を蒸留によって濃縮し(4.75相対容積に)、さらにトルエン(1.14相対容積)を加えた。

【0045】

チオウレア(0.95モル当量)のイソプロパノール(2.52相対容積)に70 にて9-プロモノニルアルコールのトルエン溶液を加えた。反応物を20時間加熱還流(約84)して、臭化イソチオウロニウムの形成を完了させた。混合物を0～-5 に冷却し、生成物を濾過によって単離し、ソルベント30(2.0相対容積)で洗浄した〔ソルベント30は、沸点が120 の非芳香族炭化水素溶媒であって、英国チェシャー州のマルチソル・リミテッド(Multisol Limited)から市販されている〕。生成物を低温窒素で約95%のペースト濃度にまで乾燥した。フルベストラントイソチオの収率は典型的には90%である。

【0046】

10

20

30

40

50

工程2

フルベストラントアルコールの製造

ペンタフルオロペンタノール(1.10モル当量)とトリエチルアミン(1.40モル当量)をアセトニトリル(2.0相対容積)中に混合して得た混合物に、塩化メシル(1.25モル当量)のアセトニトリル(1.5相対容積)溶液を加えた。本混合物を30分保持してメシル化を完了させた。イソチオ(1.0モル当量)の水(3.0相対容積)溶液を40 ℃で加え、次いで47重量%の苛性アルカリ溶液(6.0モル当量)を加えた。本混合物を8時間加熱還流(75 ℃)して反応を完全に進行させた。下側の層を40 ℃にて分離した。

【0047】

ソルベント30(5.0相対容積)を加え、有機抽出物を水(1.0相対容積)で、次いで水性塩酸(1.25モル当量)で、次いで水(1.0相対容積)で洗浄した(いずれも40 ℃にて分離)。ソルベント30溶液を加熱し、少量の蒸留物を捕集した(600ミリバール、85 ℃のバッチ温度まで)。本混合物を10 ℃に冷却して生成物を結晶化させ、これを濾過によって単離し、ソルベント30(2.0相対容積)で洗浄した。フルベストラントアルコール(融点40~42 ℃)を25 ℃で乾燥した。臭化フルベストラントの収率は典型的には約80%である。

【0048】

工程3

臭化フルベストラントの製造

トリフェニルホスフィン(1.25モル当量)の乾燥アセトニトリル(2.25相対容積)中スラリーに20 ℃にて臭素(1.25モル当量)を加えることによってジプロモトリフェニルホスホランを製造した。混合物を1時間攪拌して反応を完全に進行させた。工程2からのアルコール(1.0モル当量)のアセトニトリル(2.5相対容積)溶液を35 ℃で調製し、20 ℃にて臭素化剤に加えた。混合物を20 ℃で1時間保持して反応を完全に進行させた。トリエチルアミン(1.6モル当量)と水(1.0相対容積)を加え、混合物を蒸留(200ミリバール)によって濃縮した。生成物を30 ℃にてイソヘキサン(4.0相対容積)中に抽出し、30 ℃にて水性アセトニトリル〔MeCN:水(1:1)、2×2相対容積〕で2回、そしてアセトニトリル(0.5相対容積)で1回洗浄した。減圧蒸留によって溶媒を除去することにより(バッチ温度が60 ℃を越えないように)、生成物が油状物として得られる。臭化フルベストラントの収率は典型的には約85%である。

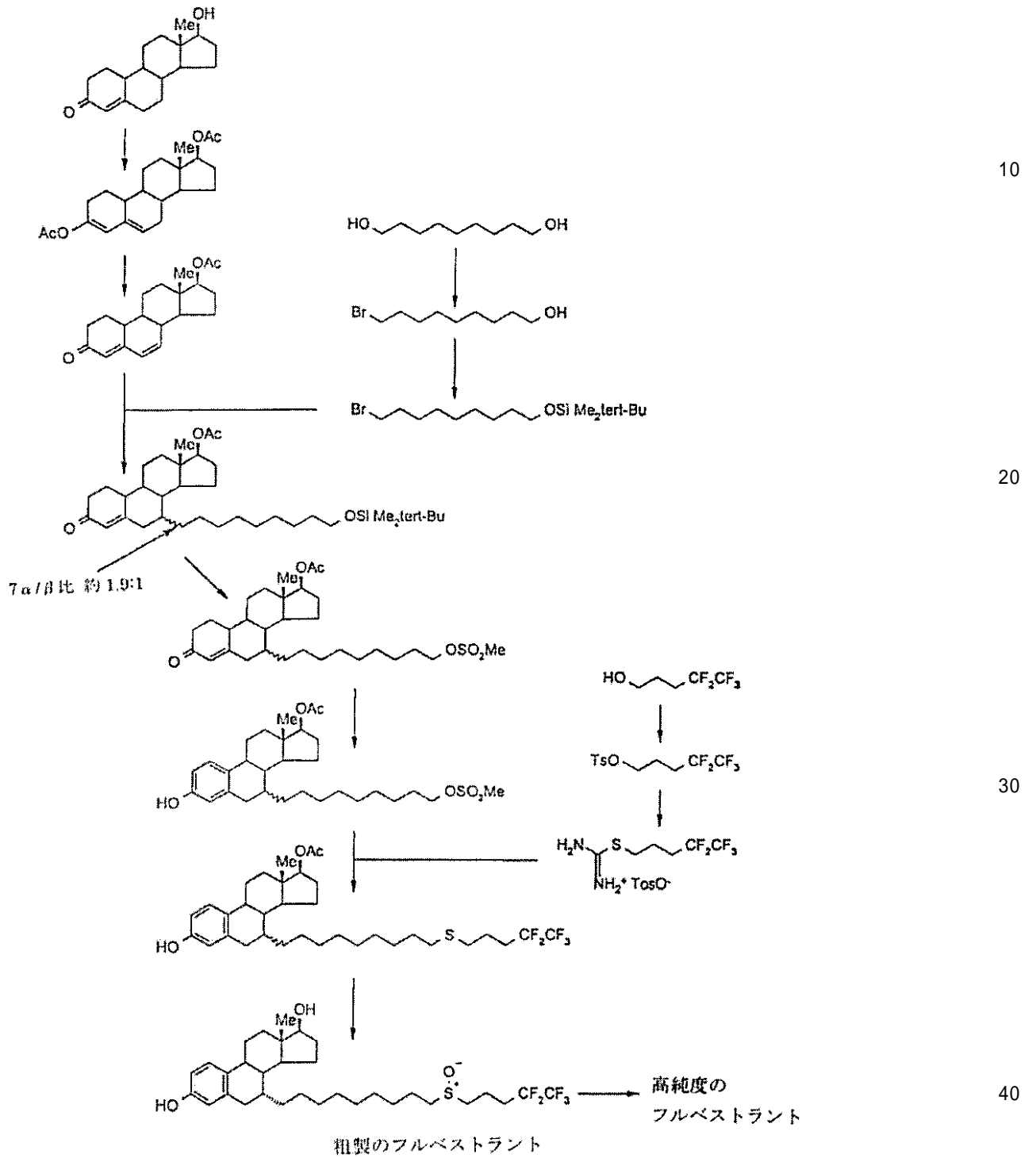
【0049】

10

20

【化13】

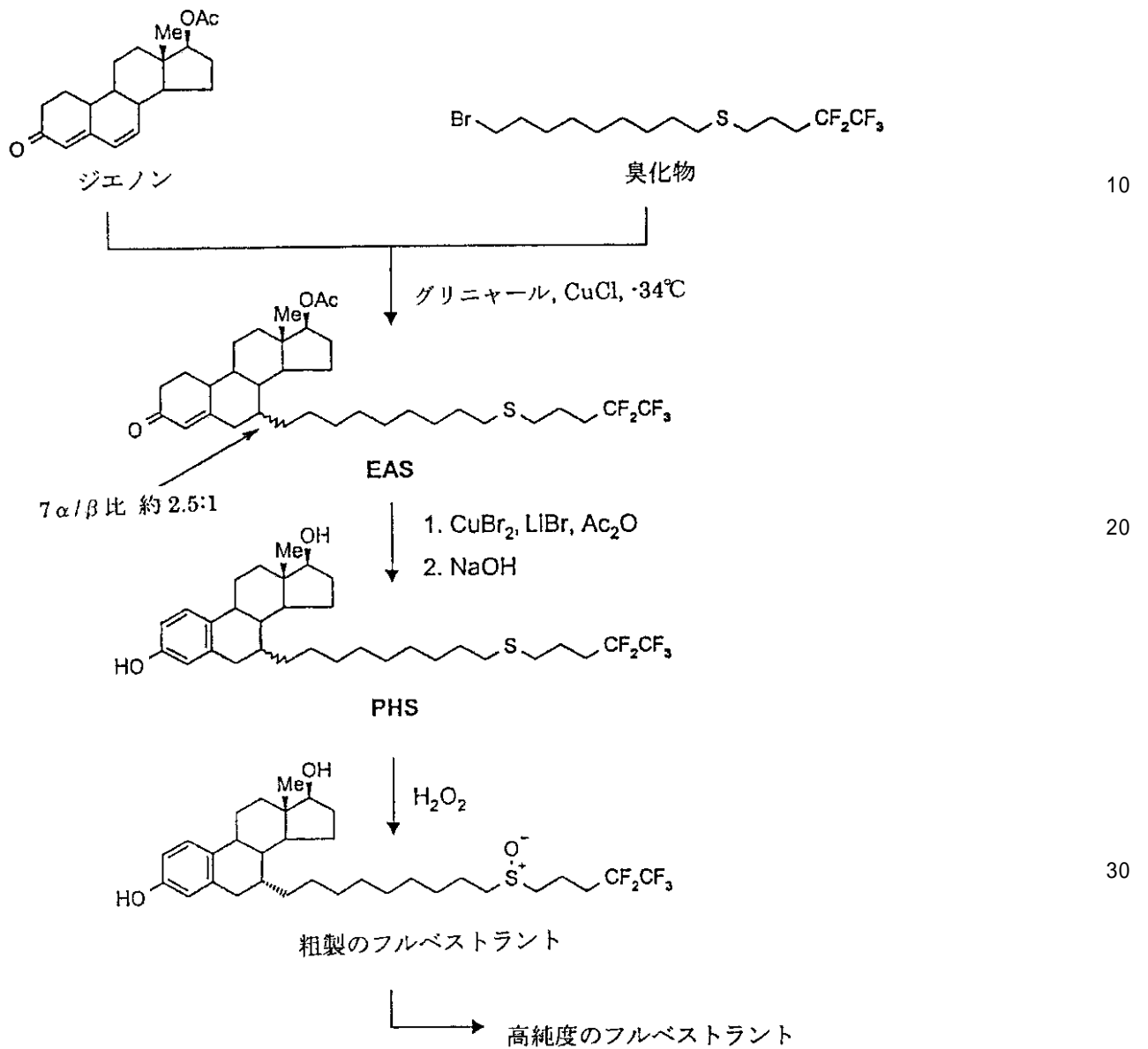
スキーム1



【0050】

【化14】

スキーム2



【0051】

フロントページの続き

(74)代理人 100111420

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 ウォーレン, ケネス・エドウィン・ハーバート

イギリス国チェシャー エスケイ10・2エヌエイ, マックルズフィールド, チャーター・ウェイ

(72)発明者 ケイン, アンヌ・マーガレット・ラumont

イギリス国チェシャー エスケイ10・2エヌエイ, マックルズフィールド, チャーター・ウェイ

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭48-043096(JP, A)

米国特許第03301678(US, A)

特表平07-501792(JP, A)

特開昭60-097995(JP, A)

国際公開第93/006124(WO, A1)

Journal of the American Chemical Society, 1955年, 77, p.4599-4601

Journal of Organic Chemistry, 1976年, 41(6), p.1052-1057

Journal of Organic Chemistry, 1961年, 26, p.1463-1467

Journal of the Chemical Society, 1938年, p.1891-1897

Helvetica Chimica Acta, 1998年, 81(4), p.646-660

Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, 1975年, 280(25), p.1529-1532

Experimental Parasitology, 1965年, 17(3), p.302-308

Journal of the American Chemical Society, 1997年, 119(43), p.10563-10564

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 319/00

C07C 323/00

C07C 335/00

CA/REGISTRY(STN)