

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4143122号
(P4143122)

(45) 発行日 平成20年9月3日(2008.9.3)

(24) 登録日 平成20年6月20日(2008.6.20)

(51) Int.Cl.		F I	
C07C	39/38	(2006.01)	C O 7 C 39/38
A61K	31/055	(2006.01)	A 6 1 K 31/055
A61K	31/085	(2006.01)	A 6 1 K 31/085
A61P	5/30	(2006.01)	A 6 1 P 5/30
A61P	5/32	(2006.01)	A 6 1 P 5/32

請求項の数 7 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-527366
(86) (22) 出願日	平成9年1月30日(1997.1.30)
(65) 公表番号	特表2000-504003 (P2000-504003A)
(43) 公表日	平成12年4月4日(2000.4.4)
(86) 国際出願番号	PCT/FR1997/000184
(87) 国際公開番号	W01997/028116
(87) 国際公開日	平成9年8月7日(1997.8.7)
審査請求日	平成15年12月18日(2003.12.18)
(31) 優先権主張番号	96/01212
(32) 優先日	平成8年2月1日(1996.2.1)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	アベンティス ファルマ ソシエテ アノニム フランス国 92160 アントニー、アブニュ レーモン アローン、20
(74) 復代理人	アクシス国際特許業務法人
(74) 代理人	弁理士 倉内 基弘
(72) 発明者	ルスユイス, ドミニク フランス国 エフ75018 パリ, リュカゾット, 2

審査官 藤原 浩子

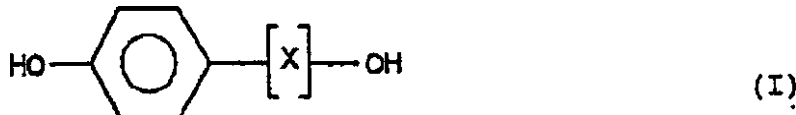
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビフェニル化合物及びそれらの発情剤としての利用

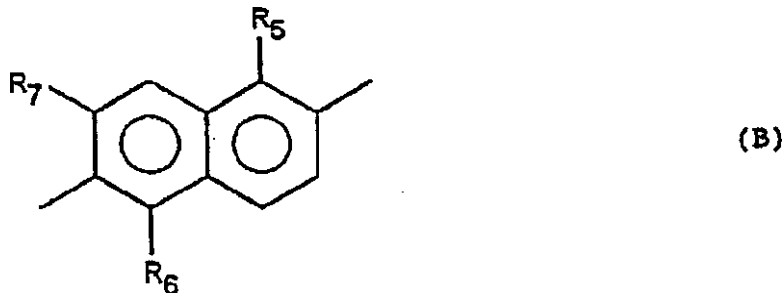
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(I)の化合物:



{ 式中、[X] は、下記の芳香族炭素環を表す :



[式中、R₅ は、水素原子又はハロゲン原子を表し、R₆ 及び R₇ は、同じか又は異なって、R₆ は、水素原子、ハロゲン原子、又は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、4 個以下の炭素原子を含むアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基 (アルキルは 1 ~ 4 炭素原子を含む)、酸又は塩基付加塩でもよい一般式 - N R_A R_B 基 (R_A 及び R_B は、同じか又は異なって、水素原子、1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基を

表し又はそれらが結合する窒素と共に5若しくは6員の飽和ヘテロ環(適宜、窒素、酸素及び硫黄から選択する第2のヘテロ原子を含む)を形成し、それらの $-NR_A R_B$ 基は適宜酸化型である)、酸又は塩基付加塩でもよい一般式 $-O-(CH_2)_n-NR_A R_B$ の基(式中、 n は2~7の整数であり、 $-NR_A R_B$ は上記の通りである)の群から選ばれた基により適宜メタ若しくはパラ位置が置換されたフェニル基を表し、 R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、1~4炭素原子を含むアルキル基、又は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、4個以下の炭素原子を含むアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基(アルキルは1~4炭素原子を含む)、酸又は塩基付加塩でもよい一般式 $-NR_A R_B$ 基を形成し、それらの $-NR_A R_B$ 基は適宜酸化型である、酸又は塩基付加塩でもよい一般式 $-O-(CH_2)_n-NR_A R_B$ の基(式中、 n は2~7の整数であり、 $-NR_A R_B$ は上記の通りである)の群から選ばれた基により適宜メタ若しくはパラ位置が置換されたフェニル基を表し、但し、 $[X]$ が、 R_5 、 R_6 及び R_7 が水素原子であり又は R_5 及び R_6 が水素原子であり且つ R_7 が1~4炭素原子を含むアルキル基を表す基(B)を表す式(I)の化合物を除く}。

10

【請求項2】

R_6 がハロゲン原子又は $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 基を表し且つ R_7 が水素原子を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項3】

請求項1又は2に規定する一般式(I)の下記の化合物：

- 5 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル] 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) 2 - ナフタレノール、
- 1 , 5 - ジクロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール、
- 5 - クロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール。

20

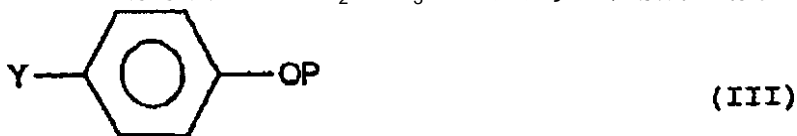
【請求項4】

請求項1に記載の式(I)の生成物の製造方法であって、該方法は、下記式(II)の生成物：

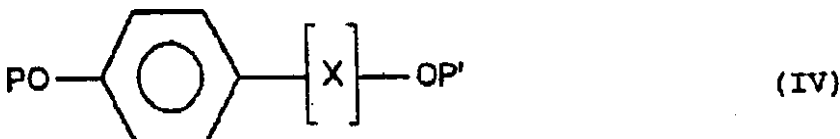


{式中、 $[X]$ は、請求項1に記載の通りであり、 P' は、保護基を表し、そして G は、ハロゲン原子又は OSO_2CF_3 基を表す}を、触媒の存在下で、式(III)の生成物：

30



{式中、 Y は、ハロゲン原子、 $B(OH)_2$ 基又は $Sn(R)_3$ 基(式中、 R は1~8炭素原子を含むアルキル基を表す)を表し、 P は、保護基を表す}の作用を受けさせて、下記式(IV)の生成物：



40

{式中、 P 、 P' 及び $[X]$ は、前述と同じ意味を有する}を得、式(IV)の生成物を、期待する式(I)の生成物を得るために少なくとも一の脱保護反応にかけ、その後適宜、得られた生成物の対応する塩を得るために酸又は塩基の作用を受けさせる、ことを特徴とする、上記の製造方法。

【請求項5】

医薬としての、請求項1~3いずれか1項に記載の一般式(I)の生成物並びに、それらの製薬上許容し得る酸又は塩基付加塩。

【請求項6】

50

請求項 5 に記載の医薬の少なくとも 1 つを活性成分として含む製薬組成物。

【請求項 7】

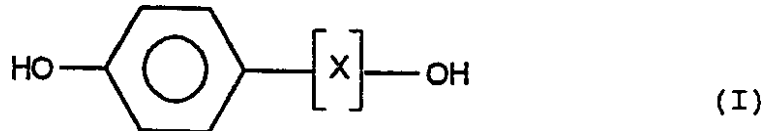
請求項 4 に記載の一般式 (I V) の生成物である新規な工業製品であり、その生成物には P 及び P' がメチル又はアシル基であり且つ X が、R₅、R₆ 及び R₇ が水素原子である B 基を表す式 (I V) の生成物、並びに [X] が、R₅、R₆ 及び R₇ が水素原子であり又は R₅ 及び R₆ が水素原子であり且つ R₇ が 1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基を表す基 (B) を表す式 (I V) の生成物は含まれない工業製品。

【発明の詳細な説明】

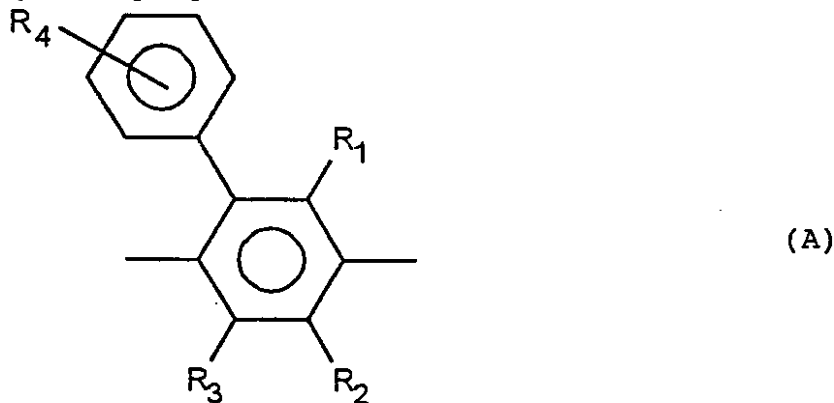
この発明の主題は、新たなピフェニル化合物、それらの製造方法及びこの方法の中間体、それらの医薬としての利用及びそれらを含む製薬組成物である。

10

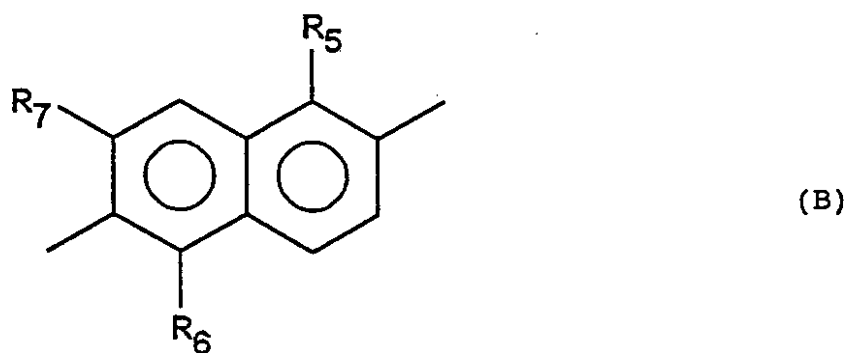
この発明の主題は、下記の一般式 (I) の化合物である：



{ 式中、[X] は、下記の芳香族炭素環を表す：



20



30

[式中、R₁ は 1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基又は水素原子を表し、R₂ は、1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基又は水素原子を表し、R₃ は、水素原子、ハロゲン原子、1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基又は 1 ~ 4 炭素原子を含むアルコキシ基を表し、R₄ (パラ又はメタ位置) は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、4 個以下の炭素原子を含むアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基 (アルキルは 1 ~ 4 炭素原子を含む)、-NR_AR_B 基 (R_A 及び R_B は、同じか又は異なって、水素原子、1 ~ 4 炭素原子を含むアルキル基を表し又はそれらが結合する窒素と共に 5 若しくは 6 員の飽和ヘテロ環 (適宜、窒素、酸素及び硫黄から選択する第 2 のヘテロ原子を含む) を形成し、それらの -NR_AR_B 基は適宜酸化型である)、一般式 -O-(CH₂)_n-NR_AR_B の基 (式中、n は 2 ~ 7 の整数であり、-NR_AR_B は上記の通りである) であり、R₅ は、水素原子又はハロゲン原子を表し、R₆ 及び R₇ は、同じか又は異なって、水素原子、ハロゲン

40

50

原子、1～4炭素原子を含むアルキル基、又は上記の R_4 基により適宜メタ若しくはパラ位置が置換されたフェニル基並びに酸又は塩基付加塩を表し、但し、 $[X]$ が、 R_1 、 R_2 、 R_3 が水素原子であり且つ R_4 が水酸基を表す基(A)を表す式(I)の化合物及び $[X]$ が、 R_5 、 R_6 及び R_7 が水素原子であり又は R_5 及び R_6 が水素原子であり且つ R_7 が1～4炭素原子を含むアルキル基を表す基(B)を表す式(I)の化合物を除く}。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_A 及び R_B が1～4炭素原子を含むアルキル基を表す場合には、それは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は t -ブチル基である。 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 がハロゲン原子である場合には、それは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。好ましくは、それは、塩素である。 R_4 が4個以下の炭素原子を含むアルケニル基である場合には、好ましくは、それは、ビニル基又はプロペニル基である。 R_4 が4個以下の炭素原子を含むアルキニル基である場合には、好ましくはそれは、エチニル又はプロピニル基である。 R_3 又は R_4 が1～4炭素原子を含むアルキルオキシ基を表す場合には、好ましくは、それは、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基である。 R_4 が1～4炭素原子を含むアルキルチオ基である場合には、好ましくは、それは、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基である。 R_4 が $NR_A R_B$ 基(式中、 R_A 及び R_B は、同じか又は異なって、水素原子又は1～4炭素原子を含むアルキル基を表す)である場合には、好ましくはそれは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はメチルエチルアミノ基である。 R_4 が $-NR_A R_B$ 基(R_A 及び R_B は、窒素と共にヘテロ環を形成する)である場合には、好ましくは、それは、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ又はチオモルホリノ基であり、これらのアミノ基の各々は、適宜、酸化型である。

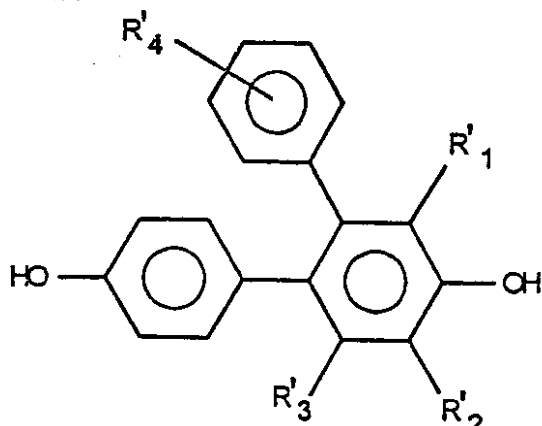
自然に、この発明は、式(I)の化合物の塩に及ぶ(特に、式(I)の化合物がアミノ官能基を含む場合)。これらは、例えば、次の酸により形成される塩である：塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、蟻酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、蔞酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アルカンスルホン酸例えばメタン及びエタンスルホン酸誘導体、アレンスルホン酸誘導体例えばベンゼン及びパラトルエンズルホン酸誘導体並びにアリアルカルボン酸誘導体。

これらは又、例えば、ナトリウム若しくはカリウムアルコラート等の誘導体又はカリウム若しくはナトリウムフェノラート等の誘導体を得るために、塩基又はアルカリ若しくはアルカリ土類金属の作用の下で形成される塩でもある。

この発明の一層特定した主題は、上述の一般式(I)の化合物(式中、 $[X]$ は、一般式(A)の芳香族炭素環)である。

この発明の一層特定した主題は、上述の一般式(I)の生成物(式中、 $[X]$ は、一般式(B)の芳香族炭素環)である。

この発明の一層特定した主題は、下記的一般式(I')に対応する上記の一般式(I)の生成物である：



(I')

{式中、 R'_1 、 R'_2 及び R'_3 は、水素原子又は1～4炭素原子を含むアルキル基を表し、 R'_4 (メタ又はパラ位置)は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、-

10

20

30

40

50

NR_AR_B 基又は $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{NR}_A\text{R}_B$ 基 (n 、 R_A 及び R_B は、前述の通りである)、並びにこれらの酸付加塩を表す。 R'_4 が、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{NR}_A\text{R}_B$ 基である場合には、それは、好ましくは、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{NMe}_2$ 基である。

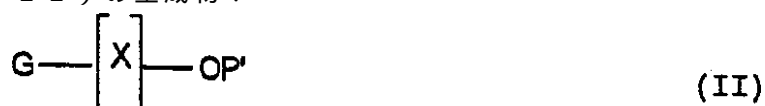
この発明の一層特定の主題は、一般式 (I') (式中、 R'_1 、 R'_2 及び R'_3 は、水素原子である) に対応する前述の一般式 (I) の生成物である。

この発明の全く特定の主題は、前述の一般式 (I) の化合物である { 式中、 R_6 は、ハロゲン原子又は $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 基を表し、 R_7 は、水素原子を表す}。

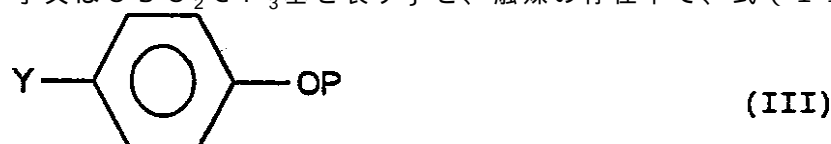
この発明の全く特定の主題は、前述の一般式 (I) の化合物であり、それらの名称は、下記の通りである：

- 5 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) 2 - ナフタレノール、
- 1, 5 - ジクロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール、
- 5 - クロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール。

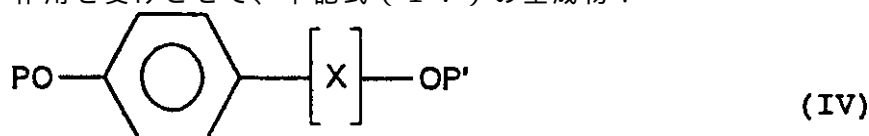
この発明の主題は又、上述の式 (I) の生成物の製造方法でもあり、該方法は、下記式 (II) の生成物：



{ 式中、 $[\text{X}]$ は、前述の通りであり、 P' は、保護基を表し、そして G は、ハロゲン原子又は OSO_2CF_3 基を表す}を、触媒の存在下で、式 (III) の生成物：



{ 式中、 Y は、ハロゲン原子、 B(OH)_2 基又は Sn(R)_3 基 (式中、 R は1~8炭素原子を含むアルキル基を表す)を表し、 P は、 P' と同じか又は異なる保護基を表す}の作用を受けさせて、下記式 (IV) の生成物：



{ 式中、 P 、 P' 及び $[\text{X}]$ は、前述と同じ意味を有する}を得、式 (IV) の生成物を、前述の式 (I) の生成物を得るために少なくとも一の脱保護反応にかける (適宜、対応する塩を得るために酸又は塩基の作用を受けさせる) ことを特徴とする。

式 (II) の芳香族化合物を式 (III) の芳香族化合物と結合させることによる式 (IV) のビフェニルの形成は、パラジウム誘導体から選択する触媒の存在下で、又は銅の存在下で行ない (Y がヨウ素原子である場合)、それ故、下記の論文に記載された条件下で行なうことができる：

- A. Huth, I. Beetz及びI. Schumann Tetrahedron (1989) 45 6679: 条件: Na_2CO_3 2 M / $\text{Pd}(\text{P}_3)_4$ / トルエン / LiCl / EtOH / .)
- J. K. Stille Ang. Chem. Int. Ed. (1986) 25 508: 条件: $\text{Pd}(\text{P}_3)_4$ / LiCl / ジオキサン / .)
- T. Oh-e, N. Migawa及びA. Suzuki J. Org. Chem. (1993) 58 2201-2208: 条件: K_3PO_4 / KBr / $\text{Pd}(\text{P}_3)_4$ / ジオキサン / .)
- P. E. Fank Chem. Rev. (1964) 38 139: 条件: Cu / DMF / 120 (Y がヨウ素原子である場合)
- E. Erdik Tetrahedron (1992) 48 9577: 条件: $n\text{BuLi}$ / THF / - 78 - 2) ZnCl_2 - 3) ArBr / $\text{Pd}(\text{P}_3)_4$ /) . 4) HCl / MeOH .

この発明の主題は又、式 (I) の生成物の製造方法でもあり、該式中、 $[\text{X}]$ は、前述の式 (A) の芳香族炭素環であり、該方法は、式 (V) の生成物：

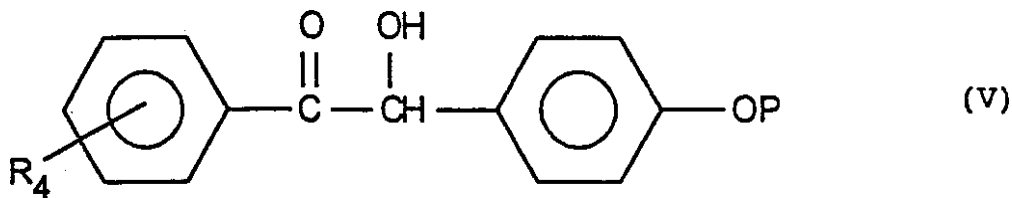
10

20

30

40

50

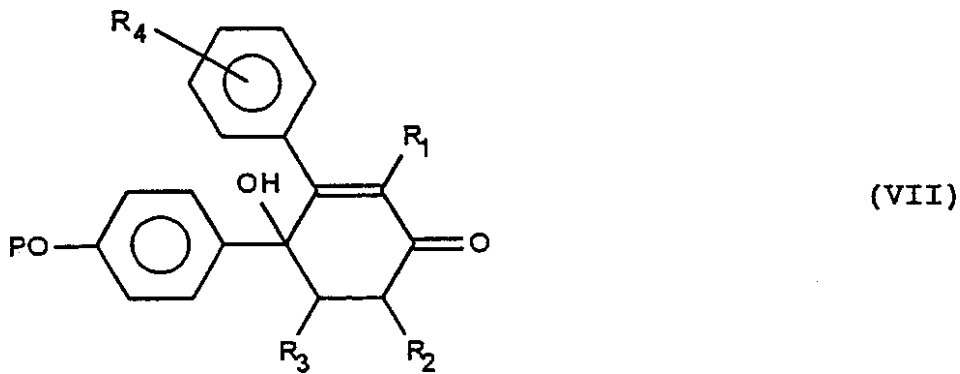


{ 式中、 R_4 及びPは、前述の通りである } を、一般式 (VI) のメチルビニルケトン :



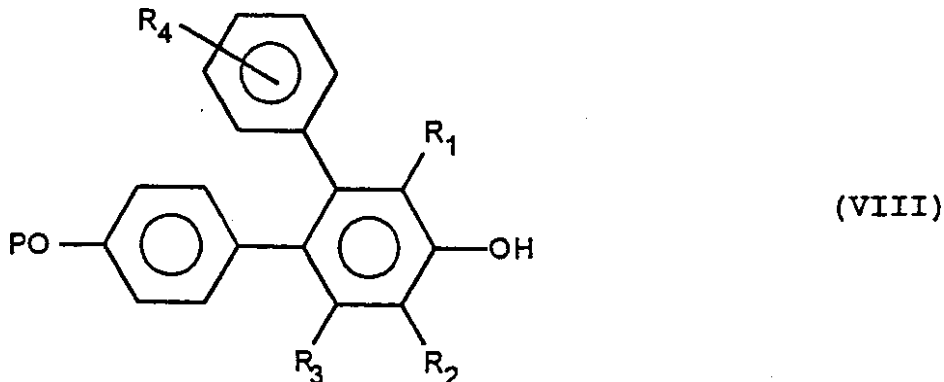
10

{ 式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、前述の通りである } の作用を受けさせて、式 (VII) の生成物 :



20

{ 式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及びPは、前述の通りである } を得、これを、脱水及び芳香族化剤の作用を受けさせて、下記式 (VIII) の生成物 :



30

{ 式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及びPは、前述の通りである } を得、これを、式 (I) の生成物 (式中、 $[X]$ は、式 (A) の芳香族炭素環である) を得るために脱保護試薬の作用を受けさせる (所望であれば、対応する塩を得るために、酸の作用を受けさせる) ことを特徴とする。

40

保護基P又はP'は、好ましくは、1~4炭素原子を含むアルキル基、ベンジル基及び $R_C R_D R_E S i$ 基 (ここに、 R_C 、 R_D 及び R_E は、同じか又は異なって、1~4炭素原子を含むアルキル基又はフェニル基を表す) より選択する。それは、全く特定すれば、メチル、フェニル、*t*-ブチルジメチルシリル及び*t*-ブチルジフェニルシリル基である。

一般式 (III) のメチルビニルケトンの式 (II) の生成物に対する作用は、好ましくは、塩基例えば灰汁の存在下でジオキサン/水混合物中で行なう。

脱水及び芳香族化反応を、例えば、無機酸例えばリン酸を用いて、150 の温度で4時間にわたって行なう。

脱保護反応は、当業者に公知の標準的な脱保護方法である。かなり完全なリストが下記の仕事において見出される : Protective groups in organic synthesis T.W greene, John

50

Wiley & sons (1981)。

例えば、P又はP'がメチル基を表す場合には、脱保護反応を、ジクロロメタン中のトリプロモボラン又はピリジン中の塩酸の作用によって行なうことができる。P又はP'がベンジル基を表す場合には、接触水素添加又は加水分解を、トリフルオロ酢酸を用いて行なうことができる。P又はP'がシリル基を表す場合には、脱保護を、テトラヒドロフラン (THF) 中でテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用いて行なうことができる。

酸又は塩基による塩形成を、標準条件下で行なう。この操作は、例えば、エーテル溶液中で塩酸を用いて行なう。

式 (I) の化合物並びにそれらの製薬上許容し得る酸又は塩基を用いた付加塩は、薬理的観点から特に有用な生成物である。

それらは、エストロゲンレセプターの元々のリガンドである。それ故、それらを、低フォリクリン症 (hypofolliculinia) に関連した疾患例えば無月経、月経困難、反復する流産、月経前障害の治療において、ある種のエストロゲン依存性の病状例えば前立腺アデノーマ又は癌腫、乳癌腫及びそれらの転移の治療において、或は乳房の良性腫瘍の治療において用いることができる (閉経及び特に骨粗鬆症に関連した症状の抗向子宮性治療並びに置換治療の両者として)。

それ故、この発明の主題は、医薬としての、前述の式 (I) の生成物並びにそれらの製薬上許容し得る酸又は塩基での付加塩である。

この発明の一層特定の主題は、医薬としての、前述の式 (I') に対応する前述の式 (I) の化合物並びに製薬上許容し得る酸又は塩基での付加塩である。

この発明の全く特定の主題は、医薬としての、下記の式 (I) の生成物である：

5 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] 6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) 2 - ナフトレノール、

5 - クロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) 2 - ナフトレノール、

1, 5 - ジクロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフトレノール。

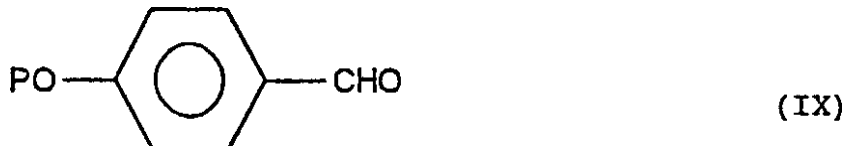
この発明は、少なくとも一の上記の医薬を活性成分として含む製薬組成物に及ぶ。

式 (I) の組成物は、消化管経路、非経口経路又は局所経路により (例えば、経皮的経路により) 用いられる。それらを、常法に従って調製される単錠剤又は糖衣錠剤、カプセル、顆粒、坐薬、膣坐薬、注射用製剤、軟膏、クリーム、ゲル、マイクロスフェア、インプラント、絆創膏の形態にて処方することができる。

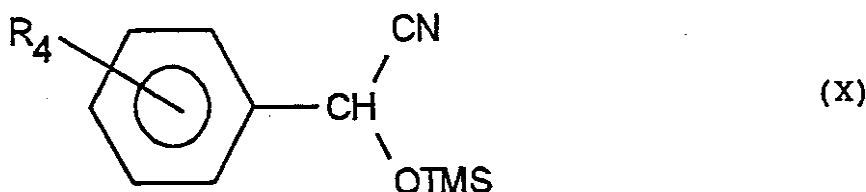
活性成分は、通常これらの製薬組成物において用いられる賦形剤例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、マグネシウムステアレート、ココアバター、水性又は非水性ビヒクル、動物又は植物起源の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール、種々の湿潤剤、分散助剤又は乳化剤、防腐剤と共に取り込むことができる。

投与量は、治療される病気及び投与経路により変化する：それは、例えば、成人の場合、経口経路により、1日当り1~100mgであってよい。

上記の一般式 (V) の生成物は、下記の一般式 (IX) の生成物：



の、下記の一般式 (X) の生成物：



への、強塩基例えばLDA (リチウムジイソプロピルアミド) の存在下での作用により得られる。

10

20

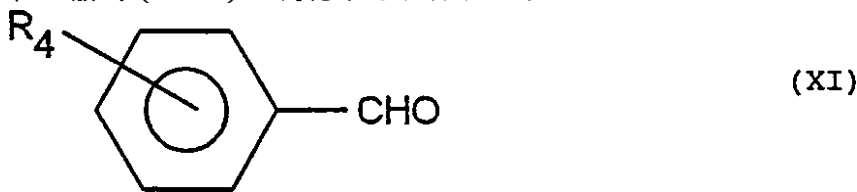
30

40

50

この反応は、S.HUNIG等Chem.Ber. (1980) 113, 324-332に記載されている。

式(X)の生成物は、ルイス酸例えば ZnI_2 の存在下で、トリメチルシリルシアニドの、一般式(XI)の対応するアルデヒド：



への作用により得られる。

この反応は、Synthesis (1980) p.861-868に記載されている。式(IX)の保護された生成物は、パラヒドロキシベンズアルデヒドから、アルコールについて上述のT.W. Greene

10

による仕事に記載された標準的な保護方法により得られる。
式(II)、(III)、(IX)、(X)及び(XI)の生成物は、市販品であり、或は、当業者に公知の芳香族化合物についての標準的官能化方法により容易に入手することができる。

式(VI)の生成物も又、当業者には、容易に入手することができるものである。

式(V)の生成物{式中、 R_4 は、パラ位置の1~4炭素原子を含むアルコキシであり且つPは、1~4炭素原子を含むアルキルである}は、公知であり、下記の参考文献に記載されている：

Chemical Abstract: 65-10442b, 112-148858n, 59-9865f。

20

最後に、この発明の主題は、新規な工業製品としての及び特にこの発明の実行に必要な新規な中間体生成物としての、上記の一般式(IV)、(V)、(VII)及び(VII)の生成物であるが、 R_4 が1~4炭素原子を含むアルキルオキシ又はハロゲン原子であり且つPが1~4炭素原子を含むアルキル基である式(V)の生成物及び R_4 がメトキシ基であり、Pがメチル基であり且つ R_1 、 R_2 及び R_3 が水素原子である式(VII)及び(VII)の生成物、並びにP及びP'がメチル又はアシル基であり、Xが R_5 、 R_6 及び R_7 が水素原子である基Bを表す式(IV)の生成物を除く。

下記の例は、この発明を説明するが、制限するものではない：

調製1： [4-(フェニルメトキシ)フェニル]-ホウ酸(boronic acid)

ステージA： 1-ブロモ-4-(フェニルメトキシ)-ベンゼン

30

15.26gの水素化ナトリウム(油中50%)を、0℃で、320mlのジメチルホルムアミド(DMF)中の50gのパラブロモフェノールの溶液に不活性ガスの下で加え、攪拌を、30分間、0℃で行ない、次いで、37.7mlのベンジルブロミドを加える。攪拌を2時間30分にわたって行なう一方、温度を20℃まで上昇させ、次いで、反応混合物を、氷冷した水中に注ぎ、沈殿を濾過して乾燥する。73.35gの予想された生成物が得られる。

Rf: 0.85 (薄層クロマトグラフィー、支持体: シリカ、溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3)。

I.R. スペクトル: ($CHCl_3$)

OHの不在

40

芳香族 1592、1580及び1488 cm^{-1}

ステージB： [4-(フェニルメトキシ)フェニル]-ホウ酸

143mlのn-ブチルリチウム(nBuLi)の溶液を、375mlのテトラヒドロフラン(THF)中の47.08gのステージAで得られた生成物に、不活性ガスの下で、-78℃で、滴下し、攪拌を1時間にわたって行ない、次いで、36.5mlのトリエチルボレートを加える。攪拌を14時間にわたって行なう一方、温度を20℃まで上昇させ、反応媒質を、45mlの濃硫酸を含む氷冷した水の溶液を用いて、1時間にわたって、20℃で、加水分解する。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を2Nソーダで洗い、この水相を、ホウ酸を沈殿させるために、塩酸の1N溶液を用いて、pH=1まで酸性にする。沈殿を濾過及び乾燥した後に、28.54gの予想された生成物が得られる。

50

R f : 0 . 1 6 シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3)

I . R . スペクトル : (Nujol)

一般的吸収 3 6 5 0、3 6 1 5、3 5 1 0 及び 3 4 2 0 cm^{-1}

O H / N H 領域

芳香族 1 6 0 5、1 5 7 0 及び 1 5 1 0 cm^{-1}

B - O 1 4 1 0、1 3 4 0 cm^{-1}

調製 2 : [4 - [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] フェニル] - ホウ酸

ステージ A : 1 - ブロモ - 4 - [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] ベンゼン

4 0 0 m l のジメチルホルムアミド、3 1 . 1 8 g のイミダゾール及び 1 2 5 . 8 9 g の 1 , 1 - ジメチル - エチル - ジフェニル - クロロシランを、8 0 . 8 9 g のパラブロモフェノールに、不活性大気下で、周囲温度にて加え、次いで、得られた溶液を 2 時間にわたって攪拌する。反応媒質を 2 リットルの水に注ぎ、沈殿を観察し、その固形分を酢酸エチルで可溶化し、その水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を、減圧下で、油が得られるまで、乾燥し、蒸発させる。ペンタンを加えて、結晶化を観察する。沈殿の濾過及び乾燥の後に、1 7 9 . 2 4 g の予想された生成物が得られる。R f : 0 . 5 3 (薄層クロマトグラフィー、支持体 : シリカ、溶離剤 シクロヘキサン / A c O E t 9 5 / 5)

融点 : 5 6

N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z)

1 . 0 9 s S i t B u

6 . 6 3 m H ₃、H ₅

7 . 1 7 m H ₂、H ₆

7 . 6 9 d d S i ₂ につき 4 H

7 . 4 S i ₂ につき 6 H

ステージ B : [4 - [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] フェニル] - ホウ酸

6 0 m l の n - ブチル - リチウムの溶液を、1 0 0 m l の無水テトラヒドロフラン中の前記のステージの 3 0 g の生成物の溶液に、- 7 8 で、不活性ガスの下で滴下し、次いで、3 0 分間、- 7 8 での攪拌の後に、9 . 9 5 m l のトリメチルボレートを加える。2 時間 3 0 分にわたる攪拌の後に、水浴の温度は、1 1 . 9 に高められており、2 0 m l の水を滴下して加え、攪拌を、周囲温度で 7 2 時間にわたって行なう。減圧下でのテトラヒドロフランの蒸発の後に、水相をエーテルで抽出し、その後、油 (2 6 . 3 5 g) が得られるまで、減圧下で乾燥して濃縮し、該油を、ヘキサン / 酢酸エチル混合物 (1 / 1) を用いるシリカ上での濾過クロマトグラフィーにより精製して、2 量体形態の 7 . 7 3 g の予想された生成物を得る。

I R (C H C l ₃)

O - S i 9 1 5 及び 1 2 5 5 cm^{-1}

B - O 1 3 5 0 及び 1 3 7 0 cm^{-1}

芳香族 1 5 1 5、1 5 7 0 及び 1 6 0 2 cm^{-1}

N M R (C D C l ₃)

1 . 1 1 t B u

6 . 8 1 及び 7 . 8 8 P h - O

7 . 3 ~ 7 . 5 (6 H) 及び 7 . 7 2 (4 H) P h S i

調製 3 : (4 - メトキシフェニル) - ホウ酸

無水ジエチルエーテル中の 1 0 g の p - ブロモアニソールの 1 0 0 m l の溶液を、5 m l の無水ジエチルエーテル中の 1 . 3 g のマグネシウム削りくずの懸濁液に、還流下で、不活性ガス下で滴下し、混合物を還流下に 2 時間放置する。次いで、反応媒質を、- 7 0 に冷却した 6 0 m l 中の無水エーテル中の 9 . 0 2 m l のトリエチルボレートの溶液中に

10

20

30

40

50

注ぐ。-70 で1時間攪拌し、次いで周囲温度で1時間攪拌した後に、溶液を、11 mlの硫酸及び50 gの水を含む混合物中に注ぎ、攪拌を1時間行なう。有機相を100 mlの重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で抽出し、水相を合わせ、6N 塩酸で再酸性化し、エーテルで抽出し、減圧下で乾燥して蒸発させる。3.9 gの予想した生成物が得られる。

I. R. スペクトル: (Nujol)

複合吸収 OH/NH領域、1609、1573及び1518 cm^{-1}

NMR (DMSO-d6, 300 MHz)

3.76 s OCH₃

6.88 d J = 9 Hz H₃及びH₅

7.78 d J = 9 Hz H₂及びH₆

7.86 B(OH)₂

10

調製4: 4-(ジメチルアミノエトキシ)フェニルボロネート。

50 mlのテトラヒドロフラン中の2.5 gの特許RO83118に記載された1-ブromo-4-(ジメチルアミノ)エトキシベンゼンを、-78 に冷却し、次いで、7.86 mlのn-ブチルリチウムを5分間にわたって加える。攪拌を-78 で30分間にわたって行ない、1.35 mlのトリメチルボレートを10分間にわたって加え、反応媒質を、-78 で2時間攪拌し、次いで、周囲温度で3時間攪拌する。3 mlの水を滴下し、攪拌を、周囲温度で72時間にわたって行なう。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、シリカ上でのクロマトグラフィー(溶離剤 THF)にかけ、次いで、中性アルミナ上でのクロマトグラフィーにかける(溶離剤: CH₂Cl₂、次いで、CH₂Cl₂-MeOH 95-5)。810 mgの予想された生成物が得られる。

20

Rf = 0.2 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5)。

実施例1: 5-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]6-(4-ヒドロキシフェニル)2-ナフタレノール。

ステージA: 1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]6-メトキシ2-ナフタレノール。

a) 1-ブromo6-メトキシ2-ナフタレノール。

15 mlのエタノール中の実施例2のステージAで調製した1.05 gの6-メトキシ2-ナフタレノール、0.84 gのN-ブromoアセタミドを加えて、攪拌を、周囲温度で1時間にわたって行なう。反応媒質を、800 mlの水中に注ぎ、その後、塩化メチレンで抽出して、乾燥し、溶媒を、減圧下で蒸発させ、残留物を、シリカ上でのクロマトグラフィーにより精製する(溶離剤: シクロヘキサン-ジクロロメタン 50-50)。0.75 gの予想された生成物が集められる。

30

b) 2.5 gのステージAで得られた生成物と、150 mlのジオキサン中の2.45 gの調製4に示した4-(ジメチルアミノエトキシ)フェニルボロネートを、還流下で、3時間にわたって、0.85 gのパラジウムテトラキス及び3.8 gのリン酸カリウム一水化物の存在下で攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、シリカ上でのクロマトグラフィーにかけ(溶離剤: ジクロロメタン-メタノール 95-5)、そして1.8 gの予想された生成物を得る。

40

ステージB: 1-[4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル]6-メトキシ2-ナフタレノールトリフルオロメタンスルホネート。

ステージAで得られた1 gの生成物を、30 mlのピリジンと混ぜ、次いで、1.25 mlのトリフリック無水物を加える。反応媒質を、3時間にわたって、80~90 に加熱し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に注ぐ。酢酸エチルによる抽出を行ない、その後、乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーにかける(溶離剤: シクロヘキサン-酢酸エチル 7-3、次いで、ジクロロメタン-メタノール 95-5)。0.72 gの予想された生成物が得られる。

Rf = 0.3 (溶離剤: CH₂Cl₂-CH₃OH 95-5)。

ステージC: N,N-ジメチル2-[4-[6-メトキシ2-(4-メトキシフェニル

50

) 1 - ナフタレニル] フェノキシ] エタンアミン。

ステージBで得られた0.64gのトリフラートを、30mlのジメチルホルムアミド中の調製3で示したように調製した274mgの4 - メトキシフェニルホウ酸と共に、32mgのジパラジウムトリス(ジベンジリデンアセトン)、505mgのリン酸カリウム水和物、177mgの臭化カリウム及び73mgのトリフェニルホスフィンの存在下で3時間120 に加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、シリカ上でのクロマトグラフィーにかける(溶離剤:ジクロロメタン - メタノール 95 - 5、次いで、酢酸エチル - アセトン - メタノール 80 - 10 - 10)。0.28gの予想された生成物が得られる。

Rf = 0.16 (AcOEt - (CH₃)₂CO - CH₃OH 80 - 10 - 10)。

IRスペクトル(CHCl₃)

芳香族: 1625、1610、1600、1572、1515、1499 cm⁻¹。

ステージD: 5 - [- 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル] 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) 2 - ナフタレノール。

ステージCで得られた95mgの生成物を、1.2gのピリジニウム塩酸塩と共に、200 に1時間加熱し、その後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に取り、酢酸エチルによる抽出を行ない、そして乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、シリカ上でのクロマトグラフィーにかけ(溶離剤:ジクロロメタン - メタノール 90 - 10)、そして、35mgの予想された生成物を得る。

Rf = 0.07 (AcOEt - (CH₃)₂CO - CH₃OH 80 - 10 - 10)。

IRスペクトル(Nujol)

芳香族: 1620、1608、1508 cm⁻¹

実施例 2: 5 - クロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール

ステージA: ナフトール 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - ナフタレン

3.75mlの硫酸メチル及び0.8gのソーダを、20mlのメタノール中の3.2gの2, 6 - ジヒドロキシ - ナフタレン及び3mlの水に、不活性大気下に加え、反応媒質を、15時間、40 に加熱する。反応媒質を200mlの水中に注いだ後に、酢酸エチルによる抽出を行ない、その後、乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させる。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、1.2gの予想された生成物並びに1.6gの二重保護された同族体を得る。

Rf = 0.24 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 80 / 20)

NMR (CDCl₃)

3.90 (s) OCH₃

4.89 (ws) OH

7.58 d ; 7.64 d H₄ ; H₈

7.03 ~ 7.15 m 4 H H₁、H₃、H₅、H₇

ステージB: 塩素化

1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - ナフタレン

前記のステージで調製した175mgの生成物を、5mlのクロロホルム中の塩化チオニルの溶液に、不活性大気下で、周囲温度で加え、攪拌を、1時間にわたって行なう。水で洗い、乾燥させ、減圧下での濾過及び蒸発の後に、200mgの予想された生成物が得られる。

Rf = 0.25 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30)

NMR (CDCl₃)

3.91 s OCH₃

5.71 s OH

7.59 d ; 7.97 d H₄ ; H₈

7.23 m H₃

7.11 d J = 2、5 Hz H₅

7.23 m H₇

10

20

30

40

50

ステージ C : トリフラートの形成

1 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 6 - メトキシ - ナフタレン
 0.75 ml のトリフリック無水物を 0 で、50 ml のピリジン中の前述のステージで得られた 600 mg のクロロナフトール溶液に、不活性大気下で加えて、攪拌を、周囲温度で、1.5 時間にわたって行なう。次いで、反応媒質を、300 ml の水中に注ぎ、その後、酢酸エチルによる抽出、乾燥、濾過、次いで減圧下での蒸発を行なう。1 g の予想された生成物が得られ、それをそのまま、下記のステージで用いる。

Rf = 0.28 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30)

ステージ D : カップリング

1 - クロロ - 2 - (4 - [[(1, 1 - ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] フェニル) - 6 - メトキシ - ナフタレン

10

前記のステージで調製した 1 g のトリフラート、調製 2 で得られた 1.5 g のホウ酸、420 mg の臭化カリウム、1.1 g のリン酸カリウム一水化物、100 mg のパラジウムテトラキス及び 50 ml のジオキサンよりなる混合物を 8 時間にわたって一緒に、不活性大気下で、還流下で混合する。水で洗い、乾燥、濾過、次いで、減圧下での蒸発を行なった後に、粗生成物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル混合物 (97 / 3) で溶出するクロマトグラフィーにより精製する。1.4 g の予想された生成物を得る。

Rf = 0.55 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 / 10)

ステージ E : 脱保護 (脱シリル化)

1 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メトキシ - ナフタレン

20

50 ml のテトラヒドロフラン中の 700 mg の前記のステージで得られた生成物及び 1.5 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M / THF) を 30 分間、不活性大気下で且つ周囲温度で攪拌する。減圧下での蒸発の後に、粗生成物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル混合物 (90 / 10) で溶出するクロマトグラフィーにより精製する。300 mg の予想された生成物が得られる。

Rf = 0.45 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30)

NMR (CDCl₃)

3.95 s	OCH ₃	
4.84 m l	OH	
7.16 d	H ₅	30
7.29 d d	H ₇	
7.40 d、7.68 d d、8.29 d	H ₃ 、H ₄ 、H ₈	
6.93 ; 7.40	Ph - OH の H	

ステージ F : 脱保護 : 脱メチル化

5 - クロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール

前記のステージで得られた 300 mg の生成物及び 3 g のピリジニウム塩酸塩を不活性大気下で一緒に混合し、反応媒質を 2 時間にわたって 200 に加熱する。反応媒質を 30 ml の水中に注いだ後に、酢酸エチルによる抽出を行ない、その後、水で洗い、乾燥し、濾過し、そして減圧下での蒸発を行なう。粗生成物を、ジクロロメタン / エーテル混合物 (95 / 5) で溶出するクロマトグラフィーにより精製する。120 mg の純粋な予想された生成物が得られる。

40

Rf = 0.20 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30)

融点 = 254

NMR (CDCl₃)

7.20 ~ 7.40 m、		
7.71 d l、8.13 d l	ナフチルの H	
6.87 ; 7.30	Ph - OH の H	
9.57 s ; 10.00 s	OH (Ph - OH、Naphth - OH)	

実施例 3 : 1, 5 - ジクロロ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ナフタレノール
 操作を、100 mg の 1, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - ナフタレン (

50

0.35 ml の塩化スルフルルの 20 ml のジクロロメタン中の 350 mg の実施例 2 のステージ A の生成物への作用により収率 100% で得られる) で開始し、調製 1 のホウ酸を用いることにより、実施例 2 と同様の方法で行ない、15 mg の純粋な予想された生成物が得られる。

Rf = 0.60 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 50 / 50)

NMR (CDCl₃)

7.40 ; 7.53 d ; 8.04 d ; 8.30 d ナフチルの H

6.94 ; 7.430 Ph - OH の H

4.85 w m ; 5.92 w m (PH - OH、Naphth - OH)

製薬組成物

下記の一般式に対応する錠剤を調製した：

- 実施例 2 の生成物 50 mg
- 賦形剤 (タルク、澱粉、ステアリン酸マグネシウム)

錠剤を 120 mg にて完成するに足りる量

この発明の生成物の薬理学的研究

ヒトエストロゲンレセプター (HOR)

組換えヒトエストロゲンレセプターを含む SF9 細胞のサイトゾル抽出物を、N.R.WEBB 等 (Journal of Method in Cell and Molecular Biology, (1990) Vol.2 No.4, 173-188) により記載された一般的方法論に従って、昆虫 - バキュロウイルス細胞系における過剰発現により得る。ヒトのホルモンレセプター例えばヒトの糖質コルチコイドレセプターの発現のためのその応用は記載されている (G.SRINIVASAN 等、Molecular Endocrinology (1990) vol4 No.2 209-216)。

BaculoGold トランスフェクションキット (PharMingen, 照会番号 21000K) を用いて、L.TORA 等 (The EMBO Journal (1989) vol.8 No.7 1981-1986) による発現ベクター HEGO 中に記載された cDNA 断片 (位置 400 にグリシンを有する野生型ヒトエストロゲンレセプターをコードする領域を含む) を含む組換えバキュロウイルスを生成する。

こうして得られた組換えウイルスを用いて、SF9 昆虫細胞 (ATCC CRL 1711) 中でエストロゲンレセプターを、前に言及した公知の方法論により発現させる。

2×10^7 の SF9 細胞を、 175 cm^2 の「Falcon」フラスコ中で、10% のウシ胎児血清 (FCS) 及び 50 マイクログラム / ml のゲンタマイシンを補った TNM - FH「SIGMA」培地中で培養する。感染後 27 で 40 ~ 42 時間インキュベーションの後に、これらの細胞を、1 ml の溶解緩衝液 (20 mM トリス - HCl pH 8、0.5 mM EDTA、2 mM DTT、20% グリセロール、400 mM KCl) にて、凍結 - 溶解サイクルを更に 2 回繰り返して溶解させる。組換えヒトエストロゲンレセプターを含む上清を、0.5 ml 投与量ずつ、液体窒素中に保存する。

この上清を、一定濃度 (T) のトリチウム化エストラジオールと共に、増大する濃度の未標識のエストラジオール ($0 \sim 1000 \times 10^{-9} \text{ M}$) 又は未標識の試験すべき生成物 ($0 \sim 25000 \times 10^{-9} \text{ M}$) の存在下で、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 (B) をカーボンデキストランを用いる吸着の技術により各インキュベートにて測定する。

相対的結合親和性 (RBA) の計算：

下記の 2 つの曲線を引く：未標識の基準ホルモンの濃度の対数の関数としての又は未標識の試験生成物の濃度の関数としての結合したトリチウム化ホルモンのパーセンテージ ($100 \times B / B_0$)。

方程式の直線

$$I_{50} = 100 (B_0 / B_0 + B_{\text{min}} / B_0) / 2 = 100 (1 + B_{\text{min}} / B_0) / 2 = 50 (1 + B_{\text{min}} / B_0)$$

を決定する。

B_0 = 任意の未標識生成物の不在時の結合したトリチウム化ホルモンの濃度。

B = 濃度 X の未標識生成物の存在時の結合したトリチウム化ホルモンの濃度。

10

20

30

40

50

Bmin = ヒトレセプターに対する大過剰の未標識の基準ホルモン ($1000 \times 10^{-9} \text{M}$) の存在時の、ある濃度 (T) のこのトリチウム化ホルモンのインキュベーションについての結合したトリチウム化ホルモンの濃度。

この直線 I_{50} と曲線との交差は、トリチウム化ホルモンのレセプターへの結合を 50% だけ阻害する未標識の基準ホルモンの濃度 (CH) 及び未標識の試験生成物の濃度 (CX) の見積もりを与える。

試験生成物の相対的結合親和性 (RBA) は、方程式：

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

により計算される。

得られた結果は、下記の通りである：

実施例	HORエストラジオール = 100 24時間
1	28
2	49
3	5

結論：

これらの生成物が、エストラジオールの親和性より 2 ~ 20 倍弱い親和性を有しているにもかかわらず、エストロゲンレセプターに適合することは、この生成物のファミリーについての新規な事実である。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 C 217/20 (2006.01) C 0 7 C 217/20
C 0 7 F 7/06 (2006.01) C 0 7 F 7/06

(56)参考文献 特表平06-507987(JP,A)
特開平02-309357(JP,A)
特開平03-157656(JP,A)
米国特許第04659728(US,A)
仏国特許発明第02682678(FR,B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 39/38
A61P 5/30
A61P 5/32
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)